



Республика Таджикистан

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(19) **TJ** ⁽¹¹⁾ **750**
(51) МПК A61K38/05

(12) **Описание изобретения**

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

2

(21) 1500958

(22) 28.05.2015

(46) Бюл. 115, 2015

(71) Мирзоева Д.С.(ТJ); Бобиев Г.М. (ТJ).

(72) Мирзоева Д.С.(ТJ); Хусейнов З.Х.(ТJ);
Джурабекова К.М. (ТJ); Бобиев Г.М. (ТJ).

(73) Мирзоева Д.С.(ТJ); Бобиев Г.М. (ТJ).

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА "ТИМОЦИН" В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(56) 1. Мирзоева Д.С., Бобиев Г.М., Шахматов - Докл. АН РТ, 2012, Т.55, № 11, С.918-921.

2.Абрамов Ю.Б. Современные представления о нейрохимических механизмах боли и обезбоживания / А.Ю.Котов - монография - Механизмы и принципы системной организации функций, под ред. проф. А.В.Котова.-Великий Новгород, 2012. - 119 с.

3.Иноземцев А.Н., Новоселецкая А.В., Матвеева О.Д., Аристов В.В., Калужный А.Л., Шульговский В.В., Зимина И.В., Арион В.Я. - Доклады академии наук, 2013, Т. 450, № 5, С.613-616.

4.Киселева Н.М., Новоселецкая А.В., Зимина И.В., Иноземцев А.Н., Арион В.Я. - Аллергология и иммунология, 2008, Т. 9, № 3, С.269.

5.Матвеева О.Д., Новоселецкая А.В. - XV Всероссийская медико-биологическая конференция моло-

дых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина». Санкт-Петербург, 2012. С. 188.

6.Саймонтон К., Саймонтон С. Психотерапия рака. - СПб: Питер, 2001. - 288 с.

7.Гейн С.В. Роль β-эндорфина в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы. Автореф....дисс. докт. мед. наук. - Пермь – 2007.

(57) Применение иммуномодулятора "Тимоцин" в качестве средства для уменьшения болевого синдрома у больных диссеминированным раком молочной железы представляет собой применение известного препарата по новому назначению. Данное изобретение относится к области медицины. Необходимый результат достигается путем внутримышечного введения по 1 мл в течение 10 дней ежедневно иммуномодулятора тимусного происхождения «Тимоцин», представляющего собой координационное соединение дипептида изолейцил-триптофана с ионом цинка, что в результате приводит к выработке Т-лимфоцитами β-эндорфинов, которые являясь нейротрансмиттером передачи импульса в пресинаптических тормозящих рецепторах, при связывании с опиатными рецепторами, оказывает анальгезирующее действие, тем самым опосредованно приводят к уменьшению болевого синдрома.

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано в комплексе паллиативной терапии для нивелирования болевого синдрома, в частности у больных с диссеминированным раком молочной железы (ДРМЖ).

Диссеминация рака молочной железы проявляется в значительной степени в жизненно важные органы: легкие, печень, головной мозг, кости. Основным клиническим проявлением поражения является болевой синдром, нарастающий по мере прогрессирования процесса, резко снижающий качество жизни, способствующий развитию тревоги, депрессии и приводящей, к стойкой инвалидизации. Однако возможность специфической терапии нередко бывают ограничены в связи с частой необходимостью повторного лечения, значительной диссеминацией очагов поражения, а также мигрирующим характером болей. У ряда больных с генерализованными метастазами проведение химио-лучевой терапии вообще не представляется возможным из-за тяжести состояния. В этой ситуации борьба с болью приобретает первостепенное значение. Часто единственным способом облегчить страдания является паллиативное применение сильных анальгезирующих средств. К сожалению, у этих препаратов не всегда обнаруживается способность контроля боли у больного, а некоторые больные не выносят оказываемых ими побочных эффектов[1].

Поэтому многие современные методы лечения стремятся не напрямую управлять теми или иными процессами в организме, а помогают усиливать естественные защитные реакции или восстанавливать недостающие или плохо работающие их звенья.

Целью настоящего изобретения является уменьшение болевого синдрома путём применения иммуномодулятора тимусного происхождения, способствующего не только восстановлению иммунологической реактивности организма, но и снижению стрессовой нагрузки на организм, за счёт повышения в крови эндогенных морфинов и тем самым снижению болевого синдрома у пациентов, страдающих ДРМЖ.

