



(51) МПК

A61N 5/10 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

G09B 23/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 5/10 (2025.01); A61K 31/505 (2025.01); A61K 31/375 (2025.01); A61P 43/00 (2025.01); G09B 23/28 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024134680, 19.11.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.11.2024

Дата регистрации:
24.03.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.11.2024

(45) Опубликовано: 24.03.2025 Бюл. № 9

Адрес для переписки:
420075, г. Казань, Научный городок-2, ФГБНУ
"ФЦТРБ-ВНИВИ"

(72) Автор(ы):

Семенов Эдуард Ильясович (RU),
Выштакалюк Александра Борисовна (RU),
Зобов Владимир Васильевич (RU),
Семенов Вячеслав Энгельсович (RU),
Медведев Михаил Игоревич (RU),
Василевский Николай Михайлович (RU),
Фролов Алексей Викторович (RU),
Мингалеев Данил Наильевич (RU),
Низамов Рустам Наилевич (RU),
Юнусов Ильнар Расимович (RU),
Майорова Екатерина Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Федеральный центр
токсикологической, радиационной и
биологической безопасности" (ФГБНУ
"ФЦТРБ-ВНИВИ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2101774 C1, 10.01.1998. RU
2385731 C1, 10.04.2010. RU 2770991 C2,
25.04.2022. RU 2636491 C1, 23.11.2017. CN
115429778 A, 06.12.2022. CN 110025398 A,
19.07.2019. ВАСИН М.В. и др. Терапевтическое
влияние длительной терапии мелатонином на
течение и летальный исход смоделированной
острой лучевой болезни. Бюлл. эксп. биол.
Медиц. (2014), 156, стр. (см. прод.)

(54) Способ лечения животных при лучевой болезни

(57) Реферат:

Изобретение относится ветеринарии, а именно к радиобиологии. Животным внутримышечно перед облучением и далее на 7, 14 и 21 сутки после облучения в дозе 30 мг на кг живой массы вводят конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой. Способ позволяет расширить список препаратов,

воздействующих на процессы регенерации и механизмы иммунитета, обладающих способностью повышать резистентность организма, что в свою очередь дает возможность повысить эффективность лечения острой лучевой болезни животных. 5 ил., 3 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

776-777. СУДАКОВ А.И. и др. Производные Ксимедона с биогенными кислотами. Антиоксидантные свойства производного Ксимедона с L-аскорбиновой кислотой // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2018. - N 4. - стр. 705-711. NA L. et al. Isolation, characterization, and radiation protection of Sipunculus nudus L. polysaccharide, International Journal of Biological Macromolecules, 2016, Volume 83, p. 288-296.

R U 2 8 3 6 8 4 3 C 1

R U 2 8 3 6 8 4 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61N 5/10 (2025.01); A61K 31/505 (2025.01); A61K 31/375 (2025.01); A61P 43/00 (2025.01); G09B 23/28 (2025.01)

(21)(22) Application: **2024134680, 19.11.2024**

(24) Effective date for property rights:
19.11.2024

Registration date:
24.03.2025

Priority:

(22) Date of filing: **19.11.2024**

(45) Date of publication: **24.03.2025** Bull. № 9

Mail address:
**420075, g. Kazan, Nauchnyj gorodok-2, FGBNU
"FTSTRB-VNIVI"**

(72) Inventor(s):

**Semenov Eduard Ilyasovich (RU),
Vyshtakalyuk Aleksandra Borisovna (RU),
Zobov Vladimir Vasilevich (RU),
Semenov Vyacheslav Engelsovich (RU),
Medvedev Mikhail Igorevich (RU),
Vasilevskij Nikolaj Mikhajlovich (RU),
Frolov Aleksej Viktorovich (RU),
Mingaleev Danil Nailevich (RU),
Nizamov Rustam Nailevich (RU),
Yunusov Ilnar Rasimovich (RU),
Majorova Ekaterina Nikolaevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
nauchnoe uchrezhdenie "Federalnyj tsentr
toksikologicheskoy, radiatsionnoj i biologicheskoy
bezopasnosti" (FGBNU "FTSTRB-VNIVI") (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING ANIMALS WITH RADIATION SICKNESS**

(57) Abstract:

FIELD: veterinary science.

