



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111572** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 33/44 (2006.01)
A61P 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06052	(72) Винахідник(и): Лісничук Наталія Євгенівна (UA), Демків Ірина Ярославівна (UA), Сорока Юрій Вікторович (UA), Сорока Ірина Олександрівна (UA), Чихира Ольга Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.06.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2016, Бюл.№ 21	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ В УМОВАХ ІНДУКОВАНОГО ОНКОГЕНЕЗУ**(57) Реферат:**

Спосіб корекції порушень про-антиоксидантної рівноваги в умовах індукованого онкопроцесу при застосуванні цитостатичних препаратів у лабораторних тварин включає призначення екстракорпоральної детоксикаційної терапії з застосуванням неорганічного, поліфункціонального ентеросорбенту IV покоління "Карболайн" на основі тканинного вуглецевого волокна з питомою сорбційною поверхнею пор до 2500 м²/г (вологі гранули діаметром біля 3 мм), який має більш виражені детоксикаційні властивості.

UA 111572 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме експериментальної медицини, і може бути використана для корекції порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу в умовах експериментально індукованої аденокарциноми товстої кишки при застосуванні цитостатичних препаратів.

За даними Міністерства охорони здоров'я України (<https://www.moz.gov.ua/>) наша країна належить до країн, де рівень онкологічної захворюваності і смертності є надзвичайно високим. У нашій державі рак є причиною 15 % смертності і поступається за показниками тільки серцево-судинним захворюванням. За останні 10 років в Україні відмічається стійке зростання онкологічної захворюваності. Тому лікування онкологічних захворювань - один із головних пріоритетів державної політики в системі охорони здоров'я.

Хіміотерапія злоякісних пухлин є не що інше, як медикаментозно індукований критичний стан організму, оскільки усі хіміопрепарати є отрутою, що застосовується з метою отримання циторедуктивного, цитостатичного чи цитоелімінативного ефекту. Максимальна пошкоджуюча дія хіміопрепаратів направлена на пухлинні клітини. На жаль, не існує хіміопрепаратів, які б не мали хоча б мінімального негативного впливу на нормальні клітини [1, 2]. Більшість хіміопрепаратів, діючи циклоспецифічно, максимально шкідливу дію чинять на клітини, що швидко діляться. У цю категорію, крім пухлинних, потрапляють нормальні клітини-попередники гемопоєзу, епітелій кишечника, а також клітини деяких інших тканин з високою регенеративною активністю. Ушкодження хіміотерапевтичними агентами пулу клітин, що швидко діляться і серед них клітин епітелію кишечника, призводить до транслокації у системний кровоплин грамнегативних кишкових бактерій та їх ендотоксинів. Токсичні метаболіти викликають деструкцію плазматичних та цитоплазматичних мембран, призводять до розвитку токсемії - виходу в кров з локального осередку токсинів, що викликають генералізацію патологічного процесу. При цьому в тканинах відбувається потужна активація процесів вільнорадикального окиснення, найбільш сприятливим субстратом якого стають мембранні ліпіди. Активація прооксидантних процесів за даних умов поєднується з депресією системи антиоксидантів. Блокада різних шляхів окисдування (ксантинооксидазний, СОД-залежний та інші) призводить до зменшення гемодинамічних, гематологічних змін і ступеню ушкоджень тканин внутрішніх органів [3].

Найближчим аналогом - прототипом способу, що заявляється, є спосіб корекції ентеросорбентом "Ентеросгель" порушень балансу прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в умовах індукованого онкогенезу.

Відомий спосіб корекції передбачає введення лабораторним тваринам, із змодельованим канцерогенезом на тлі застосування цитостатичної терапії, ентеросорбенту "Ентеросгель" впродовж 7 днів внутрішньошлунково в дозі 200 мг/кг. Недоліком відомого способу є недостатня детоксикаційна активність, що обмежена структурно-сорбційними параметрами даного сорбента.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити відомий спосіб корекції порушень про-антиоксидантної рівноваги шляхом призначення вуглецевого ентеросорбента IV покоління.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, застосовують неорганічний, поліфункціональний ентеросорбент IV покоління "Карболайн" на основі тканинного вуглецевого волокна з питомою сорбційною поверхнею пор до 2500 м²/г (вологі гранули діаметром біля 3 мм), який має більш виражені сорбційні властивості [4].

