



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **92944**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/68** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 03786**

(22) Дата подання заявки: **11.04.2014**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.09.2014**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.09.2014, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

**Ніженковська Ірина Володимирівна (UA),  
Ситник Інна Миколаївна (UA),  
Брюзгіна Тетяна Семенівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

## (54) СПОСІБ ОЦІНКИ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДОКСОРУБІЦИНУ І ЇЇ ПОПЕРЕДЖЕННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

### (57) Реферат:

Спосіб оцінки токсичної дії доксорубіцину і її попередження в експерименті шляхом дослідження тканин щурів за допомогою газорідинної хроматографії, причому визначають зміни пальмітинової та арахідонової жирних кислот до і після корекції в тканинах нирок щурів при рубоміциновій кардіопатії, розраховують співвідношення їх по відношенню до контролю і при зміні коефіцієнту оцінюють ефективність попередження токсичного впливу.

**UA 92944 U**



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до фармакотерапії, і може використовуватися для оцінки токсичного впливу доксорубіцину корекції в експерименті.

За даними сучасної літератури, доксорубіцин є одним з найефективніших протипухлинних антибіотиків антрациклінового ряду, який широко застосовується в лікуванні онкологічних та гематологічних захворювань. Механізми протипухлинної дії доксорубіцину пов'язані з індукцією апоптотичної загибелі пухлинних клітин та інгібування у них проліферативних процесів внаслідок деградації ДНК [1]. Відомо, що антрациклінові антибіотики викликають серйозні побічні ефекти, що супроводжуються ураженням різних органів. Так, найбільш вираженою є кардіотоксична дія доксорубіцину, вивченню якої присвячено численні дослідження. Але недостатньо вивчено вплив доксорубіцину на інші органи, зокрема нирки [2-3].

Нефротоксична дія притаманна значній частині лікарських засобів. За даними літератури, близько 20-30 % зареєстрованих випадків гострої ниркової недостатності та майже третина випадків хронічної ниркової недостатності є наслідком дії хімічних факторів, у тому числі медикаментозного походження. Таким чином, нефротоксичність є також лімітуючим фактором, що обмежує широке проведення адекватної цитостатичної терапії в онкологічній практиці [4]. Саме тому, актуальним є вивчення впливу доксорубіцину на тканини нирок.

Таким чином, важливою частиною при оцінці токсичної дії доксорубіцину є вивчення ефективності її попередження в експерименті.

Відомий спосіб профілактики та фармакотерапії побічних реакцій при терапії доксорубіцином [2]. Однак, указаний спосіб не дозволяє оцінити токсичну дію на порушення ліпідного обміну при рубоміциновій кардіопатії.

Найбільш близьким за технічним вирішенням до способу, що заявляється, є спосіб використання тіотриазоліну для попередження токсичного впливу доксорубіцину [5], який виступає як прототип.

Однак, цей спосіб не дозволяє прогнозувати ефективність корекції ліпідних порушень при рубоміциновій кардіопатії.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у вивченні ефективності корекції ліпідного обміну на попередження токсичного впливу рубоміцину при експериментальній рубоміциновій кардіопатії.

Технічний результат, який досягається, полягає в підвищенні ефективності корекції, забезпеченні протекторної дії та її результативності.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, що передбачає дослідження токсичної дії доксорубіцину, згідно корисної моделі, визначають зміни пальмітинової та арахідонової кислот в тканинах нирок щурів при рубоміциновій кардіопатії до і після корекції, розраховують співвідношення їх по відношенню до контролю за формулою:

$$K = \frac{C_{16:0}}{C_{20:4}},$$

де

K - коефіцієнт, який оцінює ефективність попередження,

C<sub>16:0</sub> - пальмітинова насичена жирна кислота,

C<sub>20:4</sub> - есенціальна жирна кислота,

і при зміні коефіцієнту оцінюють ефективність попередження токсичного впливу.

Переваги цього способу: простота у проведенні досліджень і визначенні показників.

Спосіб здійснюється наступним чином:

1. Кардіопатологію (серцева недостатність) моделювали на щурах - самцях - інтактні тварини та такі із експериментальною серцевою недостатністю, що моделювалися введенням протипухлинного антибіотику антрациклінового ряду доксорубіцину шляхом щотижневого внутрішньом'язового введення рубоміцину гідрохлориду в дозі 5 мг на кг маси протягом 5 тижнів [6].

