



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **56016** (13) **U**
(51) МПК-2011.01
A61C 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ СТАНІВ

1

2

(21) u201003903

(22) 06.04.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) КАЙДАШЕВ ІГОР ПЕТРОВИЧ, КУЦЕНКО НЕ-
ЛЯ ЛЕОНІДІВНА, ВЕСНІНА ЛЮДМИЛА ЕДУАРДІ-
ВНА, МИКИТЮК МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА(73) ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛО-
ГІЧНА АКАДЕМІЯ"(57) Спосіб лікування алергічних станів, що вклю-
чає використання індуктивних алергічних станів та
фулеренів, який **відрізняється** тим, що як індук-
тори алергії використовують алерген, а як фуле-
рени використовують модифіковані та немодифі-
ковані його форми.

Корисна модель, що заявляється відноситься до області біології і медицини та може бути вико-
ристана у фармакології.

Проблема лікування алергічних захворювань, в тому числі і атонічної бронхіальної астми (БА) залишається актуальною в сучасній медицині. То-
му основною задачею серед науковців сьогодення є розробка нових напрямлень для підвищення ефективності лікування БА, які спрямовані на патогенетичні ланки цієї патології без побічних впливів на органи та системи організму.

Використання похідних фулеренів відкриває нові можливості в боротьбі з багатьма захворюваннями, що супроводжуються аутоімунними та запальними процесами. Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей фулеренів призвели до можливості застосування наночастинок в клінічній медицині (Использование нанотехнологии в эндодонтическом лечении зубов / В.Румянцев, Ю.Цатурова, Ф.Черджијева и др. // CATHEDRA.-2008.-Xsl.-С.46-49.; Залесский В.Н., Дынник О.Б. Молекулярная медицина: применение нанотехнологии для молекулярной визуализации в кардиологии // Укр. мед. часопис.-2008.- №1.-С.25-32. ; Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження їх результатів у медичну практику / Л.Г. Розенфельд, В.Ф. Москаленко, І.С. Чекман, Б.О. Мовчан // Укр. мед. часопис.-2008.-№5.-С.63-68.).

Відомо ряд способів застосування фулеренів під час вірусних захворювань, таких як, ГРВІ та ВІЛ, онкологічних та нейродегенеративних захворювань, при остеопорозі та захворюваннях судин (Шимановский Н.Л. Нанотехнологии в современной фармакологии/УМеждународній медицинский журнал. - 2009. ~ Т. 15, № 1. - С. 131-135). Відомий

протівірусний засіб, який вміщує фулерен-полігідрополіамінокапронову кислоту у вигляді 1% мазі (Пат. 2333752С1 Российская Федерация, МПК А61К3 1/195, А61К33/44, А61К9/08, А61Р31/12. Противовирусное средство / Раснецов Л.Д., Шварцман Я.Ю., Лялина И.К.; заявитель и патентообладатель Раснецов Л.Д. - № 2007107866/15 ; заявл. 02.03.07; опубл. 20.09.08.) Також, відомий спосіб лікування хворих з бронхообструктивним синдромом шляхом інгаляційного введення в організм водно-мінерального розчину природних фулеренів (Пат. 2005124633А Российская Федерация, МПК А61М 15/00. Способ лечения больных с бронхообструктивным бронхитом. / Ширинки С.В.; заявитель и патентообладатель Ширинки С.В. - № 2005124633/14 заявл.02.08.05; опубл. 27.02.07, Бюл. № 6). Відомий спосіб лікування ран різної етіології з використанням гідрогелевого покриття, що вміщує фулерен Сбо (Пат. 2372944С2 Российская Федерация, МПК А61Л15/44, А61Л15/32, А61К31/17. Покрытие для лечения ран / Попов В.А., Венгерович Н.Г., Макин Д.Н. и др.; заявители и патентообладатель Попов В.А., Венгерович Н.Г., Макин Д.Н. и др. - № 20081100440/15; заявл. 09.01.08, опубл. 20.07.09).

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб використання фулеренів з метою пригнічення ІgЕ-залежного викиду медіаторів запалення (Ryan J.J, Bateman H.R, Stover A., et. al. Fullerene nanomaterials Inhibit the allergic response // J Immunol. - 2007. - Vol. 1. - P. 665-672.). Суть цього способу полягає в тому, що миші віком 16-20 тижнів отримували внутрішньочеревне 50 мкг анти-DNP антитіла до ІgЕ у фосфатно-сольовому буфері. Після цього тварини отримували 50 нг полігідроксиСбо у 100

(19) **UA** (11) **56016** (13) **U**

мкл фосфатно-сольового буферу. Через 24 години мишам вводили 100 мкг DNP-альбуміну в 100 мкл фосфатно-сольового буферу.

Недоліком існуючого способу є використання не самих алергенів, а їх імітаторів (анти-IgE антитіла) та використання лише однієї водорозчинної форми фулерену (полігідроксиСбо) під час розвитку опасисто-залежної системної анафілактичної реакції з переважним вивченням клітинно-залежного синтезу та викиду біологічно-активних речовин, що не дає можливості оцінити розвиток алергічного запалення в органах мішенях.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб лікування алергічних станів, шляхом удосконалення відомого, використовуючи експериментальну модель бронхіальної астми з метою створення умов розвитку алергічного запалення. При цьому в організм одночасно можуть надходити алергени, які є причинними у розвитку алергічного запалення та терапевтичні агенти у вигляді різних форм фулеренів.

