



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011133459/15, 09.08.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.08.2011

(45) Опубликовано: 20.12.2012 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2033180 C1, 20.04.1995. RU 2379044  
C1, 20.01.2010. SU 1624973 A1, 20.08.1996. UA  
10463 A, 25.12.1996.

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет  
Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН, зав.  
патентным отделом Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Гончаров Андрей Владимирович (RU),  
Апанасевич Владимир Иосифович (RU),  
Молчанова Валентина Ильинична (RU),  
Лукьянов Павел Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
"Владивостокский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ  
Минздравсоцразвития России) (RU),  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Тихоокеанский институт  
биоорганической химии им. Г.Б. Елякова  
Дальневосточного отделения Российской  
академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU)**(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ЛУЧЕВОГО ПНЕВМОНИТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической  
промышленности, в частности к способу  
профилактики лучевого пневмонита. Способ  
профилактики лучевого пневмонита,  
закрывающийся в ингалировании неомитиланав эффективном количестве за один час до  
применения ионизирующего излучения и через  
сутки после него. Вышеописанный способ  
обеспечивает снижение патофизиологического  
действия ионизирующего излучения на  
здоровые ткани. 6 ил., 2 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 35/56* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011133459/15, 09.08.2011**

(24) Effective date for property rights:  
**09.08.2011**

Priority:

(22) Date of filing: **09.08.2011**

(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**

Mail address:

**690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let  
Vladivostoku, 159, TIBOKh DVO RAN, zav.  
patentnym otdelom N.I. Stadnichenko**

(72) Inventor(s):

**Goncharov Andrej Vladimirovich (RU),  
Apanasevich Vladimir Iosifovich (RU),  
Molchanova Valentina Il'inichna (RU),  
Luk'janov Pavel Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe  
uchrezhdenie vysshego professional'nogo  
obrazovanija "Vladivostokskij gosudarstvennyj  
meditsinskij universitet" Ministerstva  
zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitija  
Rossijskoj Federatsii (GBOU VPO VGMU  
Minzdravsotsrazvitija Rossii) (RU),  
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut  
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Eljakova  
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii  
nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)**

**(54) METHOD OF PREVENTING RADIAL PNEUMONITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method of preventing radial  
pneumonitis lies in inhalation of neomitlan in  
efficient quantity one hour before application of

ionising radiation and a day after it.

EFFECT: reduction of pathophysiological action  
of ionising radiation on healthy tissues.

6 dwg, 2 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к медицинской радиологии, и может быть использовано для профилактики лучевого пневмонита, возникающего при радиотерапии злокачественных опухолей грудной клетки.

5 Лучевая терапия - метод лечения опухолевых и ряда неопухолевых заболеваний с помощью ионизирующего излучения. Эффект лучевой терапии основан на повышенной чувствительности раковых клеток к ионизирующему излучению. При ряде заболеваний лучевая терапия дополняет химиотерапию и хирургическое лечение, улучшая результат.

10 Однако эффективность лечения часто ограничена наличием лучевых реакций со стороны окружающих тканей. Легочная ткань часто подвергается действию ионизирующей радиации при лучевой терапии опухолей рака легкого, пищевода, молочной железы, злокачественных новообразований грудной стенки и средостения, лимфогранулематоза. В области легочной ткани, которая попала под воздействие  
15 ионизирующего излучения, всегда возникает воспалительная реакция - лучевой пневмонит, который протекает в виде сливной сегментарной или долевой интерстициальной пневмонии. В дальнейшем в месте острого воспаления развиваются поздние осложнения, именуемые пневмофиброзом, когда поврежденная в результате  
20 облучения легочная ткань замещается на соединительную. Таким образом, уменьшается площадь дыхательной поверхности легких, что приводит к дыхательной недостаточности разной степени тяжести, появляется сухой кашель и одышка. Ухудшается качество жизни больных, а зачастую лучевой пневмонит становится  
25 непосредственной причиной смерти человека.

Внедрение в практику источников высоких энергий позволяет щадить окружающие  
30 ткани, однако частота повреждений легочной паренхимы, особенно в области локализации опухоли, остается высокой. Степень риска зависит от величины применяемой дозы и объема облучаемой легочной ткани. Например, при раке молочной железы частота лучевых повреждений по данным разных авторов  
35 составляет 10-100% в зависимости от дозы облучения, при радикальных программах облучения (суммарная общая доза 50-70 Гр) вероятность развития лучевых повреждений легких составляет уже 75-100% [Пасов В.В., Зубова Н.Д. и др. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки // Сибирский онкологический журнал. 2009. С.58-61].