При вирішенні поставленої задачі було взято до уваги те, що "Карболайн" має виражені сорбційні і детоксикаційні властивості. У просвіті шлунково-кишкового тракту вуглецеве волокно зв'язує і виводить з організму ендогенні та екзогенні токсичні речовини різної природи, лікарські препарати і отрути, солі важких металів, радіонукліди, алкоголь. "Карболайн" сорбує продукти обміну речовин організму, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендогенного токсикозу. "Карболайн" не розщеплюється і не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тому виділяється в незміненому вигляді.

Беручи до уваги наведені відмінності структурно-сорбційних параметрів ентеросорбенту "Карболайн", у способі корекції порушень про-антиоксидантної рівноваги в умовах індукованого онкопроцесу при застосуванні цитостатичних препаратів, відповідно до корисної моделі призначають ентеросорбент "Карболайн".

Спосіб здійснюють наступним чином.

Досліди проводили на білих щурах масою 180-185 г. Хронічний канцерогенез викликали шляхом введення 1,2-диметилгідразин гідрохлориду (ДМГ) в дозі 7,2 мг/кг, попередньо розведеного ізотонічним розчином натрію хлориду 1 раз на тиждень впродовж 30 тижнів. Після чого вводили препарати цитостатичної терапії: "Метотрексат" (в дозі 15 мг/кг

внутрішньошлунково 2 рази на тиждень) та "Доксорубіцину" (внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг перший раз і далі по 5 мг/кг щотижнево) впродовж останніх 8 тижнів. З метою корекції індукованого онкопроцесу вводили вуглецевий сорбент "Карболайн", внутрішньошлунково впродовж 2 тижнів, після закінчення моделювання патологічного процесу, у вигляді зависі в еквівалентних кількостях фізіологічного розчину, добова доза сорбенту - 1 мл (що відповідає чистій масі сорбенту - 0,2 г) на 100 г маси тіла тварини. Матеріал для дослідження забирали під кетаміновим наркозом. Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу досліджували у гомогенатах тканин печінки та нирки за концентраціями малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) та активностями каталази (Кат), супероксиддисмутази (СОД) згідно з загальноприйнятими методиками. Для підтвердження порушень про-антиоксидантної рівноваги розраховували фактор антиоксидантного захисту (Ф-АОЗ), який б відображав активність важливих ензимів і рівень вільнорадикального переокиснення ліпідів [5].

У таблиці 1 наведено результати дії експериментального канцерогенезу на окисно-відновну рівновагу в організмі піддослідних тварин, а також корекцію спричинених порушень за допомогою сорбенту.

Як показано у таблиці 1, індукований, за допомогою 1,2-диметилгідразину гідрохлориду, онкогенез на тлі застосування цитостатичної терапії призводить до пригнічення активностей ферментів антиоксидантного захисту та активації вільнорадикального окиснення ліпідів.

Проведення екстракорпоральної детоксикаційної терапії з метою корекції сорбентом "Карболайн" змодельованого онкопроцесу на тлі застосування цитостатиків призводить до суттєвого зниження концентрації МДА і ДК у гомогенатах досліджуваних органів у порівнянні з аналогічними показниками у групі тварин, де "Карболайн" не застосовували. Так, концентрація МДА у гомогенатах печінки і нирки зазнавала зниження у 2,2 та 2,8 рази відповідно. Концентрації ДК також достовірно знижувались у гомогенаті печінки на 68,5 % та у гомогенаті нирки на 65,5 %.

Таблиця 1

Вплив сорбенту "Карболайн" на показники про-антиоксидантного балансу, у тварин з експериментальним онкогенезом при застосуванні препаратів хіміотерапії (М±m)