SUBSTANCE: invention refers to veterinary science, namely to radiobiology. Xymedone conjugate with L-ascorbic acid is administered intramuscularly to animals before the irradiation and on 7th, 14th and 21st days after the irradiation in dose of 30 mg per kg of live weight.

EFFECT: method enables extending the list of preparations acting on regeneration processes and immunity mechanisms, having the ability to increase body resistance, which in turn makes it possible to increase the effectiveness of treating acute radiation sickness in animals.

1 cl, 5 dwg, 3 tbl, 1 ex

C 1
2 8 3 6 8 4 3
R U

R U
2 8 3 6 8 4 3
C 1

Изобретение относится к области ветеринарии и радиобиологии и может быть использовано для лечения острой лучевой болезни.

5 Воздействие ионизирующего излучения на живой организм вызывает лучевую болезнь, для которой характерны глубокие функциональные и морфологические изменения всех систем и органов. Последствия лучевых поражений возникают вследствие техногенных катастроф, военных действий, радиационной терапии, и являются значимой проблемой современной радиобиологии. Лучевые поражения приводят к повреждениям клеток и тканей под действием окислительного стресса. Образующиеся при этом свободные радикалы наносят значительный вред организму, приводя к острой лучевой болезни (ОЛБ).

10 Результаты ряда исследований, направленных на выявление патогенеза ОЛБ, позволяют предполагать, что одним из «пусковых» механизмов развития радиационного поражения организма является окислительный стресс - нарушение гомеостаза, обусловленное гиперпродукцией прооксидантов и (или) несостоятельностью систем антиоксидантной защиты [1,2].

Из анализа научно-технической и патентной литературы известен такой гаситель свободных радикалов, как аскорбиновая кислота, это антиоксидант, обеспечивающий прямую защиту белков, липидов, ДНК и РНК от повреждающего действия свободных радикалов. Важнейшая роль аскорбиновой кислоты в поддержании и стабилизации антиоксидантной защиты организма, а также отсутствие данных о гипервитаминозе С даже при использовании больших доз делают этот витамин ценнейшим лекарственным препаратом в лечении и профилактике многих заболеваний, для которых характерно усиление свободно-радикальных процессов и при истощении естественной антиоксидантной защиты организма [3].

25 В последнее время ученые уделяют пристальное внимание поиску новых медикаментов, воздействующих на процессы регенерации и механизмы иммунитета, обладающих способностью повышать резистентность организма.

В 1966 г. Институтом органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН и Казанским государственным медицинским университетом был синтезирован эффективный препарат пиримидинового ряда - ксимедон [4].

30 Препарат представляет собой кристаллический порошок белого или с розовым оттенком цвета, без запаха, горьковатого вкуса, с температурой плавления 139-143°C, легко растворимый в воде, спирте, физиологическом растворе. Он быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (0,5-1 ч), слабо связывается с белками сыворотки крови, не метаболизируется, время полуэлиминации составляет около 5,5 ч⁶. Удобство применения ксимедона обеспечивает терапевтическая широта (LD50 для лабораторных животных - от 6500 до 20000 мг/кг массы тела в зависимости от способа введения, а стандартная лечебная дозировка для них же - 100 мг/кг; для человека суточная доза обычно составляет 30 мг/кг) [5].

40 Ксимедон обладает способностью стимулировать кроветворение в костном мозге. Лучевые поражения приводят к уничтожению клеток последнего и подавлению образования кроветворных клеток, что в свою очередь, приводит к развитию апластической анемии.

45 В ветеринарной медицине ксимедон применяли в качестве средства профилактики желудочно-кишечных болезней новорожденных телят (профилактическая эффективность составила 70% при 100% сохранности) [Патент RU 2086240, 1997, А61К 31/495], гидроклорид ксимедона (гидроклорид 1 -(2-гидроксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидропиримидин-2-она)-промежуточный продукт в процессе получения ксимедона

- в сочетании с миксофероном при ассоциированной бронхопневмонии телят [6].