На данный момент в мировой практике нет способов профилактики лучевого пневмонита, в арсенале врачей имеются только малоэффективные способы лечения.

40 При легком течении лучевого пневмонита достаточно назначать противокашлевые и жаропонижающие препараты и покой. Больным с более тяжелыми проявлениями и нарушенным газообменом показаны кортикостероиды. Преднизолон назначают в дозе 60-100 мг/сутки. После улучшения состояния и показателей газообмена (обычно  
45 через 3-5 суток) дозу препарата снижают до 20-40 мг/сутки и через 4 недели постепенно отменяют его применение. Кортикостероиды эффективны лишь у половины больных с лучевым пневмонитом [Михина З.П. Лучевая терапия при раке легкого. Новое в терапии рака легкого. Москва. 2003].

Задача изобретения - разработка способа профилактики лучевого пневмонита с использованием препарата, обладающего иммуномодулирующим,  
50 противовоспалительным и ранозаживляющим действием, для защиты от ионизирующего излучения при радиотерапии онкозаболеваний.

Поставленная задача решена способом профилактики лучевого пневмонита, который заключается в ингалировании раствора неомитилана в эффективном

количестве за один час до применения ионизирующего излучения и через сутки после него.

Эффективное количество ингалируемого раствора неомитилана составляет 0,024 мг/мышь. При среднем весе человека 80 кг эффективное количество препарата составляет 0,096 г/кг.

Неомитилан ранее не применялся для профилактики лучевых повреждений.

Неомитилан - 1,4; 1,6- $\alpha$ -D-глюкан, который содержит глюкозу - не менее 98% и белок - не более 1,5%, имеет молекулярную массу 2 МДа и получен из экстракта, образующегося при нагревании мидий в воде в течение 1,0-2,0 час при 90-95°C, с последующей его очисткой путем отделения примесей осаждением, диализом на полых волокнах и хроматографией на анионите [RU 2379044 C1, 20.01.2010].

Препарат нетоксичен для мышей при его внутрибрюшинном введении в дозах до 2500 мг/кг, обладает иммуномодулирующим, ранозаживляющим, а также противовоспалительным действием.

Ранее показано, что неомитилан снижает уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность нитроксидсинтазы [Чикаловец И.В., Молчанова В.И. и др.

Неомитилан - новый иммуномодулятор из мидии *Srenomytilus grayanus* //

Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. №3. С.32-35]. Эффективная противовоспалительная доза неомитилана при ингаляции человеку составляет 0,125 мг/кг. Показано, что у всех курящих добровольцев с повышенным уровнем ПОЛ и активности нитроксидсинтазы в среднем в 2-2,5 раза по сравнению с некурящими после ингаляции раствора неомитилана наблюдается достоверное снижение уровня этих показателей в конденсате выдыхаемого воздуха. Так, после ингаляции раствора неомитилана курящим в дозе 0,125 мг/кг через 1 час и через 24 часа концентрация нитрит-иона уменьшалась на 35% и 75% и уровень МДА снижался на 40% и 70% соответственно. Следует отметить, что неомитилан при ингаляционном введении не обладает пирогенным эффектом, колебания температуры тела добровольцев не превышали физиологических значений.

Результаты определения аллергических свойств свидетельствуют о том, что неомитилан не влияет на выраженность гиперергии замедленного типа у мышей. При конъюнктивальной пробе исследуемый биогликан практически не оказывал никакого влияния на аллергическую реакцию немедленного типа.

Технический результат, обеспечиваемый изобретением, заключается в снижении патофизиологического действия ионизирующего излучения, применяемого в терапевтических целях для лечения опухолей, на здоровые ткани. При его использовании у мышей достоверно уменьшается толщина альвеолярной стенки по сравнению с таковой у животных, облученных, но не обработанных неомитиланом.

Предлагаемый способ профилактики лучевого пневмонита реализован следующим образом.

Эксперименты выполнены на мышах линии СВА (самки весом 18-20 г). Животные содержались в стандартных условиях вивария ТИБОХ ДВО РАН с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей. В эксперименте использовали 4 группы животных по 8 животных в каждой исследуемой группе:

- 1) животные, обработанные неомитиланом;
- 2) облученные животные;
- 3) животные, облученные и обработанные неомитиланом;

4) контрольная группа.

