



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 950276.1

(22) 12.10.1995

(46) 01.01.1997, Бюл. №3, 1997

(71) (73) Кыргызский медицинский институт (KG)

(72) Максутов К., Зурдинов А.З., Токтосунова К.Р., Джакубекова А.У. (KG)

(56) Патент СССР №1828577, кл. A61K 31/135, 33/00, 1988

(54) Состав, стимулирующий тромбоцитопоэз

(57) Изобретение относится к медицине, а именно медикаментозной стимуляции роста тромбоцитов и уменьшения их дисфункции. С этой целью предлагается использование сукцината лития, аспарагина или аспарагиновой кислоты в соотношениях 1:0.5-2.0 или 1:1 по весу. 9 ил. 3 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно медикаментозной стимуляции роста тромбоцитов и уменьшения их дисфункции.

Известен состав, стимулирующий лейкопоэз, включающий сукцинат лития и D-аспарагин в соотношении 1:1 по весу.

Однако адекватных аналогов предлагаемому изобретению не обнаружено.

Задача изобретения - разработка состава, ускоряющего восстановление тромбоцитов крови.

Задача решается так, что предлагается состав на основе веществ, активирующих лейкопоэз, в весовом соотношении компонентов - лития сукцината, аспарагина или аспарагиновой кислоты 1:0.5-2.0 или 1:1.

Составы имеют следующую рецептуру:

Состав А:

1. Лития сукцинат 0.3-0.5
2. ДL-аспарагиновая кислота 0.3-0.5

Состав Б:

1. лития сукцинат 0.3-0.5
2. Д-аспарагин 0.15-1.0

Изучение тромбоцитопоэтической активности испытуемых средств и их составных компонентов проведено на кроликах обоего пола, массой 2.5-3.0 кг в 3-х вариантах

хронических опытов.

Пример 1. В первом варианте опытов были использованы 3 группы животных: 4 интактных, 6 контрольных и 6 опытных. Контрольные животные в течение 20 дней ежедневно получали перорально 50 мл плацебо, состоящее из смеси 0.5 % раствора глюкозы и физиологического раствора натрия хлорида. Затем были подвергнуты общему радиооблучению в суммарной дозе 1.6 Гр при мощности 0.27 Гр/мин., после чего продолжали прием плацебо еще 30 суток.

Подопытные животные вместо плацебо получали состав А (лития сукцинат+ДЛ-аспарагиновая кислота 1:1) по 70 мг/кг из каждого компонента в виде комплексного раствора с глюкозой указанной концентрации в том же количестве и в те же сроки, что и контрольные, и одновременно с ними подвергались радиации в дозе 1.6 Гр.

Исследования числа тромбоцитов и их свойств проводились в 15, 40 и 60 дни после радиации. Результаты приведены в виде рисунков (1,2,3). Одним из характерных признаков влияния радиации на тромбоцитопоэз является тромбоцитопения, обусловленная уменьшением пула мегакариоцитов и продукции тромбоцитов. Так, из рис. 1.1 видно резкое уменьшение тромбоцитов крови у животных контрольной серии к 15 дню наблюдений и сохранение на низком уровне в дальнейшие сроки, что сопровождается удлинением времени агрегации (рис. 2, кривая 1) и ухудшением адгезивных свойств тромбоцитов (рис. 3, кривая 1).

В опытной серии степень первоначальной тромбоцитопении (15-й день) выражена слабее, а динамика нарастания тромбоцитов значительна, что способствует нормализации их уровня в течение 40 дней. В эти же сроки время агрегации тромбоцитов короче, чем в контроле, а адгезивные их свойства несколько возрастают.

Следовательно, назначение состава А в виде питьевого раствора до и после радиооблучения, способствует сравнительно быстрому нивелированию тромбоцитопении и восстановлению функциональной полноценности тромбоцитов.