На основе ксимедона авторами был создан активный препарат -конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой, используемый для ускорения регенерации тканей после термических, механических повреждений, улучшения регионарного кровообращения, повышения иммунного статуса, фагоцитарной активности Т-лимфоцитов и неспецифической резистентности организма. Конъюгаты ксимедона в ветеринарной медицине ранее были рассмотрены в качестве профилактического средства при желудочно - кишечных заболеваниях молодняка крупного рогатого скота [см. патент RU 2086240, МПК А61К 31/495, 1997].

Из уровня техники известны противифиброзные свойства конъюгата Ксимедона с L-аскорбиновой кислотой. Проведенное фундаментальное исследование открывает новые возможности для использования Ксимедона и его производных в качестве эффективных соединений для лечения и хронических заболеваний печени [7].

Из уровня техники известен способ восстановления иммунологических нарушений у новорожденных телят с использованием конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой, физиологическим раствором и дополнительно ОКК «Фурор» по определенной схеме и при определенном соотношении компонентов (см. патент RU № 2636491, МПК А61К 35/02, Оpubл.: 23.11.2017 Бюл. № 33). Способ обеспечивает стимуляцию как гуморального (повышение показателей бактерицидной активности сыворотки крови и лизоцимной активности сыворотки крови), так и клеточного (повышение количества Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов крови) иммунитета, способствует адаптации к изменению окружающей среды и высокой антигенной нагрузке, проявляющейся большей устойчивостью к желудочно-кишечным болезням. Недостатком можно рассматривать отсутствие данных о применении конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой для профилактики и терапии ОЛБ.

Анализ обобщенных научных данных, характеризующих действие конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой, позволил выбрать его в качестве потенциального радиозащитного препарата при лучевых поражениях животных. Препарат конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой, обладающий способностью стимулировать образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в костном мозге, способствует восстановлению кроветворения и улучшению общего состояния животного. Кроме того, антиоксидантные свойства могут способствовать защите клеток от повреждений, вызванных свободными радикалами, образующимися при воздействии ионизирующей радиации. Данное свойство ксимедона может способствовать уменьшению воспалительных процессов и снижению токсических эффектов лучевой травмы.

Наиболее близким к заявляемому способу лечения животных при ОЛБ является способ лечения острой лучевой болезни при помощи индометоефена (см. патент RU № 2 260 425, МПК А61К 31/4045, А61Р 39/06, опубл.: 20.09.2005 Бюл. № 26). Установлено, что применение индометоефена в различные сроки в пределах первых 4-х суток после облучения увеличивало выживаемость животных до 41% при облучении мышей в дозе 7,5 Гр, и выживаемость мышей от 20 до 100% при облучении в дозе 7,25 Гр, при выживаемости 37% мышей в группе контроля (облучение без введения препарата). К недостаткам известного способа можно отнести: не стабильность результатов, у ряда животных усугубление течения лучевой болезни, недостаточная эффективность при абсолютно летальной дозе облучения (ЛД_{100/30}), относится к препаратам НПВС, с выраженным побочным действием на систему свертывания крови, слизистую ЖКТ и риск кровотечений, что не желательно т.к. при лучевой болезни подобные симптомы усиливаются. Был взят за прототип.

Целью изобретения является разработка более эффективного способа лечения острой лучевой болезни животных.

Поставленная цель достигается применением конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой внутримышечно по схеме: перед облучением и далее на 7, 14 и 21 сутки после облучения в дозе 30 мг на кг живой массы.

Сопоставительный анализ заявляемого решения с известными способами лечения животных при лучевой болезни позволяет сделать вывод, о его соответствии критерию «новизна», так как в результате проведенного патентно-информационного поиска, предлагаемая совокупность существенных признаков изобретения не обнаружена.