Ингалирование животным раствора неомитилана

Обработку мышей неомитиланом проводят по следующей методике: группу мышей помещают в герметичный резервуар, соединенный с трубкой ультразвукового ингалятора Omron C28. Доза для мыши при ингалировании раствора неомитилана (10 мл, 4 мг/мл) в течение 12 мин в камере объемом 10 л составляет 0,024 мг/мышь внутрилегочно. Расчет дозы произведен с использованием данных ингалирования раствора флуоресцеина в аналогичных условиях и определения его уровня в экстракте легкого мыши.

Продолжительность процесса воздействия неомитилана определена количеством ингалируемого препарата и экспозицией животных в камере. В течение этого времени они вдыхают эффективную дозу неомитилана, предотвращающую возникновение побочных процессов в тканях животных при ионизирующем излучении. Через 1 ч после завершения процедуры ингалирования проводят облучение области легких животных. Процедуру ингаляции животных раствором неомитилана повторяют через сутки после облучения по ранее описанной методике.

Методика облучения.

Облучение проводят на аппарате для близкофокусной гамма-терапии РУМ-17 в дозе 12 Гр, на область легких, остальные участки тела экранируют свинцовой пластиной толщиной 3 мм. Животных помещают в деревянную колодку размером 8×2,5 см животом вниз и накрывают свинцовой пластиной толщиной 3 см с отверстием на уровне грудной клетки размером 2,5×2 см.

Ровно через сутки проводят повторную обработку животных неомитиланом по ранее описанной методике.

Материал исследования: легкие подопытных животных.

Мышей умерщвляют методом перивисцеральной дислокации. Материал получают на 28 сутки эксперимента и сразу после забора фиксируют в 10% нейтральном формалине. Из материала путем проводки по схеме Меркулова (таблица 1) получают парафиновые блоки.

Таблица 1

35	Схема Меркулова	
		формалин 10% 24 ч
		спирт-формолин 24 ч
	Фиксация:	жидкость Карнуа 2-4 ч
		спирт 96-100% 2-24 ч
		промывание в
40		проточной воде 12-24 ч
		спирт 96% I 24 ч
	Обезвоживание:	спирт 96% II 2 ч
		спирт 100% I 24 ч
		спирт 100% II 2 ч
45		спирт-хлороформ (1:1) 6-12 ч
	Заливка в парафин:	хлороформ-парафин (1:1) при 37°C 2-3 ч
		парафин I при 56°C 2 ч
		парафин II при 56°C 1 ч

Из парафиновых блоков с помощью микротомы Carl Zeiss HM 315 получают срезы толщиной 3 мкм и готовят гистологические препараты, окрашенные гематоксилин-эозином.

Исследование гистологических препаратов проводят на микроскопе Carl Zeiss Axio

Vision с программным обеспечением v.8.0. Учитывалось значение толщины альвеолярной стенки в микрометрах. В каждом из 32 препаратов проводят по 100 измерений толщины альвеолярной стенки с помощью электронной линейки, входящей в состав программного обеспечения Axio Vision v.8.0.

На фиг.1 представлено соотношение между толщиной альвеолярной стенки у разных групп мышей, использованных в эксперименте. Показано, что в группе облученных животных толщина альвеолярной стенки больше данного показателя на 8,54 мкм, чем в контрольной группе, тогда как в группе облученных и обработанных неомитиланом животных данный показатель превысил показатель контрольной группы на 3,45 мкм.

На фиг.2 данное соотношение выражено в процентах. Показано, что защита от постлучевой пневмонии в группе облученных животных составляет 0%, тогда как в группе, где облучение проводилось с использованием неомитилана, этот показатель составляет 60%.

На фиг.3 показано, что при гистологическом исследовании легочной ткани на 28 день эксперимента в контрольной группе, которая не подвергалась специальному воздействию, патологических изменений не выявлено.

На фиг.4 показано, что при гистологическом исследовании легочной ткани на 28 день эксперимента в группе животных, ингалированных неомитиланом, патологических изменений не выявлено.

Показано, что в группе облученных мышей (фиг.5) среднее значение толщины альвеолярной стенки на 60% превосходит таковое в группе мышей, обработанных после облучения неомитиланом (фиг.6), и в 2,9 раза выше по сравнению с контрольной группой.