Пример 2. Во втором варианте опытов использованы 24 кролика. Из них 20 животных были подвергнуты тотальному радиооблучению в суммарной дозе 3 Гр., мощностью 0.27 Гр/мин., затем поделены на 3 группы. 1-ая группа (n=6) контрольные животные, получали подкожные инъекции физиологического раствора по 1 разу в день в течение 20 суток постлучевого периода. 2-й группе (n=7) животных инъецировали водный раствор состава Б (лития сукцинат+Д-аспарагин 1:0.5) в дозе 50 мг/кг сукцината лития и 25 мг/кг Д-аспарагина так же в течение 20 дней. Животным 3-й группы (n=7) вводили только сукцинат лития из расчета 50 мг/кг по указанной схеме. Остальные 4 кролика были использованы в качестве биологического контроля.

Полученный материал подвергался статистической обработке с вычислением доверительных критериев по Стьюденту.

Результаты опытов отражены на рис. 4, 5, 6.

Из рисунка 4, кривой 1 видно, что у контрольных кроликов увеличение дозы радиооблучения до 3 Гр. приводит к заметному снижению тромбоцитов уже к концу первой недели. К 15 суткам тромбоцитопения прогрессирует и сохраняется на низком уровне до конца срока наблюдения (27-й день). При этом время агрегации тромбоцитов (рис. 5.1) постепенно удлиняется и лишь к 27 дню имеет тенденцию к восстановлению, а агрегация тромбоцитов (рис 6, кривая 1) после кратковременного повышения нормализуется.

Инъекции состава Б опытной группе животных значительно активируют интенсивность тромбоцитопоэза, т.к. у них уже на 15 сутки количество тромбоцитов выше, чем в контроле, а в последующем (27-й день) быстро достигается нормативных величин. В соответствии с этим агрегация тромбоцитов (рис. 5, кривая 2) после начального удлинения стабилизируется на исходном уровне, а их адгезивные свойства (рис. 6, кривая 2) заметных изменений не претерпевают.

Таким образом, результаты данной серии опытов также свидетельствуют о

специфической тромбоцитопоэтической активности состава Б, который вполне отчетливо проявляется при уменьшении дозы и сроков введения препарата и удвоении лучевой нагрузки.

Пример 3. Данная серия экспериментов посвящена выяснению роли отдельных компонентов препарата в тромбоцитопоэтическом эффекте. Соответствующие материалы представлены на рис. 7, 8, 9.

Из рис. 7 видно, что в отношении тромбоцитопоэза сукцинат лития менее активен, поскольку в течение первых 15 дней опыта положительные сдвиги отсутствуют, а увеличение числа тромбоцитов в дальнейшем (27 день) по величине уступает эффекту состава Б. Однако, сукцинат лития имеет свойства нормализовать агрегационные (рис. 8, кривая 2) и особенно, адгезивные (рис. 9, кривая 2) функции тромбоцитов.

Таким образом, предлагаемые композиции А и Б стимулируют тромбоцитопоэз, что обусловлено присутствием в их составе аспарагиновой кислоты и аспарагина. По тромбоцитопоэтической активности эти соединения равнозначны и взаимозаменяемы. Однако аспарагин обладает более лучшими физико-химическими свойствами, т.к. более растворим в воде и лучше по биодоступности, но практически менее доступен.

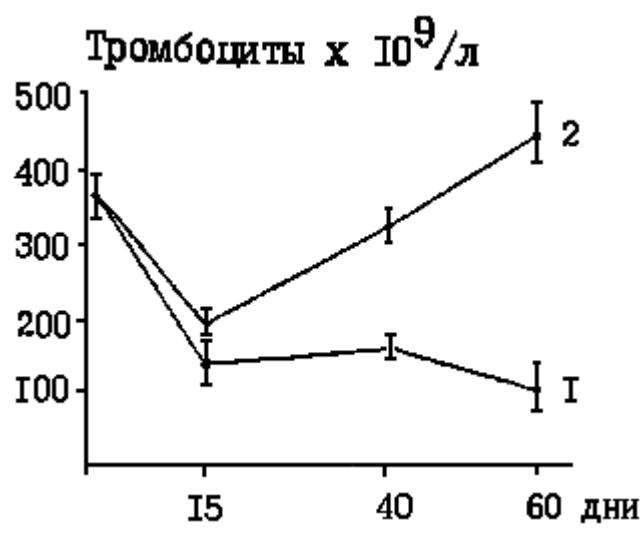
Сукцинат лития стимулирует биоэнергетические процессы, т.к. янтарная кислота, будучи одним из главных субстратов цикла трикарбоновых кислот активирует сопряженное окисление, участвует в синтезе гемоглобина и др. важных биомолекул и, по-видимому, улучшает также метаболизм в тромбоцитах, что ведет к предупреждению их дисфункции при радиации.