Сопоставление заявленного технического решения с известными из области техники позволили выявить признаки, не являющиеся очевидными для специалиста в связи с достигаемым всей совокупностью существенных признаков техническим результатом. Это позволяет сделать вывод о соответствии заявляемого технического решения критерию «изобретательский уровень».

Заявляемое техническое решение соответствует критерию «промышленная применимость», так как может быть использовано для лечения животных при лучевой болезни в промышленных условиях вследствие техногенных катастроф, военных действий, радиационной терапии.

Эффективность применения заявляемого способа лечения животных при ОЛБ может быть проиллюстрирована следующими примерами.

Пример 1. Осуществление заявляемого способа

Экспериментальные исследования выполнены на белых мышах. Схема исследования описана в работе Парфенова А.А. «Гепатопротекторные свойства конъюгата Ксимедона с L-аскорбиновой кислотой». Перед началом экспериментов животных содержали на карантине в течение двух недель.

Исследования проведены согласно существующим правилам работ с использованием экспериментальных животных и Европейской конвенции по их защите. В работе применяли радиобиологические методы исследования. Изучения радиозащитной эффективности препарата были исследованы согласно методике Хабриева Р.У.

«Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Животных подвергали однократному общему воздействию гамма-излучения в дозах 4,0 Гр, 5,0 Гр, 6,0 Гр, 7,0 Гр на гамма-установке «Пума» (источник излучения - ^{137}Cs , мощность дозы - $2,31 \times 10^{-5}$ А/кг).

Определение 30-суточной выживаемости выполнено на 144 мышах, разделенных на 12 группах по 12 голов. Осуществляли внутри мышечное (в/м) введение препаратов по схеме: перед облучением и , далее, на 7, 14 и 21 сутки после облучения (таблица 1). В течение 30 суток после радиационного воздействия ежедневно учитывали количество павших и оставшихся в живых животных.

Рассчитывали 30-суточную выживаемость и среднюю продолжительности жизни погибших мышей, $\text{ЛД}_{16/30}$, $\text{ЛД}_{50/30}$ и $\text{ЛД}_{84/30}$ методом пробит-анализа, рассчитывали

значение фактора изменения дозы.

Таблица 1 – Схема опыта

Группа опыта	Описание группы	Доза препарата, мг/кг	Способ введения
1	Контроль облучения. Доза облучения 4 Гр.	–	–
2	Ксимедон + L-аскорбиновая кислота. Доза облучения 4 Гр.	30	в/м
3	Ксимедон. Доза облучения 4 Гр.	30	в/м
4	Контроль облучения. Доза облучения 5 Гр.	–	–
5	Ксимедон + L-аскорбиновая кислота. Доза облучения 5 Гр.	30	в/м
6	Ксимедон. Доза облучения 5 Гр.	30	в/м
7	Контроль облучения. Доза облучения 6 Гр.	–	–
8	Ксимедон + L-аскорбиновая кислота. Доза облучения 6 Гр.	30	в/м
9	Ксимедон. Доза облучения 6 Гр.	30	в/м
10	Контроль облучения. Доза облучения 7 Гр.	–	–
11	Ксимедон + L-аскорбиновая кислота. Доза облучения 7 Гр.	30	в/м
12	Ксимедон. Доза облучения 7 Гр.	30	в/м

Результаты оценки выживаемости облученных белых мышей представлены на таблице 2 и фиг. 1, 2, 3, 4.

Таблица 2 – Выживаемость белых мышей, подвергнутых гамма-облучению

Доза гамма-облучения, Гр	Количество павших		СПЖ, сут	Пробит
	гол.	%		
Контроль облучения				
4,0	6	50,0	11,3	4,33
5,0	5	58,3	10,6	5,21
6,0	8	66,6	8,7	5,43
7,0	12	100,0	7,7	7,03
Ксимедон + L-аскорбиновая кислота				
4,0	0	0,0	–	2,97
5,0	2	16,7	17,5	3,61
6,0	3	25,0*	15,3*	4,33
7,0	7	58,3	13,9	5,21
Ксимедон				
4,0	0	0,0	–	2,97
5,0	2	16,7	15,5*	4,03
6,0	5	41,7*	14,8	4,79
7,0	8	66,6	12,6	5,43

* p<0,05

Исходя из данных, полученных в результате статистической обработки, средняя продолжительность жизни у облученных белых мышей в дозе 5 Гр и применении препарата ксимедон выше на 46%, при применении конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой на 75%. При летальных дозах облучения конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой эффективнее препарата ксимедон на 18%.