В группе облученных и обработанных неомитиланом животных среднее значение толщины альвеолярной стенки в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2					
Толщина альвеолярной стенки в контрольной и экспериментальных группах					
Значение	Группа	Контроль	Животные, обработанные неомитиланом	Облученные животные	Животные, облученные и обработанные неомитиланом
Среднее значение толщины альвеолярной стенки (в мкм)		4,42	4,70	12,96	7,87
Средняя ошибка		0,14	0,11	0,41	0,25
n=32			t=10,73; p<0,01		

Данные являются статистически достоверными ( $p < 0,001$ ).

При гистологическом исследовании группы облученных животных показано, что стенки альвеол резко утолщены, наблюдается выраженная лимфоидная инфильтрация, отек, полнокровие сосудов.

При гистологическом исследовании группы животных, обработанных неомитиланом предлагаемым способом, стенки альвеол немного утолщены за счет незначительного отека, полнокровие сосудов, лимфоидная инфильтрация слабая и умеренная.

Таким образом, экспериментально установлено, что неомитилан обладает радиопротекторными свойствами. Это открывает перспективы его использования для снижения патофизиологического действия на здоровые ткани ионизирующего излучения, применяемого в терапевтических целях для лечения опухолей.

Формула изобретения

Способ профилактики лучевого пневмонита, заключающийся в ингалировании  
5 раствора неомитилана в эффективном количестве за один час до применения  
ионизирующего излучения и через сутки после него.