Катион лития играет большую роль в процессах нейроэндокринной регуляции функции важнейших систем. В частности наряду с известным психотропным влиянием, литий обладает адренолитическим эффектом, усиливает ГТФосфатную активность ферментных систем клеток, улучшает пентозный цикл, что ускоряет синтез РНК и ДНК.

Совокупность данных свидетельствует о практической целесообразности применения предлагаемых составов для профилактики и лечения тромбоцитопении и тромбогеморрагических диатезов.

Формула изобретения

Состав, стимулирующий тромбоцитопоэз, на основе веществ, активирующих лейкопоэз, отличающийся тем, что используют литий сукцинат и аспарагин или аспарагиновую кислоту в весовых соотношениях 1 : 0.5 - 2.0 и 1 : 1.

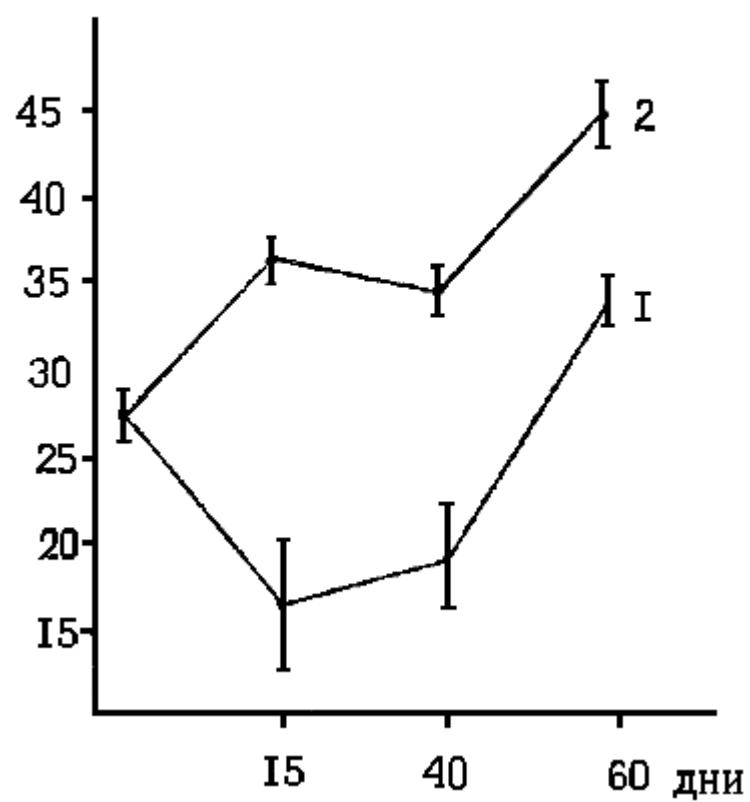


Фиг. 1

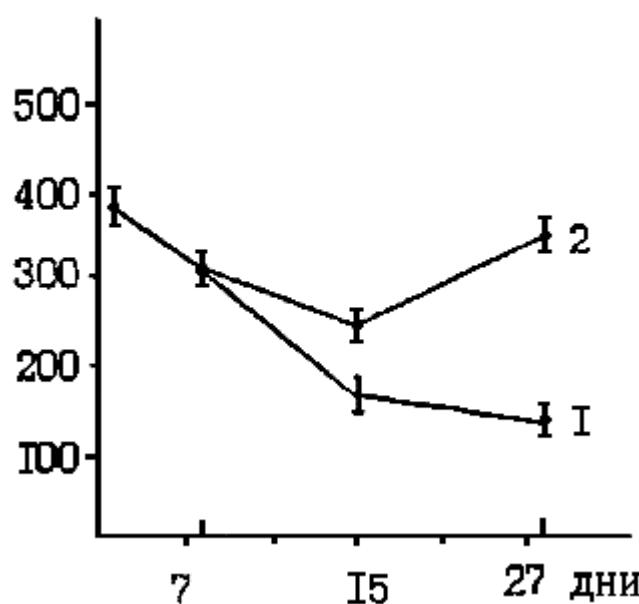


Фиг. 2

Адгезия тромбоцитов, %

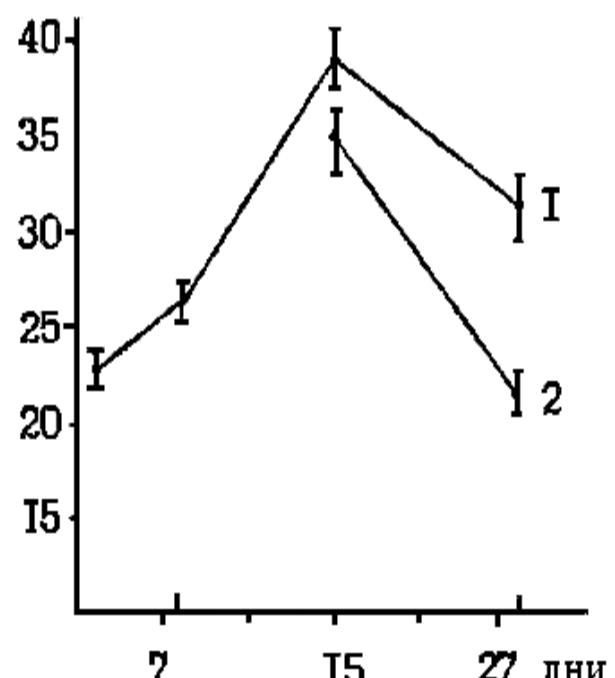


Фиг. 3

Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$ 

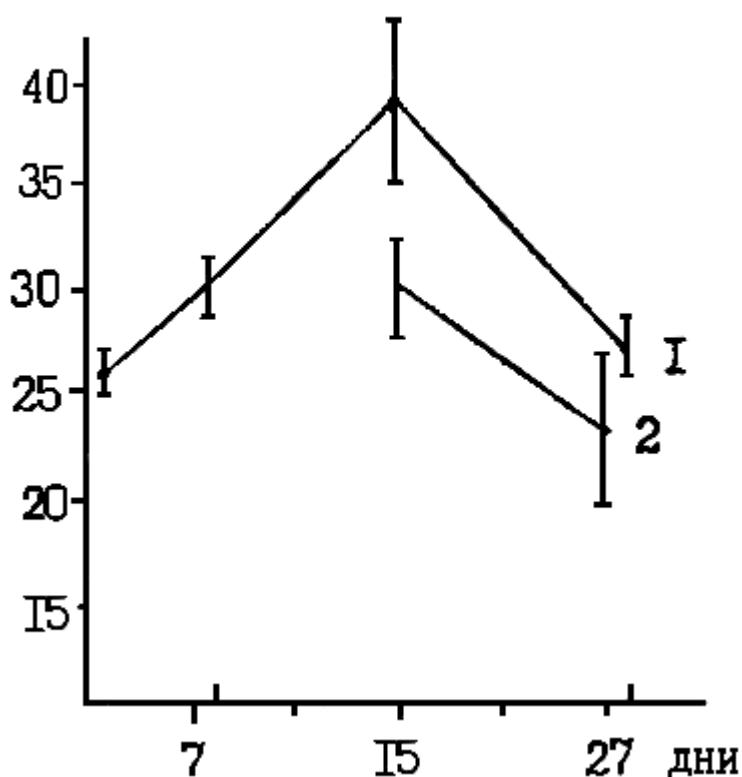
Фиг. 4

Агрегация тромбоцитов (сек.)

