



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15628 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАДІАЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ ОРГАНІЗМУ

1

2

(21) u200512533

(22) 26.12.2005

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Узленкова Наталія Євгенівна, Мамотюк Євген Михайлович

(73) ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ  
ІМ.С.П.ГРИГОР'ЄВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК  
УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування радіаційних уражень організму шляхом перорального введення антиоксидантного комплексу, який **відрізняється** тим, що як антиоксидантний комплекс використовують препарат "Есмін", який вводять щоденно спочатку за два дні до радіаційного впливу по 1 капсулі 2 рази на добу, а потім протягом 15 днів після впливу по 1 капсулі 1 раз в день.

Корисна модель належить до медицини, а саме до радіаційної медицини, і може бути використана для фармакологічного захисту організму за умов дії радіаційного чинника та при радіаційних ураженнях організму.

Радіаційні ураження організму, які виникають внаслідок аварійних ситуацій при дії високих доз іонізуючого опромінення або в умовах радіотерапії, складають одну з важливих та актуальних проблем радіаційної медицини. В умовах сьогодення, коли напруженість антропогенного фактору, у тому числі радіаційного, в тих або інших умовах життя невпинно зростає, особливо гостро постає необхідність фармакологічного захисту контингентів людей радіаційного ризику. Сучасна ситуація потребує пошуку і використання лікарських засобів з урахуванням особливостей дії іонізуючого опромінення, яке комбінується із шкідливим впливом інших чинників навколишнього середовища. Особливостями радіаційних уражень в таких умовах є системність поєднання у патогенезі специфічних радіогенних та неспецифічних механізмів. Згідно до сучасних уявлень, одним з таких важливих патогенетичних механізмів при радіаційних ураженнях є порушення співвідношення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та антиоксидантного статусу організму. Дані, накопиченні за роки, які минули після аварії на ЧАЕС, свідчать про те, що особи, які зазнали дію гострого опромінення або протягом тривалого часу працювали в умовах Чорнобильської зони, а також мешканці забруднених територій (дорослі і діти) мають порушення окисного гомеостазу, які характеризуються підвищенням вмісту продуктів вільнорадикального окислення та зниженням активності антиоксидантних ферментів. Але накопичений досвід

також показав, що фармакологічні засоби, відомі як радіопротектори у випадку гострого ураження, малопридатні для усунення нелегальних радіаційних уражень і профілактики розвитку віддалених наслідків дії радіаційного впливу. Також біохімічні дослідження показників окисного гомеостазу у радіотерапевтичних пацієнтів в умовах проведення їм курсів терапевтичного опромінення вказували на необхідність фармакологічної корекції окисного дисбалансу для запобігання розвитку радіаційних порушень. Відомо, що висока функціональна активність антиоксидантної системи це найефективніший ендогенний чинник захисту від променевого ураження. Тому одним з перспективних напрямків профілактики та лікування радіаційних уражень є підтримка і підсилення можливостей системи антиоксидантного захисту організму з використанням антиоксидантних комплексів.

На сьогоднішній час достатньо число досліджень виконаних у цьому напрямку. Відомі способи нормалізації окисного гомеостазу радіаційного походження шляхом використання природних препаратів, наприклад апіфітопродуктів (препарати Мелісан-3 і Флора-7) по 15г тричі на добу протягом 2 тижнів, або вживання витягу з плодів папайї (препарат Біо-Нормалайзер) у вигляді сухого порошку по 3 г на день після їжі [Порушення окисного гомеостазу у віддалений період після Чорнобильської аварії. Засоби корекції / Овсяннікова Л.М., Альохіна С.М., Дробінська О.В. та ін. - К., 2001. - 53с.]. Використання зазначених препаратів призводило до підвищення активності антиоксидантних ферментів і відновлення порушеного окисного гомеостазу, але вони стосуються, в основному, корекції радіаційних порушень, які виникають внаслідок радіаційного впливу з дозовим наванта-