Опыт иллюстрируется графическим материалом, где показана выживаемость белых мышей, подвергнутых гамма-облучению в дозах:

Фиг. 1 - 4,0 Гр.

Фиг. 2-5,0 Гр.

Фиг. 3 -6,0 Гр.

Фиг. 4 -7,0 Гр.

Фиг. 5 - Летальные дозы гамма-облучения для белых мышей, Гр.

Как видно на фиг. 1, при облучении в дозе 4,0 Гр применение конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой и применение ксимедона, показали высокую эффективность: гибель животных отсутствовала, в отличие от контроля облучения, на конец опыта в опытной группе выжило 100% животных (в контроле - 50%).

При облучении в дозе 5,0 Гр были получены близкие результаты (фиг.2): к концу эксперимента выжило 92% опытных животных, в контроле - 58%.

При облучении в дозе 6 Гр (фиг. 3) выживаемость опытных животных составила 75%, в контроле - 33%. Конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой обеспечил не только более высокую выживаемость, но и иную картину смертности - животные погибали в более поздние сроки.

При облучении в дозе 7 Гр (фиг. 4) в опытной группе выжило 42% при применении конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой, в группе контрольных животных произошла 100% гибель, что доказывает эффективность заявляемого способа.

Значения летальных доз гамма-облучения для конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой составила 5,5 для LD_{16/30}, 6,8 - для LD_{50/30} и 8,4 - для LD_{84/30}, при этом значения для ксимедона 5,0, 6,3, 8,0, соответственно. Разница с контролем облучения отражена на фиг. 5. Данные показатели отражают значительное преимущество конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой перед применением индометопфена. В случае применения индометопфена выживаемость составляет не более 30%.

Заявляемый способ применения конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой обеспечивает снижение проявления ОЛБ под воздействием ионизирующего излучения в различных дозах 4 Гр, 5 Гр, 6 Гр, 7 Гр, а именно: увеличивает среднюю продолжительность жизни и выживаемость животных.

Опыт 2. Проведение сравнительного анализа применения заявляемого способа лечения ОЛБ у животных.

Исследования проводили на белых мышах. Методом случайного отбора были отобраны 20 половозрелых мышей-самцов массой 18 -22 г. по 5 голов на группу испытаний.

Активность заявляемого способа лечения при использовании конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой изучали по показателю выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) облученных животных в течение 30 суток после воздействия гамма-излучения ¹³⁷Cs на гамма-установке «Пума» (источник излучения - ¹³⁷Cs, мощность дозы - 2,31×10⁻⁵ А/кг).

Первая группа - контрольная, второй группе животных вводили Индометопфен (по пат. 2 260 425), третьей группе - конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой (по схеме: до облучения, и 1,7,14, 21 сутки после облучения), четвертой - ксимедон.

Результаты эксперимента внесли в таблицу 3.

Таблица 3 – выживаемость белых мышей, при дозе облучения 7,0 Гр

Показатели	Контроль	Индометопфен (прототип)	Конъюгат	Ксимедон
Выживаемость, %	0	30	41,2	33,4
СПЖ, сут	7,7	12,7	13,9	12,6

Из таблицы 3 видно, что заявляемый способ применения конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой способствует увеличению продолжительности жизни белых мышей, подвергнутых облучению около 9%, увеличивая при этом выживаемость на 11,2%, в сравнении с прототипом.

Таким образом экспериментально подтверждена эффективность способа лечения животных при ОЛБ с применением конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой в качестве радиопротектора и возможности лечебного использования конъюгата ксимедона с L-аскорбиновой кислотой при лучевом поражении организма, вызывающем острую лучевую болезнь.

