



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92572** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 9/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 02283	(72) Винахідник(и): Шевчук Оксана Олегівна (UA), Сидоренко Олексій Сергійович (UA), Посохова Катерина Андріївна (UA), Юшко Лариса Олексіївна (UA), Чехун Василь Федорович (UA), Ніколаєв Володимир Григорович (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.03.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.08.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.08.2014, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ ТА РАДІОБІОЛОГІЇ ІМЕНІ Р.Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ, вул. Васильківська, 45, м. Київ-22, 03022 (UA), ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО" МОЗ УКРАЇНИ, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЦИТОСТАТИЧНОЇ МІЕЛОДЕПРЕСІЇ

(57) Реферат:

Спосіб корекції цитостатичної мієлодепресії у лабораторних тварин шляхом використання ентеральної сорбційної терапії з застосуванням новітнього ентеросорбенту С2 насипною вагою 0,18 г/см³, діаметром гранул 0,15-0,25 мм у дозі 5 мл/кг (у перерахунку на суху масу 900 мг/кг), який має більш виражені сорбційні властивості.

UA 92572 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до експериментальної медицини, і може бути використана для корекції цитостатичної мієлодепресії.

Відомий спосіб корекції цитостатичної мієлодепресії у лабораторних тварин шляхом використання ентеральної сорбційної терапії з застосуванням ентеросорбенту С1, насипною вагою 0,28 г/см³ та діаметром гранул 0,15-0,25 мм у дозі 5 мл/кг, що складає 1300 мг/кг у перерахунку на суху масу [1, 2].

Недоліком відомого способу є недостатня лікувальна активність, що обмежена структурно-сорбційними параметрами даного сорбента.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити відомий спосіб корекції цитостатичної мієлодепресії шляхом призначення новітнього ентеросорбента.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, застосовують новий ентеросорбент С2 насипною вагою 0,18 г/см³ і діаметром гранул 0,15-0,25 мм, у дозі 5 мл/кг (у перерахунку на суху масу 900 мг/кг), який має більш виражені сорбційні властивості.

При вирішенні поставленої задачі було взято до уваги те, що ентеросорбент С2 має значно більше розвинуту пористу структуру (специфічна сорбційна площа за методом ВЕН 2162 м²/г проти 1719 м²/г для С1), яка зсунута в бік переваги мезопор (площа мезопор за методом ВЕН 565 м²/г проти 239 м²/г для С1). Завдяки цьому, його поглинаюча активність за вільнорозчинними маркерами вища, ніж С1, як для речовин середньої молекулярної, так і низькомолекулярної ваги, та переважає С1 за сорбцією міцнозв'язаних лігандів.

Беручи до уваги наведені відмінності структурно-сорбційних параметрів ентеросорбенту, у способі корекції цитостатичної мієлодепресії, відповідно до корисної моделі призначають ентеросорбент С2.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Лабораторній тварині - білому щуру масою 180 г зі змодельованою цитостатичною мієлодепресією, яку викликали шляхом одноразового внутрішньовенного введення алкілюючого цитостатика мелфалану (L-PAM) з розрахунку 3 мг/кг, вводили гранули ентеросорбенту С2 за допомогою зонда внутрішньощлунково протягом семи днів у вигляді зависі в еквівалентних кількостях дистильованої води з розрахунку 5 мл/кг (у перерахунку на суху масу 900 мг/кг), що для тварини такої ваги складало 1,8 мл.

У таблиці 1 наведено результати дії мелфалану та корекції спричинених порушень за допомогою ентеросорбентів.

Таблиця 1

Гематологічні показники при дії мелфалану
та корекція за допомогою ентеросорбентів С1 та С2, М±m