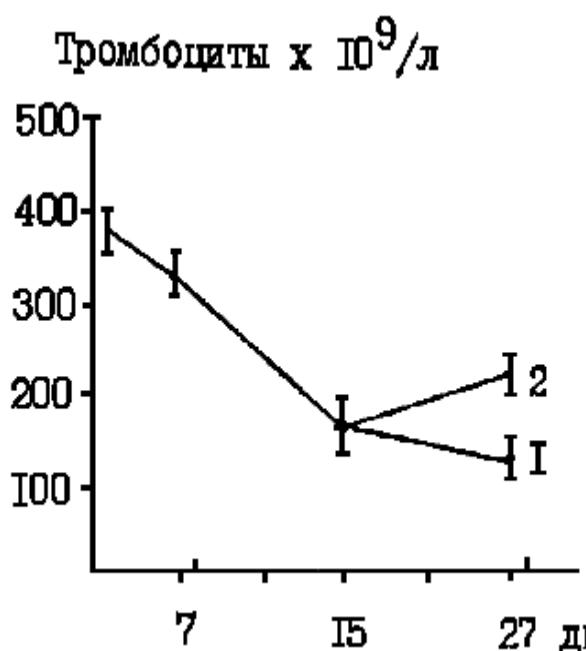


Фиг. 5

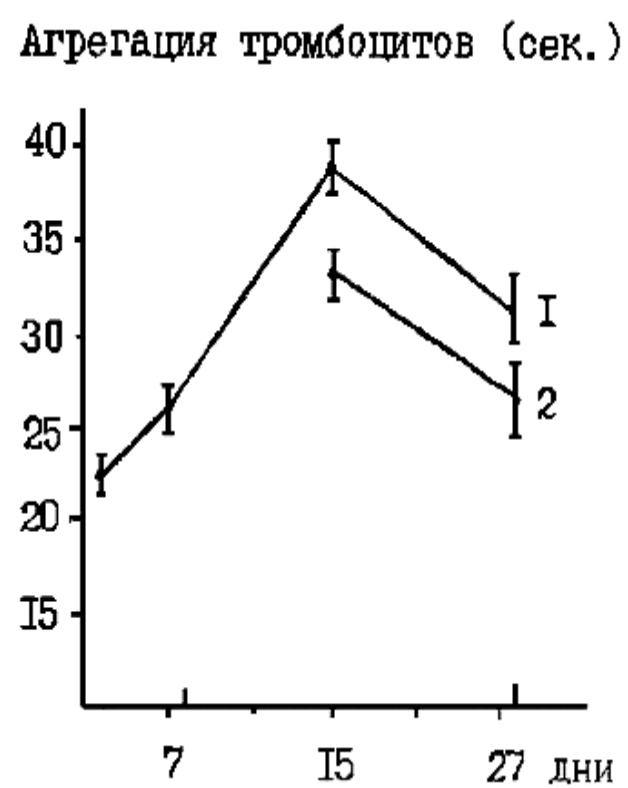
Адгезия тромбоцитов, %



Фиг. 6

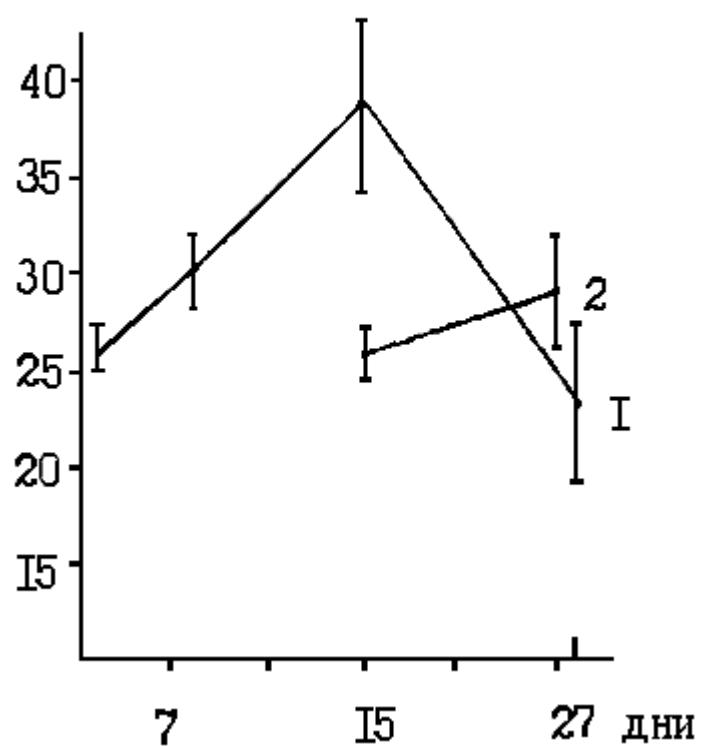


Фиг. 7



Фиг. 8

Адгезия тромбоцитов, %



Фиг. 9

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Мойдунова Н.К.
Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03