10

15

20

25

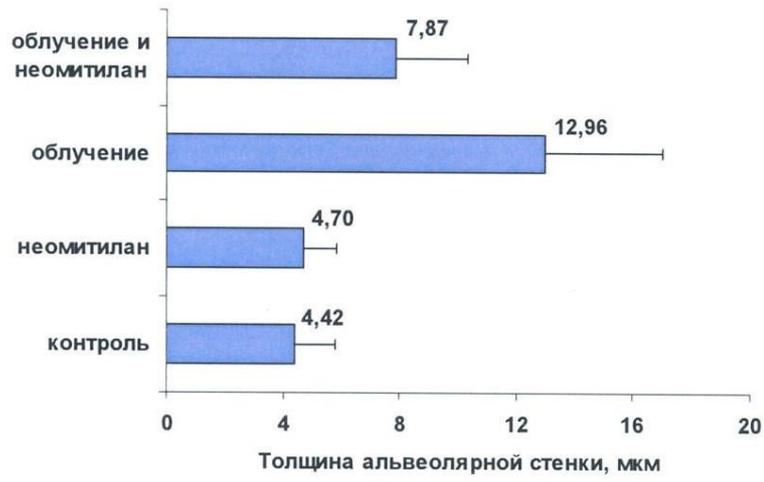
30

35

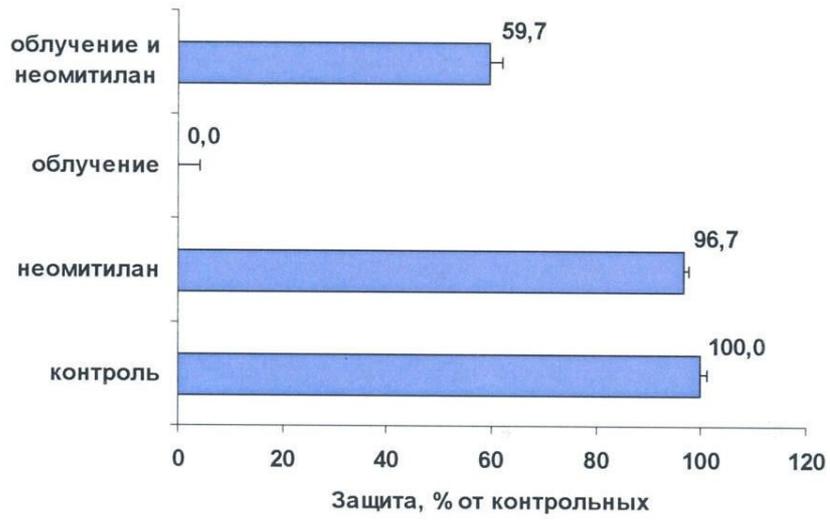
40

45

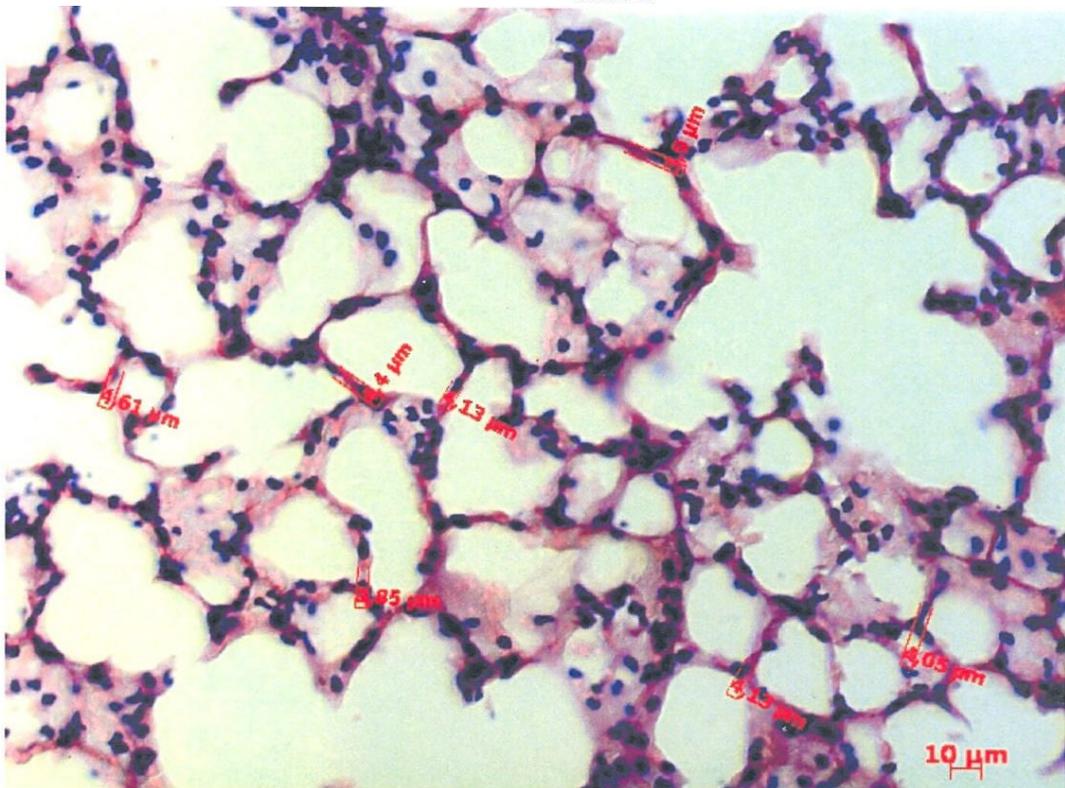
50