(19) UA (11) 15628 (13) U

женням порядку 0,5-1,5Гр і практично не стосуються гострих радіаційних уражень. Ефективним при гострій променевої хворобі I-II ступеня тяжкості виявилось застосування білково-вуглецевих ліофілізованих екстрактів з морських продуктів (препарат Маревіт), який вживали по 30г сухого порошку 1 раз на добу після їжі протягом 2 тижнів. Препарат сприяв нормалізації підвищеного вмісту проміжних продуктів пероксидації ліпідів, підвищенню активності антиоксидантних ферментів каталази і супероксиддисмутази [Эффективность антиоксидантных препаратов, используемых для коррекции нарушений окислительного гомеостаза у ликвидаторов аварии на ЧАЭС / Овсянникова Л.М., Алехина С.М., Дробинская О.В., Квита Г.И. // Радиационная биология. Радиоэкология. - 1999. - Т.39, №2. - С.322-325]. Проте була показана доцільність призначення природних антиоксидантних комплексів, збагачених вітамінами та провітамінами, флавоноїдами, амінокислотами та мікроелементами. Але у випадку використання природних антиоксидантів найбільша клінічна ефективність відзначалася при нетривалому їх прийомі у фізіологічних дозах і не спостерігався ефект профілактики розвитку віддалених радіаційних уражень. З цього погляду досить ефективним виявилось застосування синтетичного міметіку ферменту супероксиддисмутази - AEOL10113, який вживали у дозі 6мг/кг превентивно протягом 5 днів до опромінення завдяки чому підвищувався антиоксидантний захист тканин, знижувався рівень тканинної гіпоксії і підвищувалася толерантність нормальних тканин до радіаційного впливу [A small molecular weight catalytic metalloporphyrin antioxidant with superoxide dismutase (SOD) mimetic properties protects lungs from radiation-induced injury / Vujaskovic Z., Batinik-Haberle I., Rabbani Z.N. et al. // Free Radical Biology. - 2002. - Vol.33, №6. - P.857-853].

Найближчим до способу, що заявляється, за технічною суттю та ефектом, який досягається, є спосіб антиоксидантної терапії шляхом використання у після радіаційному періоді в схемах комплексного лікування сполук з антиоксидантними властивостями диметилсульфоксиду (50мг/кг) та карнозину (10г/кг), які вводяться перорально на 4, 6 і 7 добу після опромінення [Сутковой Д.А. Диметилсульфоксид и карнозин как средства коррекции нарушений про-антиоксидантного статуса в крови та мозку щурів під впливом зовнішнього рентгеновського опромінення // Вести, гигиены и эпидемиологии. - 2004. - Т.8, №1. - С.144-149]. Відомий спосіб дозволяє забезпечити помітне зменшення пострадіаційних порушень прооксидантно-антиоксидантної рівноваги і за рахунок підвищення активності ключових ензимів антиоксидантного захисту здійснити компенсаторну відповідь на уражаючий радіаційний вплив. Але, у випадку використання диметилсульфоксиду і карнозину як сполук з вираженими антиоксидантними властивостями не визначали їх ефективність щодо розвитку гематологічних порушень, ранніх променевих реакцій та віддалених наслідків радіаційного втручання.

Проте, відомо, що гематологічні порушення, які виникають при опроміненні, значно погіршують загальний стан радіотерапевтичних пацієнтів і нерідко роблять вирішальну роль у прогнозуванні клінічного перебігу при радіаційних ураженнях організму.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення способу лікування радіаційних уражень, у якому використання як антиоксидантного комплексу препарату "Есмін", що вживають за спеціальною схемою до та після радіаційного впливу нормалізує порушення окисного гомеостазу за рахунок досягнення стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, запобігає розвитку гематологічних порушень та ранніх і пізніх наслідків радіаційного навантаження.

Поставлене завдання вирішують таким чином, що у відомому способі лікування радіаційних уражень організму шляхом перорального введення антиоксидантного комплексу, згідно з корисною моделлю, як антиоксидантний комплекс використовують препарат "Есмін", який вводять щоденно спочатку за два дні до радіаційного впливу по 1 капсулі 2 рази на добу, а потім протягом 15 днів після впливу по 1 капсулі 1 раз на день.