Застосовували такий препарат: Доксорубіцин (Doxorubicin) виробництва ВАР "Київмедпрепарат".

2. Корекцію проводили препаратом - комплекс германію з ніотиновою кислотою (лабораторний шифр МІГУ-1), синтезований на кафедрі хімії та полімерів Одеського національного університету імені І.І. Мечникова, щоденно внутрішньоочеревинно 10 мг/кг протягом 5 тижнів

3. Підготовку проб та газохроматографічний аналіз проводили згідно методики [6].

Результати досліджень тканин нирок експериментальних щурів наведені у таблиці

Таблиця

ЖК	контроль	модель	лікування
C <sub>16:0</sub>	34,0±1,5	29,7±1,3*	33,5±1,3
C <sub>20:4</sub>	22,0±1,5	29,5±1,3*	23,4±1,5
$K = \frac{C_{16:0}}{C_{20:4}}$	1,5	1,0	1,4

\*) -  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем

Із таблиці бачимо, що після корекції спостерігалася нормалізація ліпідних показників тканин нирок експериментальних щурів при токсичній дії доксорубіцину і  $K$  близький до контролю.

На базі кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця проведено оцінку ефективності попередження при рубоміциновій кардіопатії на інтенсивність токсичної дії тканин нирок експериментальних щурів ( $n=21$ ).

Таким чином, даний спосіб досить точний для оцінки токсичної дії доксорубіцину і її попередження в експерименті і може бути рекомендованим для впровадження в практичну медицину.

Джерела інформації:

1. Експериментальне обґрунтування застосування як тону для корекції мітохондріальної дисфункції в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії. / [І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, І.Ф. Беленічев та інш.] //Доповіді Національної академії наук України, 2010, № 5. - С. 193-195.

2. І.С. Чекман. Доксорубіцин: профілактика та фармакотерапія побічних реакцій. / І.С. Чекман, Т.С. Трофімова// Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. - 2009, №2. - С. 202-205.

3. Nnenna A. Finn. A switching mechanism in doxorubicin bioactivation can be exploited to control doxorubicin toxicity./ Nnenna A. Finn I, Harry W. Findley, Melissa L. Kemp//PLoS Computational Biology.-2011, V.7, № 9. - P. 1-5.

4. Машевська О.В. Протективна дія інгібіторів глутатіону-S-трансферази, беталіази, флавінвмісної монооксигенази й антиоксидантів при ураженні нирок щурів цисплатином./ О.В. Машевська, О.О. Пентюк //Одеський медичний журнал. - 2009, № 3. - С. 7-9.

5. Трофімова Т.С., Брюзгіна Т.С., Чекман І.С. та ін. Вплив тіотриазоліну на ліпідні показники печінки та серця щурів при токсичній дії доксорубіцину //Запорожский медицинский журнал - 2005. - № 1. - С. 124-126.

6. Ніженковська І.В., Чекман І.С., Олійник С.А. Вплив суфану на енергетичний обмін міокарда в умовах серцевої недостатності зумовленою дією рубоміцину //Укр. хіміотерапевтичний журнал. - 2000. - № 1 (5). - С. 55-59.

7. Губський Ю.І., Яніцька Л.В., Брюзгіна Т.С. Жирнокислотний склад ліпідів головного мозку щурів при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном та введення нікотинамідом //Сучасні проблеми токсикології. - 2005. - № 1. - С. 19-22.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки токсичної дії доксорубіцину і її попередження в експерименті шляхом дослідження тканин щурів за допомогою газорідинної хроматографії, який **відрізняється** тим, що визначають зміни пальмітинової та арахідонової жирних кислот до і після корекції в тканинах нирок щурів при рубоміциновій кардіопатії, розраховують співвідношення їх по відношенню до контролю за формулою:

$$K = \frac{C_{16:0}}{C_{20:4}},$$

де

$K$  - коефіцієнт, який оцінює ефективність попередження,

$C_{16:0}$  - пальмітинова насичена жирна кислота,

$C_{20:4}$  - есенціальна жирна кислота,

і при зміні коефіцієнту оцінюють ефективність попередження токсичного впливу.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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