



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62215 (13) U

(51) МПК

A61P 17/16 (2006.01)

A61K 31/095 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ ПОСТПРОМЕНЕВОГО УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) u201108874

(22) 15.07.2011

(24) 10.08.2011

(46) 10.08.2011, Бюл.№ 15, 2011 р.

(72) ХУРАНІ ІЯД ФАХІД

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА(57) Спосіб профілактики та корекції постпромене-
вого ураження легень шляхом застосування лікар-

ських засобів, який відрізняється тим, що протягом 20 днів застосовують перорально кверцетин: 1 г 3 рази на добу, для цього 1/2 чайної ложки гранул кверцетину (1 г) додають до 1/2 склянки води, настоюють і приймають за 30 хвилин до їжі у сукупності з введенням внутрішньом'язово тіотриазоліну по 2 мл 1% розчину 3 рази на день.

Корисна модель належить до медицини, а саме до онкології, і стосується пошуку препаратів, які здатні виявляти пневмопротекторну дію за умов індукованого телегамматерапією ураження легеневої тканини.

Променева терапія органів грудної порожнини часто (в 10-30 % випадків) ускладнюється розвитком запальних і склеротичних процесів в легеневій тканині [Late complications of high-dose (>/=66 Gy) thoracic conformal radiation therapy in combined modality trials in unresectable stage III non-small cell lung cancer / C.B. Lee, T.E. Stinchcombe, D.T. Moore [et al.] // J Thorac Oncol. - 2009. - Vol. 4. - №1. - P. 74-79.; Systemic sclerosis and cancer / B. Marasini, L. Conciato, Belloli [et al.] // Int J Immunopathol Pharmacol. - 2009. - Vol. 22, №3. - P. 573-578]. На ранніх етапах променевої ураження легень характеризуються розвитком пульмонітів, які протікають гостро у вигляді зливної сегментарної і часткової пневмонії. В той же час на пізніх стадіях променевої терапії пошкодження легеневої тканини виявляється у формуванні пневмосклерозу та пневмофіброзу [Мороз В.А. Функція бронхіальної прохідності у хворих із постпроменевими змінами легень в процесі комплексного медикаментозного лікування / В.А. Мороз, А.В. Свиначенко, Ю.А. Толкачов // Український радіологічний журнал. - 1998. - №1. - С. 48-51].

Головним недоліком сучасних підходів до профілактики та лікування постпроменевого ураження легень є практично повна відсутність ефективних засобів, які попереджують пошкодження

легень, індукованих телегамматерапією. На сьогоднішній день з метою зменшення ризику формування пневмофіброзу рекомендується призначати препарати, які покращують процеси мікроциркуляції (пентоксифілін, простагландини, антикоагулянти), антибактеріальні засоби, а також ті, що пригнічують синтез колагену (наприклад, D-пеніциламін) [Идиопатический фиброзирующий альвеолит и хронические идиопатические интерстициальные пневмонии: современные аспекты диагностики и лечения / Е.Н. Попова, Л.В. Козловская, В.В. Фомин, Б.М. Корнев // Consilium medicum. - 2005. - №4. - С. 306-311]. Однак, використання вказаних препаратів не дозволяє ефективно стримувати розвиток фібротичного процесу в легенях, і до того ж їх прийом супроводжується виникненням ряду небажаних ефектів.

Відомо, що основними механізмами пошкоджуючої дії опромінення є ініціювання оксидативного стресу, посилення процесів ліпопероксидації та окисної деградації протеїнів, активація системного запалення та апоптозу, порушення мікроциркуляції [Легочной фиброз / Д.В. Архипова, Е.В. Привалова, Л.В. Козловская, Б.М. Корнев и др. // Терапевтический архив. - 2004. - №3. - С. 43-48]. Тому, як протектори променевих пошкоджень легень, нами були вибрані препарати кверцетин та тіотриазолін, які, як відомо, мають виражену антиоксидантну, вазопротекторну дію, а також проти-запальну активність [Quercetin downregulates NADPH oxidase, increases eNOS activity and prevents endothelial dysfunction in spontaneously

(19) UA (11) 62215 (13) U

hypertensive rats / M. Sanchez, M. Galisteo, R. Vera [et al.] // J Hypertens. - 2006. - Vol. 24, №1, P. 75-84].

В основу корисної моделі «Спосіб профілактики та корекції постпроменевого ураження легень» поставлено задачу зменшити пульмотоксичну дію телегамматерапії шляхом застосування кверцетину та тіотриазоліну.

Вказана задача досягається шляхом застосування препаратів кверцетину та тіотриазоліну за новим призначенням, як засобів для корекції постпроменевого ураження легень.