Використання у способі препарату "Есмін", що містить життєво необхідні мікроелементи (залізо, цинк, марганець, мідь, кобальт, хром, молібден, селен, ванадій) у вигляді комплексних сполук, дозволяє справити різносторонній позитивний вплив на організм людини. Завдяки біологічно збалансованому співвідношенню мікроелементів, які беруть участь у побудові більшості біологічно активних речовин (ензими, гормони та ін.) вживання препарату забезпечує нормалізацію ферментного фону і знижує рівень окислювальних реакцій в організмі під час радіаційного впливу, зменшує тривалість перебігу та інтенсивність характерних променевих реакцій в умовах опромінення та сприяє запобіганню розвитку пізніх радіаційних уражень. Препарат "Есмін" запатентовано [Пат. №65365 UA, МПК А61К33/00. Мікроелементна композиція, що має гематопротекторну та гемостимулюючу активність / Інститут фармакології і токсикології АМН України. - З. №2003076785; Заявл. 18.07.2003; Опубл. 15.07.2005].

Спосіб лікування радіаційних уражень організму, який заявляється, реалізували таким чином: щоденно спочатку за 2 дні до радіаційного впливу використовували по 1 капсулі препарату "Есмін" 2 рази на добу та потім після опромінення по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 15 днів. Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу.

#### Приклад 1

Безпородних щурів-самців масою 170-210г утримували на стандартному раціоні у стандартних умовах віварію. Використовували модель однократного зовнішнього опромінення тварин у сублетальній дозі 6,2Гр на апараті РУМ-17 за стандартними технічними умовами: напруга на трубі 200кВ, сила струму 10мА, фільтри 0,5Си+1,0АІ, тубус діаметром 40см. Потужність поглинутої дози становила 0,64Гр/хв. Лікування радіаційних уражень організму здійснювали згідно до способу, що заявляється. Використання антио-

окисидантного комплексу "Есмін" забезпечувало збереження про-антиоксидантного гомеостазу та нормалізацію системи антиоксидантного захисту організму не лише на початкових етапах після радіаційного впливу, але й у більш віддаленому періоді. Ефективність способу виявлялася у стійкому зниженні рівня окислювальних процесів в організмі, за даними вмісту ТБК-активних продуктів у крові, що зберігалися зниженими на 24% через 30 днів після опромінення. Вживання препарату забезпечувало тривалий ефект збереження високих показників активності ферментів антиоксидантного захисту за даними активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази у крові, що складала на 30-ту добу відповідно 105% , 94% та 234%. Загальний стан тварин через 30 днів після опромінення був задовільний, не спостерігалася після радіаційна загибель тварин. В щурів, що використовували препарат "Есмін" не відбувалося депресії кровотворення, відновлювався рівень гемоглобіну та запобігався розвиток після радіаційних лейкопеній. Рівень лейкоцитів залишався підвищеним протягом 30 днів після опромінення, у середньому, в 1,5 рази. Препарат ефективно нормалізував кількість тромбоцитів у крові, розвиток геморагій спостерігали лише в 29% опромінених тварин. Ефект препарату зберігався протягом тривалого часу після опромінення. У віддалені терміни, через 6 місяців після опромінення в щурів, що

одержували курс антиоксидантної терапії, радіаційні пневмофібрози, як найбільше поширений тип пізніх променевих ускладнень з боку легеневої тканини, розвивалися лише у 17% випадків опромінених тварин.

#### Приклад 2

Безпородних щурів-самців масою 170-210г утримували на стандартному раціоні у стандартних умовах віварію. Гостре радіаційне ураження шкіри забезпечували рентгенівським опроміненням на апараті ТУР-60 (потужність дози у повітрі 80,6Гр/хв., ефективна енергія 18,0кеВ, напруга 50Кв, сила току 10мА без тубусу з використанням алюмінієвого фільтру 0,6мм). Лікування радіаційних уражень організму здійснювали згідно до способу, що заявляється. Аналіз розвитку гострих радіаційних реакцій показав, що в щурів, які отримували антиоксидантну терапію, скорочувався час перебігу променевої ерітеми II-III ступеню і частота її розвитку знижувалася до 68%, частота виникнення гострих реакцій вологої десквамації знижувалася на 40%. Крім того, в щурів, що вживали препарат, не спостерігалася виникнення ерозій та гнійно-некротичних ускладнень шкіри.