Список использованной литературы

1. Кудряшов Ю.Б. Основные принципы в радиобиологии // Радиационная биология. Радиозэкология. - 2001. - Т.41, № 5. С. 531-547.

2. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. - К., 1991. - 256 с.

3. Тимирханова Г.А., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г. Витамин С: Классические представления и новые факты о механизмах биологического действия // Вятский медицинский вестник. - 2007. - №4 - С. 158- 160.

4. Резник В.С., Пашкуров Н.Г. Взаимодействие окси- и меркаптопиримидинов с этилен- и пропиленхлоргидринами // Известия АН СССР. Серия химическая. - 1966; 91: 13.

5. Измайлов С.Г., Паршиков В.В. Ксимедон: настоящее и будущее // Нижегородский медицинский журнал. - 2002. № 3. - С. 81-87.

6. Яшин Д.А. Патоморфология ассоциированной бронхопневмонии телят в условиях Нижегородской области и иммунокоррекция гидрохлоридом ксимедона: автореф. дис... канд. вет.наук: 16.00.02 - Нижний Новгород, 2009 -18 с).

10. 7. Беляев Г.П., Выштакалюк А.Б. и др. Антифиброзный эффект производных пиримидина Ксимедона и его конъюгата с L-аскорбиновой кислотой, ученые записки казанского университета. Серия естественные науки - 2023, Т. 165, кн. 2. - С. 175-189.

(57) Формула изобретения

15. Способ лечения животных при острой лучевой болезни, отличающийся тем, что в качестве радиозащитного препарата используется конъюгат ксимедона с L-аскорбиновой кислотой, который применяется внутримышечно по схеме: перед облучением и далее на 7, 14 и 21 сутки после облучения в дозе 30 мг на кг живой массы.