	Інтактні (n=25)	L-PAM (n=10)	L-PAM+C1 (n=10)	L-PAM+C2 (n=10)
1	2	3	4	5
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	5,24±0,29	1,44±0,14*	2,98±0,24#	6,48±0,37#У
Еритроцити, 10 ¹² /л	7,34±0,12	6,43±0,11*	6,53±0,13	6,71±0,06
Гемоглобін, г/л	134,32±1,69	124,0±2,37*	122,0±1,53	127,40±3,44
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	634,84±22,97	517,0±26,54*	471,90±31,17	499,60±16,89
Лейкоформула, М±m, %				
Промієлоцити	-	-	-	0,78±0,57
Мієлоцити	-	-	-	1,11±1,11
Метамієлоцити	-	-	2,28±2,14	1,33±1,10
Нейтрофіли	25,90±1,83	39,14±3,49*	41,43±4,61	32,67±3,18
Еозинофіли	1,0±0,45	0,57±0,37	0,57±0,37	0,44±0,29
Базофіли	-	-	-	0,22±0,22
Лімфоцити	68,40±3,10	54,71±4,52	50,86±5,50	58,89±3,64
Моноцити	4,70±0,97	5,58±1,51	4,86±1,68	4,56±1,36
Лейкоформула, М±m, ×10 ⁹ /л				
1	2	3	4	5
Промієлоцити	-	-	-	0,05±0,04
Мієлоцити	-	-	-	0,07±0,07
Метамієлоцити	-	-	0,07,0±2,14	0,09±0,07
Нейтрофіли	1,37±0,09	0,56±0,05 *	1,23±0,14#	2,12±0,21#У

Продовження Таблиця 1

Еозинофіли	0,05±0,02	0,01±0,01	0,02±0,01	0,03±0,02
Базофіли	-	-	-	0,01±0,01
Лімфоцити	3,58±0,16	0,79±0,06*	1,52±0,16#	3,82±0,24#У
Моноцити	0,24±0,05	0,08±0,02	0,14±0,05	0,29±0,09

Примітки. Достовірність $p \leq 0,05$ відносно:

1. * - інтактних тварин;
2. # - тварин, які отримували L-PAM в дозі 3 мг/кг;
3. У - тварин, які отримували окрім цитостатика ентеросорбент С1.

Так, мелфалан при внутрішньовенному введенні у дозі 3 мг/кг викликає значне пригнічення кровотворення. При цьому рівень лейкоцитів страждає найбільше - знижуючись на 72,5 %, рівень еритроцитів був нижчим на 12,4 %, гемоглобіну - на 7,7 %, тромбоцитів - на 18,6 % у порівнянні з інтактними тваринами. Щодо показників окремих класів клітин лейкоцитарного ряду, то співвідношення гемопоетичних клітин знаходилося у межах фізіологічних величин при підрахунку лейкоцитарної формули у відсотковому співвідношенні, окрім нейтрофілів, відсоток яких зростав на 51,1 % у групі тварин, які отримували мелфалан, порівняно з інтактними тваринами. Цей парадокс легко вирішується при підрахунку окремих класів клітин у абсолютних числах (нижня третина табл. 1), який дає у групі тварин, які отримували мелфалан, зниження кількості нейтрофілів на 58,5 %, а лімфоцитів на 78,0 %.

Ентеросорбент С2 сприяв більш вираженій регенерації кісткового мозку у порівнянні з сорбентом С1, що проявлялось появою юних незрілих форм (промієлоцитів, мієлоцитів та метамієлоцитів) у периферичній крові, та зростанням загальної кількості лейкоцитів на 350,0 % (у 4,5 рази). Цей показник був на 117,4 % вищим порівняно з групою, яка як коригуючий чинник отримувала сорбент С1.

Абсолютна кількість нейтрофілів у периферичній крові була на 275,5 % (у 3,8 разів) вищою від контрольної патології та на 71,5 % вищою, ніж при введенні ентеросорбенту С1. Абсолютна кількість лімфоцитів під впливом введення ентеросорбенту С2 була вищою на 384,3 % у порівнянні з тваринами, котрі не отримували коригуючого чинника, та на 151,8 % у порівнянні з групою, яка отримувала вуглецевий ентеросорбент С1.

Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у лабораторних тварин за умов цитостатичної мієлодепресії, зумовленої введенням алкілуючого цитостатика мелфалану, та корекція спричинених порушень шляхом застосування сорбційної терапії із використанням сорбентів С1 та С2 наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Зміни показників прооксидантно-антиоксидантної системи при застосуванні мелфалану, $M \pm m$, $n=10$