Поставлена задача вирішується шляхом створення способу лікування алергічних станів, що включає використання індуктивних алергічних станів та фулеренів, який відрізняється тим, що в якості індукторів алергії використовують алерген, а в якості фулеренів використовують модифіковані та немодифіковані його форми.

Запропонований спосіб дозволяє високоспецифічно впливати на патогенетичні механізми розвитку алергічного запалення, що суттєво підвищує ефективність лікувально-профілактичних заходів та покращить надання медичної допомоги при алергіях.

Заявлений спосіб виконується наступним чином:

Експериментальні дослідження були проведені на мишах лінії Balb/c віком 6 тижнів. У піддослідних тварин була відтворена експериментальна бронхіальна астма (БА) шляхом внутрішньочеревної сенсibiliзації тварин розчином овалбуміну (ОВА група) в стерильному фізіологічному розчині. Сенсibiliзацію проводили в 0 та 14 день. На 24, 25, 26 дні тваринам вводився ОВА у вигляді аерозолі, генерованого із 1 % ОВА у 0,9 % фізіологічному розчині за допомогою інгалятора ультразвукового «Муссон-2» (ФГУП «Алмаз», г. Ростов-на-Дону, Россия) протягом 40

хвилин. Тваринам з БА в 1 дослідній групі вводили водну дисперсію FC₆₀ (ОВА-FC₆₀ група), тваринам з БА в 2 дослідній групі вводили водну дисперсію FC₆₀ в суміші з ОВА (ОВА-FC₆₀-ОВА група), тваринам з БА в 3 дослідній групі вводили розчин модифікованого фулерену (1,2метанофулеренСбо)-б1карбоксилатид (ОВА-mFC₆₀ група), тваринам з БА в 4 дослідній групі вводили розчин модифікованого фулерену кон'югованого з ОВА (ОВА-mFC₆₀-ОВА група). Досліджувані фулерени вводили внутрішньочеревно в дозі по 50нг у вигляді розчинів за 1 годину до кожної інгаляції. На 26 день після останньої інгаляції ОВА тваринам проводили евтаназію шляхом цервікальної дислокації. У тварин після забою забирали селезінку з подальшим отриманням суспензії спленоцитів для оцінки стану імунокомпетентних клітин та легені для отримання тканинних відбитків для оцінки змін в органах мішенях.

Розвиток БА у тварин підтверджений клінічними симптомами алергічного запалення, зниженням температури тіла (зумовлене синтезом та вивільненням основного медіатора алергії - гістаміну), легеневою еозинофілією та зниженням загальної кількості імунокомпетентних клітин в суспензії спленоцитів експериментальних клітин.

Введення фулеренів експериментальним тваринам з БА призводило до попередження зниження температури тварин після інгаляції ОВА. При цьому mFC₆₀ більш виражено запобігав зниженню температури та сприяв більш стрімкому її відновленню. Отримані дані свідчать про здатність фулеренів попереджати синтез та вивільнення гістаміну і таким чином пригнічувати розвиток реакції гіперчутливості негайного типу.

Під час вивчення змін в органах мішенях, а саме зменшення кількості еозинофілів у відбитках тканин, як один з критеріїв алергічного запалення, показано, що введення фулеренів призводило до зниження числа цих клітин (табл.). При цьому найбільш ефективним виявився модифікований некон'югований FC₆₀. Саме у тварин даної групи число еозинофілів наближалось до показників інтактної групи і складало 5,5±2 %. Тож зниження рівня легеневої еозинофілії є показником того, що введення фулеренів виявляло імунорегулюючу дію при алергічному запаленні в легенях при експериментальній БА.

Таблиця

Вплив фулеренів на рівень еозинофілів у відбитках тканин легень у тварин з експериментальною БА (M±m)

Групи тварин	Кількість еозинофілів, %
1н такт, (n = 6)	4,3±1,0 [#]
ОВА-ОВА, (n = 6)	16,5±4,9*
ОВА-FC ₆₀ , (n = 6)	14,3±4,8
ОВА-FC ₆₀ -ОВА (n = 6)	12,5±4,7
ОВА-mFC ₆₀ , (n = 6)	5,5±1,5 [#]
ОВА-mFC ₆₀ -ОВА, (n = 6)	12,2±4,1

Примітки:

* - вірогідно щодо показників інтактної групи

- вірогідно щодо показників групи тварин з експериментальною БА

При оцінці імунної системи мишей з БА в групі тварин, яким вводили модифікований фулерен, кон'югований з ОВА, спостерігалось підвищення експресії молекул CD4⁺ спленоцитів на 25 %, а в групі тварин, яким вводили FC₆₀ в суміші з ОВА на 6 %. В той час як в групах тварин, яким вводили інші форми фулеренів, рівень експресії молекул CD4⁺ майже не змінювався. Кількість CD8⁺ клітин вірогідно збільшувалась на 63 % у тварин, яким вводили FC₆₀ в суміші з ОВА та у тварин, яким вводили модифікований фулерен на 16,3 %. В групі тварин, яким вводили водну дисперсію FC₆₀ відмічалось зниження CD8⁺ клітин на 14,3 % у

порівнянні із тваринами з БА. Введення модифікованого FC₆₀, кон'югованого з ОВА, не виявило змін у рівні експресії CD8⁺.

Позитивний результат від заявленого способу лікування алергічних станів з використанням фулеренів полягає в зниженні інтенсивності алергічного запалення на фоні введення різних форм фулеренів C₆₀ за умов розвитку експериментальної БА. При цьому, терапевтичний ефект спостерігається як для фулерену, кон'югованого з алергеном, так і не кон'югованого, що свідчить про прямий антиалергійний ефект фулерену.