Обґрунтування способу профілактики та корекції постпроменевого ураження легень

Хід експерименту. Дослідження проводилось на білих щурах-самцях лінії Wistar масою 200-300 г. Тварини були розділені на декілька груп: А - контрольна група; В - щури, яким опромінювали легені в сумарній дозі 40 Гр; С - щури, яким опромінювали легені і які отримували кверцетин в дозі 10 мг/кг та тіотриазолін в дозі 50 мг/кг один раз на добу. Опромінення проводилось на дистанційному гамма-терапевтичному апараті «FCC8000 Cobalt60-F» протягом 5 діб. Виведення тварин з експерименту проводилось під каліпсовим наркозом (75 мг/кг п/ш) шляхом декапітації. Гомогенати легень отримували після відокремлення крупних бронхів та трахеї, тканини гомогенізували в скляному гомогенізаторі з тефлоновим пестиком при 3000 об./хв. 5 хвилин в 0,154 М розчині хлориду калію у ваговому співвідношенні 1:3, центрифугували при 600 g протягом 30 хвилин, супернатант використовували для біохімічних досліджень. В гомогенаті легень оцінювали активність суперок-

сиддисмутази за інгібуванням окиснення кверцетину [Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутаза, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. - 1990. - №2. - С. 88-91], активність НАДФН-оксидази (КФ 1.6.3.1) - за падінням поглинання НАДФН при 340 нм, сумарну активність NO-синтаз - за накопиченням НАДФ⁺ при 340 нм [Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // Современ. пробл. токсикол. - 2000. - №3. - С. 3-7], вміст білка - мікробіуретовим методом, рівень загального оксипроліну - з використанням окисника хлораміну Т та пара-диметиламінобензальдегіду, вміст гексозаміну - як описано [Биохимическое исследование мембран /Под ред. Э. Мэдди. - М.: Мир, 1979. - 458 с.]. Також визначали рівень малонового діальдегіду за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, вміст білкових карбонільних груп - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином та вміст нітратів і нітритів - за реакцією з реактивом Гріса. Статистичну обробку результатів проводили в Microsoft Excel за допомогою стандартних статистичних програм, з використанням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни при p<0,05.

Результати експерименту. Результати дослідження впливу препаратів кверцетину та тіотриазоліну на біометричні показники та маркери деструкції сполучної тканини в легенях щурів на тлі телегамматерапії представлені в табл.1.

Таблиця 1

Вплив телегамматерапії та введення протекторів (кверцетину та тіотриазоліну) на біометричні показники та вміст маркерів деструкції сполучної тканини в легенях щурів (n=10, M±m)

Показники	Характеристика груп		
	Контроль	Телегамматерапія	Телегамматерапія + протектори
Маса тварин, г	274±6,87	253±6,26	259±4,78
Маса легень, г	2,15±0,14	2,46±0,07	2,12±0,08#
Відносна маса легень, % від маси тіла	0,78±0,04	0,98±0,04*	0,82±0,04#
Оксипролін, мг/г сухої тканини легень	1,65±0,06	2,58±0,11*	2,01±0,11*#
Гексозаміни, мг/г сухої тканини легень	6,10±0,17	7,68±0,29*	6,40±0,20#

Примітки: 1. * - p<0,05 відносно контролю; 2. # - p<0,05 відносно дослідних тварин, що не отримували протектори.

Встановлено, що введення кверцетину та тіотриазоліну достовірно стримувало індуковані телегамматерапією зміни біометричних показників: зростання абсолютної та відносної маси легень в групі тварин, які отримували протектори, становило відповідно 96,8 та 105%, проти 114 та 125% у щурів без лікування. Застосування вказаних протекторів також достовірно запобігало зростанню маркерів фіброгенезу. Так, за умов введення кверцетину та тіотриазоліну наростання загального оксипроліну та гексозамінів в тканині було

на 34,0 та 21,0% меншим, ніж у тварин, які не отримували лікування.

Дослідження впливу кверцетину та тіотриазоліну на індуковані 5-денним опроміненням зміни біохімічних процесів в тканинах легень щурів (табл.2) показало, що введення коректорів зменшує активність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків, про що свідчить падіння вмісту МДА та карбонільних груп на 71,0 та 50,0% відповідно.

Таблиця 2

Вплив телегамматерапії та введення протекторів (кверцетину та тіотриазоліну) на вміст маркерів пероксидації ліпідів та білків, метаболізм оксиду азоту, активність про- та антиоксидантних ензимів в легенях щурів (n=10, M±m)

Показники в легенях	Характеристика груп		
	Контроль	Телегамматерапія	Телегамматерапія + протектори
МДА, нмоль/мг білка	5,01±0,37	9,74±0,57*	6,20±0,53#
Карбонільні групи, нмоль/мг білка	1,07±0,06	1,89±0,19*	1,35±0,13#
НАДФН-оксидаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	1,26±0,09	2,04±0,07*	1,48±0,11#
СОД, ум. од. на 1 мг білка	69,9±1,73	52,5±1,89*	64,7±2,00#
NO-синтаза (сумарна активність), нмоль/год. на 1 мг білка	55,6±1,26	76,6±2,20*	60,3±2,29#
Сума нітратів та нітритів, нмоль/г сухої тканини	210±15,5	340±28,4*	240±15,4#

Примітки: 1. * - p<0,05 відносно контролю; 2. # - p<0,05 відносно дослідних тварин, що не отримували протектори.