Показник	Інтактні тварини	L-PAM	L-PAM + C1	L-PAM + C2
ГПЛ, ум. од./кг	2,19±0,05	4,38±0,21*	3,03±0,21#	2,26±0,15#У
ТБП (печінка), мкмоль/кг	7,04±0,16	12,07±0,28*	9,08±0,50#	7,26±0,49#У
ТБП (кров), мкмоль/л	0,36±0,04	0,82±0,05*	0,71±0,05	0,58±0,05#
СОД (печінка), ум. од./кг	75,96±1,94	23,81±2,50*	24,31±2,55	50,38±2,82#У
Катал аза (печінка), кат/кг	65,43±1,27	48,06±3,15*	57,51±1,80#	59,36±3,04#
Каталаза (кров), кат/л	6,13±0,33	2,88±0,58*	3,97±0,71	8,50±0,40#У
G-SH, ммоль/кг	2,03±0,05	1,81±0,03*	1,94±0,05	2,07±0,06#
ЦП, мг/л	322,88±11,62	259,0±12,61*	269,5±16,99	301,0±11,44#

УУПримітки. Достовірність відносно:

1. * - інтактних тварин;
2. # - групи тварин, які отримували мелфалан;
3. У - відносно тварин, які окрім мелфалану отримували сорбент С1.

Навіть на 8-у добу після доведеного введення мелфалану в контрольній групі наявні ознаки вираженого оксидативного стресу зі зростанням вмісту первинних та вторинних продуктів

ліпопероксидації мембран клітин та погіршенням показників ендogenous антиоксидантного захисту. Так, вміст ГПЛ був підвищений на 100,2 %, ТБП сироватки крові та печінки - на 126,6 та 71,3 % відповідно порівняно з інтактними тваринами (табл. 2). Активність СОД знижувалась на 68,7 %, каталази у сироватці крові та печінки - на 26,5 та 53,0 %. Вміст відновленого глутатіону у

5 тканині печінки знижувався на 10,7 %, а церулоплазмину у сироватці крові - на 19,8 %.

Ентеросорбент С2 продемонстрував більш виражений позитивний вплив на баланс прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у порівнянні із ентеросорбентом С1. Так, вміст ГПЛ під впливом С2 знижувався на 48,4 %, ТБП сироватки крові та печінки - на 29,1 та 39,9 % відповідно. Спостерігалась значна активація антиоксидантного захисту: активність СОД та

10 каталази печінки зростали на 111,6 та 23,5 % відповідно, а активність каталази крові була вищою на 195,1 % у порівнянні з групою тварин, які отримали мелфалан. Зростав також рівень відновленого глутатіону та ЦП на 14,4 та 16,2 % відповідно.

Необхідно зазначити, що у групі L-РАМ+С2 рівень ГПЛ та ТБП у тканині печінки були нижчими на 25,4 та 20,1 % відповідно, активність СОД печінки та каталази сироватки крові

15 зростала на 107,3 та 114,1 % відповідно у порівнянні з L-РАМ+С1, що також вказує на явні переваги сорбента С2.

Таким чином, запропонований спосіб корекції цитостатичної мієлодепресії за допомогою ентеросорбенту С2 забезпечує вищу, ніж найближчий аналог, мієлопротективну ефективність, сприяючи вираженому зростанню числа лейкоцитів та значному зниженню проявів

20 оксидативного стресу, і після клінічних випробувань може бути застосований в клінічній практиці для лікування онкохворих.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Бонацкая Л.В., Николаев В.Г. и др. Некоторые результаты применения метода энтеросорбции при опухолевой болезни в эксперименте. Современная радиоэлектроника в

25 биологии и медицине. Сб. - К., 1984. - С. 156-59

2. Бонацкая Л.В., Плотников В.М. Снижение гемотоксичности противоопухолевых препаратов при энтеросорбции //Экспериментальная онкология. - 1989. - Т. 11, № 1. - С. 71-73.

30 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції цитостатичної мієлодепресії у лабораторних тварин шляхом використання ентеральної сорбційної терапії з застосуванням ентеросорбенту С1, насипною вагою 0,28 г/см³ та діаметром гранул 0,15-0,25 мм у дозі 5 мл/кг, що складає 1300 мг/кг у перерахунку на суху масу, який **відрізняється** тим, що введено новітній ентеросорбент С2 насипною вагою 0,18

35 г/см³, діаметром гранул 0,15-0,25 мм у дозі 5 мл/кг (у перерахунку на суху масу 900 мг/кг), який має більш виражені сорбційні властивості.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601