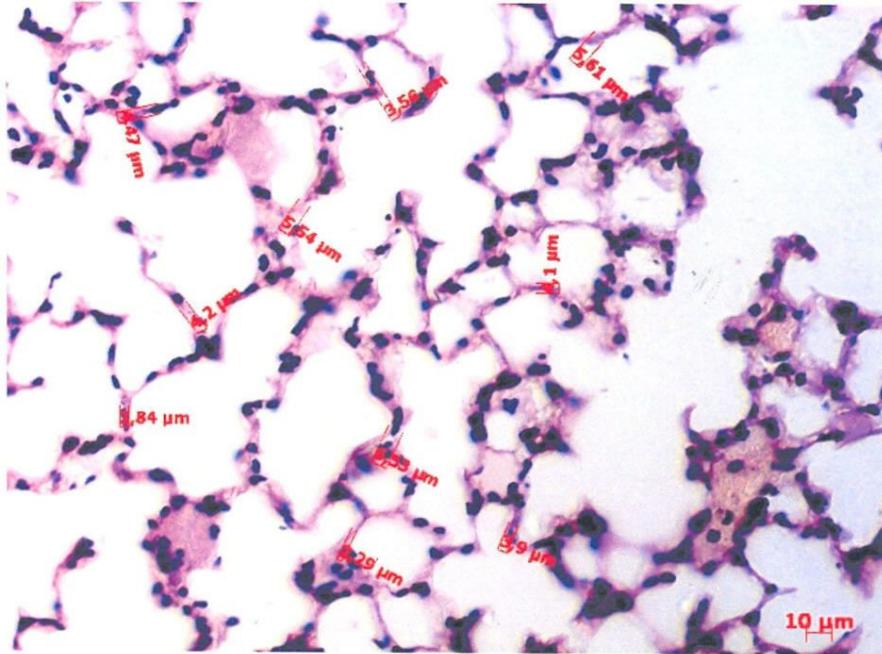
Фиг. 1



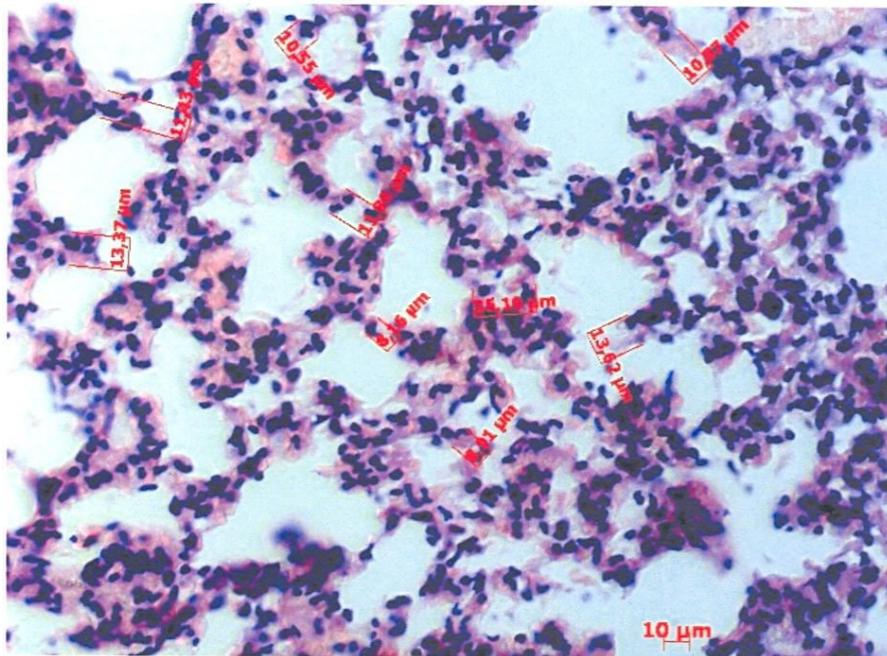
Фиг. 2



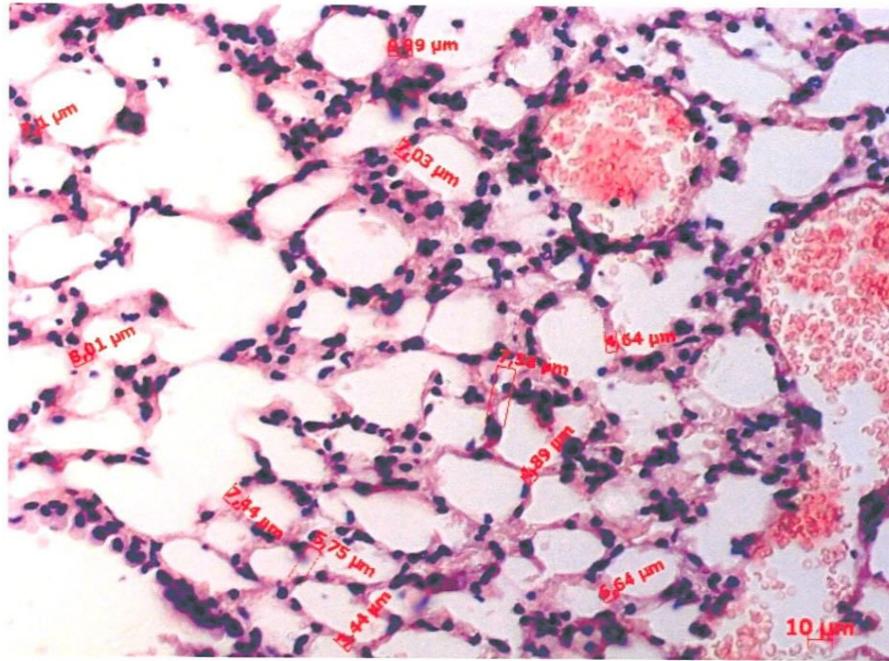
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6