Показник	Група тварин		
	Контрольна	Канцерогенез + цитостатики	Канцерогенез + цитостатики + Карболайн
МДА, мкмоль/кг (печінка)	3,18±0,14	7,89±0,26***	3,45±0,12###
МДА, мкмоль/кг (нирка)	2,54±0,05	8,25±0,27***	2,98±0,11###
ДК, ум.од/г (печінка)	0,99±0,01	3,56±0,08***	1,12±0,03###
ДК, ум.од/г (нирка)	0,68±0,01	2,15±0,04***	0,74±0,02###
Кат, мкат/кг (печінка)	0,53±0,02	0,29±0,01***	0,47±0,01###
Кат, мкат/кг (нирка)	1,64±0,04	1,09±0,02***	1,45±0,02###
СОД, ум.од/мг (печінка)	3,19±0,16	1,89±0,06***	3,02±0,15###
СОД, ум.од/мг (нирка)	9,13±0,12	5,23±0,08***	8,71±0,12###
Ф-АОЗ (печінка)	57,33±2,81	6,33±0,72***	38,17±1,59##
Ф-АОЗ (нирка)	589,67±0,29	69,33±0,94***	423,17±13,49###

Примітка. Тут і в наступних таблицях розділу: * - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин (1. * - $p < 0,05$; 2. ** - $p < 0,01$; 3. *** - $p < 0,001$). # - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі тварин, яким вводили диметилгідразин та цитостатики (1. # - $p < 0,05$; 2. ## - $p < 0,01$; 3. ### - $p < 0,001$).

Застосування детоксикаційної терапії з метою корекції експериментального канцерогенезу призводить до достовірного зростання активності Кат у тканині печінки та нирки на 64,1 % ($p < 0,001$) і 33,3 % ($p < 0,001$) відповідно. Активність СОД достовірно зростала у тканинах печінки (на 37,4 %) і нирки (на 39,9 %) за умов застосування сорбції відносно аналогічних показників у групі тварин із змодельованим канцерогенезом та прийомом цитостатиків.

Встановлено, що за умов корекції експериментального канцерогенезу, поєднаного із застосуванням цитостатичних середників, вуглецевим ентеросорбентом "Карболайн", відбувається достовірне зростання Ф-АОЗ у тканині печінки та у тканині нирки у порівнянні з

тваринами, яким корекцію не проводили: у 6,0 разів та у 60,0 разів відповідно ($p < 0,001$). Досліджуваний показник, який дозволяє оцінити баланс окисно-відновних процесів в організмі, за умов застосування сорбційної детоксикації наближався до аналогічного параметра у групі практично здорових тварин, що вказувало на відновлення рівноваги між вираженістю прооксидних процесів та ефективністю забезпечення антиоксидатного захисту.

Застосування ентеросорбенту "Карболайн" за умов індукованого онкогенезу та поєднаному введенні цитостатичних препаратів призводить до нормалізації процесів вільнорадикального окиснення, зменшення в крові концентрації токсичних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, і, як наслідок, до відновлення функціонування ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту.

Отже, результати досліджень, одержані в прикладі конкретного виконання способу, підтверджують його ефективність.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Chemotherapy and you. National Cancer Institute. Update May 2007. NIH Publication No. 07-7156. - Accessed June 4, 2010. Електронний ресурс. Режим доступу: www.cancer.gov/cancertopics/chemotherapy-and-you.pdf.

2. Joanne Ngeow. Rectal Cancer: Age Matters in the Affairs of Stage / Joanne Ngeow, Charis Eng // JNCI J Natl Cancer Inst. - 2016. - № 108 (1). - P. 325-326.

3. Reuter S. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? / S. Reuter, S.C Gupta, M.M. Chaturvedi // Free Radic Biol Med. - 2010. - Vol.49, № 11. - P. 1603-1616.

4. Optimization of physico-chemical properties of carbon enterosorbents and evaluation of their sorption activity for use in the treatment of paraneoplastic syndrome and other endogenous intoxications in cancer patients / V.V. Sarnatskaya, A.S. Sidorenko, D.A. Klimchuk, I.M. Khohulya, L.A. Yushko, V.N. Maslenniy, V.G. Nikolaev // Exp. Oncology. 2013. - V. 35, N2. - P. 1-6.

5. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. - 1991. - № 3. - С. 9-13.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції порушень про-антиоксидантної рівноваги в умовах індукованого онкопроцесу при застосуванні цитостатичних препаратів у лабораторних тварин, що включає призначення екстракорпоральної детоксикаційної терапії з застосуванням неорганічного, поліфункціонального ентеросорбенту IV покоління "Карболайн" на основі тканинного вуглецевого волокна з питомою сорбційною поверхнею пор до 2500 м²/г (вологі гранули діаметром біля 3 мм), який має більш виражені детоксикаційні властивості.