За цих умов зафіксовано зниження активності прооксидантного ензиму НАДФН-оксидази на 45,0% та зростання активності антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази на 17,6%. Поряд з цим в групі тварин, які отримували коректори, реєстрували падіння сумарної активності NO-синтази (на 20,0%) та вмісту метаболітів оксиду азоту - нітратів та нітритів (на 48,0%), порівняно з нелікованими тваринами.

Таким чином, отримані дані показали, що застосування препаратів корвітину та тіотриазоліну на тлі телегамматерапії виявляє пульмопротекторну дію, що асоціюється з їх здатністю зменшувати активність процесів пероксидації ліпідів та білків, відновлювати рівновагу в системі про- та антиоксидантів та стримувати надмірну продукцію оксиду азоту.

Спосіб здійснюється таким чином:

Хворому призначають кверцетин: 1 г 3 рази на добу [Для цього 1/2 чайної ложки гранул кверцетину (1 г) додають до 1/2 склянки води], настоюють і приймають за 30 хвилин до їжі протягом 20 днів у сукупності з введенням тіотриазоліну внутрішньом'язово по 2 мл 1% розчину 3 рази на день. Курс - 20 днів.

Приклад конкретного виконання способу профілактики та корекції постпроменевого ураження легень

Хвора М., історія хвороби №0584065. Дата народження: 13.02.1967. Госпіталізація: 19.01.2010.

Діагноз: рак лівої молочної залози T₂N₀M₀ II стадія III клінічна група.

Операція: 10.03.2010 (радикальна мастектомія за Маденом).

Морфологічний висновок №10474-89: протоковий інфільтруючий рак.

Ступінь диференціювання: G₂.

Опромінення (телегамматерапія) 06.04.2010: за радикальною програмою 40 Гр.

Опромінення проводилось у відділенні променевої терапії ВОКОД, на дистанційному гамма-

терапевтичному апараті «FCC8000 Cobalt60-F», з активністю джерела A=3872 Кі.

Поліхіміотерапія (4 цикли): CMF (cyclophosphamide - 2000 мг, methotrexate - 120 мг, fluorouracil - 2000 мг) внутрішньовенно.

Антибіотикотерапія: Емсеф 1000 мг в/м 2 р. на добу. Курс - 5 днів, післяопераційне знеболювання: анальгін 50% 2 мл + димедрол 1% 1 мл внутрішньом'язово 2 рази на добу.

Протектори:

Кверцетин: 1 г 3 рази на добу (Для цього 1/2 чайної ложки гранул кверцетину (1 г) додають до 1/2 склянки води), настоюють і приймають за 30 хвилин до їжі. Курс - 20 днів.

Тіотриазолін: внутрішньом'язово по 2 мл 1% розчину 3 рази на день. Курс - 20 днів.

Результати профілактики постхіміопроменевих легневих ушкоджень аналізували на підставі клінічних показників, рентгенологічної картини і показників зовнішнього дихання:

Клінічно: загальна слабкість.

При фізикальному обстеженні: частота дихання 17/хв., везикулярне дихання.

При оглядовій рентгенографії органів грудної клітки (19.01.2010): грудна клітка симетрична. Пневмотизація легень звичайна. Легеневий малюнок нормальний. Вогнищевих і інфільтративних змін не виявлено. Коріння в нормі, звичайної локалізації.

При спіральній комп'ютерній томографії органів грудної порожнини (24/01/2011): грудна клітка симетрична. Пневмотизація легень звичайна. Легеневий малюнок посилений, збагачений на всьому протязі за рахунок судинного компонента. Вогнищевих і інфільтративних змін не виявлено. Корені нормальні, звичайної локалізації.

Пульсоксиметрія (10.03.2010): пульс в спокої 72 уд./хв. Показники насичення крові киснем в нормі. Середня сатурація SPO₂=98%. Мінімальна сатурація - 90%.

Пульсоксиметрія (24.01.2011): пульс в спокої 72 уд./хв. Показники насичення крові киснем в нор-

мі. Середня сатурація SPO₂=97%. Мінімальна сатурація - 90%.

ЖЄЛ (VC) (життєва ємність легень)
(19.01.2010): склала 2,93 л.

ЖЄЛ (VC) (життєва ємність легень)
(24.01.2011): 2,89 л.

Р видиху (ERV) (резервний об'єм видиху)
(19.01.2010): склав 1,33 л.

Р видиху (ERV) (резервний об'єм видиху)
(24.01.2011): склав 1,31 л.

Досягнутий повний клінічний ефект профілактики постпроменевого ураження легень за допомогою використання кверцетину та тіотриазоліну.

Таким чином, використання кверцетину та тіотриазоліну як засобів для корекції постпроменевого ураження легень дозволяє більш ефективно застосовувати променеву терапію без перевищення дози. Лікування згідно зі способом, що заявляється, легко поєднується з будь-якими іншими видами терапевтичного або хірургічного лікування.