Для доказу переваг способу лікування радіаційних уражень організму, який заявляється, перед відомим способом-прототипом був проведений порівняльний аналіз їх застосування. Результати аналізу наведено у таблиці.

Таблиця

Порівняльний аналіз способів лікування радіаційних уражень організму

Показники	Спосіб лікування радіаційних уражень			
	відомий спосіб		що заявляється	
	опромінення без лікування n=16	опромінення та лікування n=28	опромінення без лікування n=19	опромінення та лікування n=31
Показники окисного гомеостазу				
ТБК-продукти, плазма (мкмоль/мл)				
7 доба	2,06±0,08	10,9±0,10	4,26±0,47	2,26±0,26
%	-	52	-	53
30 доба	2,53±0,11	2,07±0,07	4,15±1,02	3,18±0,76
%-	-	31	-	24
СОД, плазма (ум.од./мг білка)				
7 доба	4,72±0,11	8,29±1,09	10,4±1,13	12,3±0,47
%	-	175	-	118
30 доба	6,51±0,43	4,30±0,17	12,0±0,47	13,04±0,57
%	-	66	-	105
Каталаза, плазма (мКат/л)				
7 доба	6,04±0,3 5	7,50±0,29	8,71±1,58	10,63±0,61
%	-	124	-	122
30 доба	12,63±0,77	9,98±0,41	10,57±1,00	9,91±0,95
%	-	79	-	94
Глутатіонперок-сидаза, плазма (ммоль/хв·л)				
7 доба	не визначали	не визначали	123,8±15,8	195,8±25,4
%	-	-	-	158
30 доба	не визначали	не визначали	102,0±10,1	238,8±30,9
%	-	-	-	234

Продовження таблиці

Показники	Спосіб лікування радіаційних уражень			
	відомий спосіб		що заявляється	
	опромінення без лікування n=16	опромінення та лікування n=28	опромінення без лікування n=19	опромінення та лікування n=31
Гематологічні показники				
Гемоглобін (г/л)				
7 доба			91,6±10,5	113,8±3,2
%	не визначали	не визначали	-	124
30 доба			95,3±9,95	125,9±6,96
%			-	132
Еритроцити (10 <sup>12</sup> /л)				
7 доба			3,79±0,61	5,27±0,10
%	не визначали	не визначали	-	139
30 доба			4,82±0,5	5,96±0,10
%			-	123
Лейкоцити (10 <sup>9</sup> /л)				
7 доба			3,36±0,80	4,61±0,52
%	не визначали	не визначали	-	137
30 доба			5,72±0,92	8,76±0,92
%			-	153
Тромбоцити (10 <sup>9</sup> /л)				
7 доба			357,6±41,6	559,0±57,0
%	не визначали	не визначали	-	156
30 доба			415,6±41,2	522,5±67,9
%			-	127
Променеві реакції та ускладнення (частота розвитку, %)				
Геморагії, %	не визначали	не визначали	72	40
Еритема II-III ступеню, %	не визначали	не визначали	84	68
Волога десквамація, %	не визначали	не визначали	64	36
Пневмофібрози, %	не визначали	не визначали	48	17
Ерозії та гнійно-некротичні ускладнення, %	не визначали	не визначали	25	не спостерігалися

Таким чином, як свідчать дані, наведені у таблиці, застосування способу лікування радіаційних уражень організму, що заявляється дозволило:

- забезпечити тривалий ефект зниження рівня окислювальних процесів в організмі та нормалізацію системи антиоксидантного захисту протягом 30-ти днів після радіаційного впливу;
- забезпечити запобігання розвитку депресії кровотворення, відновлення рівня гемоглобіну та підвищення, у середньому, в 1,5 рази рівня лейкоцитів;

- нормалізувати кількість тромбоцитів та знизити розвиток геморагічних ускладнень до 29%;
- знизити частоту розвитку еритеми II -III ступеня тяжкості до 68%, частота виникнення гострих реакцій вологої десквамації до 40%;
- виключити розвиток тяжких радіаційних уражень, тобто ерозій та гнійно-некротичних ускладнень шкіри;
- знизити частоту виникнення пізніх радіаційних пневмофіброзів через 6 місяців після опромінення до 17%.