Поставленная цель достигается тем, что для повышения эффективности паллиативной терапии больных ДРМЖ используется иммуномодулятор «Тимоцин», позволяющий повысить в крови уровень β -эндорфина, что значительно уменьшает восприятие боли у пациентов, тем самым улучшая и повышая качество жизни данной категории больных.

Применение, аналогичное заявляемому изобретению, а именно влияние иммуномодуляторов тимусного происхождения на уровень β -эндорфинов в крови больных раковыми заболеваниями, с целью нивелирования болевого синдрома не известен.

Сущность изобретения заключается в применении препарата, а именно иммуномодулятора тимусного происхождения «Тимоцин», представ-

ляющего собой, координационное соединение дипептида изолейцил-триптофана с ионом цинка путем внутримышечного введения по 1мл в течение 10 дней ежедневно, что в результате приводит к выработке Т-лимфоцитами β -эндорфинов, которые являясь нейротрансмиттером передачи импульса в пресинаптических тормозящих рецепторах, при связывании с опиатными рецепторами, оказывает анальгезирующее действие, тем самым опосредованно приводят к уменьшению болевого синдрома.

Опиатные рецепторы выявляли в гранулоцитах, лимфоцитах и моноцитах человека, и существуют определенные данные, свидетельствующие о том, что лимфоциты продуцируют β -эндорфиноподобное вещество. К сожалению, данные о потенциальной регулирующей роли опиатных пептидов в иммунном ответе противоречивы: одни указывают на их подавляющее действие, другие — на стимулирующее, в зависимости от применяемых при исследованиях систем оценки биологической эффективности. Опиатные пептиды стимулируют хемотаксис макрофагов у человека, угнетают или увеличивают пролиферацию лимфоцитов и по-разному влияют на естественную активность клеток-киллеров.

Иммуномодулятор тимусного происхождения «Тимоцин» до сих пор был известен и применялся в качестве средства, стимулирующего иммунитет, путем выработки Т-лимфоцитов. Установлено, что лимфоциты продуцируют такой нейропептид, как β -эндорфин как в нормальном состоянии, так и при стрессе [2].

Эндорфинная система — система регуляции «высшего уровня», которая управляет всеми другими регуляторными системами организма: противоболевой, иммунной, репаративной (заживляющей), гормональной. Данные о том, что иммуномодулирующие препараты на основе тимусных пептидов способствуют коррекции нарушений, вызванных острым и хроническим стрессом [3,4,5], а также на восстановление нормальных когнитивных функций (а именно, обучения и памяти), сниженных после воздействия повреждающих факторов. При заболевании раком у больных возникает сильный стресс [6], что также приводит к снижению иммунологической реактивности организма. Поэтому можно предположить, что применение в терапии рака иммуномодуляторов тимусного происхождения будет способствовать не только восстановлению иммунологической реактивности организма, но и снижению стрессовой нагрузки на организм. Одним из факторов, снижающих стрессовую нагрузку организма, может являться повышение содержания β -эндорфинов, поскольку β -эндорфин является важным фактором в поддержании внутреннего гомеостаза и ключевым фактором, осуществляющим контроль стрессиндуцированных изменений иммунитета со стороны эндогенной опиоидной системы [7].

Проведено обследование 40 женщин, 30 из которых пациентки с диссеминированным раком молочной железы, имеющих отдалённые метастазы: в кости скелета, печень, лёгкие, головной мозг, а 10 абсолютно здоровые – контрольная группа. Пациентки с диссеминированным раком молочной железы получали различные виды паллиативного лечения, в основном химио-лучевое лечение, реже – гормонотерапию или операцию. У всех больных отмечен болевой синдром различной интенсивности.

Забор крови производился из вены утром натощак в количестве 5 мл, затем кровь центрифугировали, отделяя сыворотку в специальные пробирки, обработанные гепарином.

Концентрация β -эндорфина определялась иммуноферментным методом с использованием набора фирмы Peninsula Laboratories LLC (США).

Всем пациенткам, страдающим ДРМЖ, назначался иммуностимулирующий препарат Тимоцин, представляющий собой координационное соединение дипептида изолейцил-триптофана с ионом цинка. Препарат вводился внутримышечно по 1 мл в течение 10 дней ежедневно.

Показатели концентрации β -эндорфина в крови больных до иммунотерапии колебались от 0.051 нг/мл до 0.183 нг/мл у 11 пациенток; от 0.269 нг/мл до 0.561 нг/мл у 16 и у трёх пациенток от 0.606 нг/мл до 0.611 нг/мл, что в среднем составило 0.341 ± 0.05 нг/мл, тогда как в крови 10 здоровых женщин – контрольная группа этот показатель достигал 0.7015 ± 0.06 нг/мл. После проведения 1-2 курсов иммунотерапии концентрация β -эндорфина в крови больных увеличилась в два раза и в среднем составило 0.724 ± 0.04 нг/мл. Применение наркотических препаратов снизилось от 6-7 приемов инъекций в сутки до 2, а несколько пациенток были переведены на ненаркотические обезболивающие и нестероидные препараты. Женщины с таким тяжелым недугом стали более активны, самостоятельно передвигаться, сидеть без опоры, а некоторые выполняли физические упражнения, улучшалось настроение. Состояние больных улучшилось и по шкале Карновского, с 40% возросло до 60%, что можно отнести к оценке: периодически нуждаются в посторонней помощи.

Пример 1. Больная Т., 48 лет, история болезни № 6584, поступила с диагнозом: Первично-множественный мультицентричный рак правой молочной железы T3N1M1 (osis) IV стадия, IV клиническая группа. Состояние после 3 курсов неoadьювантной полихимиотерапии, простой мастэктомии, 4 курсов адьювантной полихимиотерапии и терапии бифосфонатами. С учётом выра-

женного болевого синдрома, обусловленного метастатическим поражением пяточной кости правой конечности, больной в комплексе паллиативного лечения проведен курс иммуномодуляции препаратом «Тимоцин» в течение 10 дней в виде внутримышечных инъекций. Забор крови для определения уровня β -эндорфина осуществлялся до- и после лечения утром, натощак. Как показало, исследование показатель эндогенного морфина до лечения составил 0,076 нг/мл, а после лечения увеличился и составил 0,497 нг/мл. При объективном обследовании общее состояние значительно улучшилось, болевой синдром нивелировался, а больная начала передвигаться без посторонней помощи.

Пример 2. Больная Ш., 40 лет, история болезни № 8700, поступила с диагнозом: Рак правой молочной железы T2NxM1 (hepar) IV стадия, IV клиническая группа. С паллиативной целью больной проведена простая мастэктомия, а в послеоперационном периоде стимуляция иммунологической реактивности организма препаратом тимусного происхождения «Тимоцин» в виде внутримышечных инъекций на протяжении 10 дней. Определение в сыворотке крови больной уровня β -эндорфина до и после лечения показал, что с 0,174 нг/мл он увеличился до 0,913 нг/мл, что отразилось и на общем состоянии пациентки. Послеоперационный период протекал гладко, рана зажила первичным натяжением и на момент выписки состояние больной по шкале Карновского была оценена на 60%.

Предлагаемым способом достигается иммуномодуляция, посредством активации Т-киллеров, которые уничтожают дефектную клетку, одновременно выбрасывая дофамин и тем самым обезболивая. Кроме того, повышение концентрации β -эндорфина в сыворотке крови больных диссеминированным раком молочной железы также сказалось на болевой реакции пациенток, так как болевой синдром был резко снижен или нивелировался.

Объяснить этот факт можно тем, что β -эндорфин, являясь нейротрансмиттером передачи импульса в пресинаптических тормозящих рецепторах, при связывании с опиатными рецепторами, оказывает анальгезирующее действие [2].

Способ не требует больших материальных затрат, специального оборудования или инструментария, является экономически выгодным и доступным. Не обладает токсическими свойствами, позволяет значительно снизить порог болевой чувствительности у больных с генерализованным опухолевым процессом, тем самым улучшить качество жизни этих больных.

Формула изобретения

Применение иммуномодулятора "Тимоцин" в качестве средства для уменьшения болевого син-

дрома у больных диссеминированным раком молочной железы.

Компьютерный набор: Фатхуллова М.С.

Заказ

Тираж

Подписное

Национальный патентно-информационный центр РТ
734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а