20

25

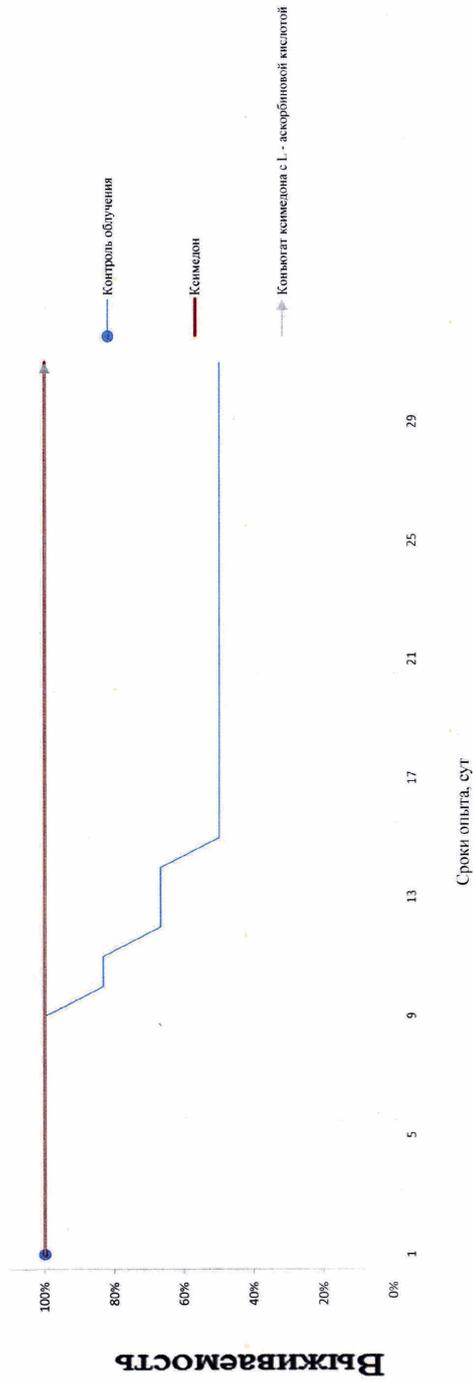
30

35

40

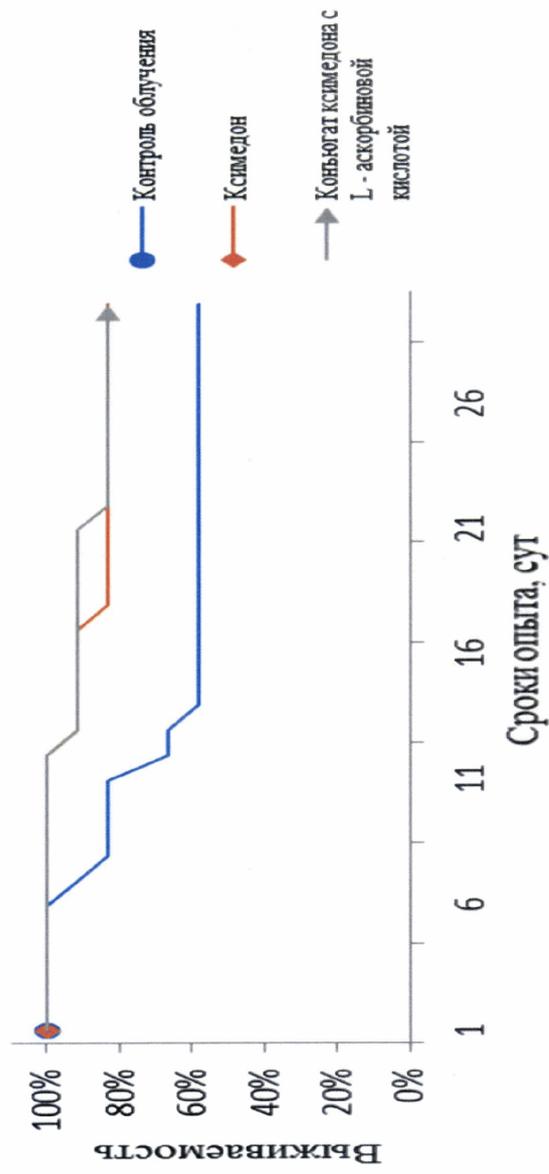
45

1

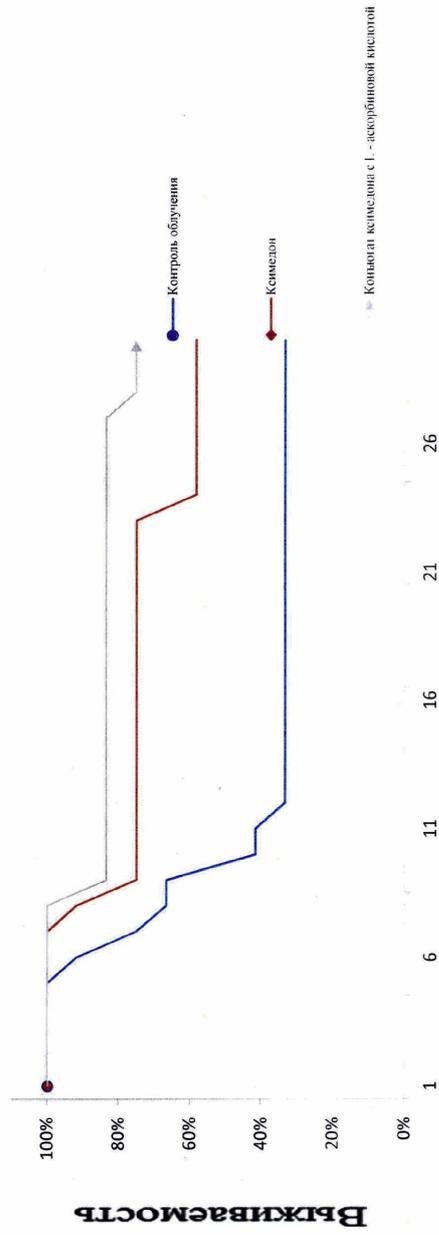


Фиг. 1

2

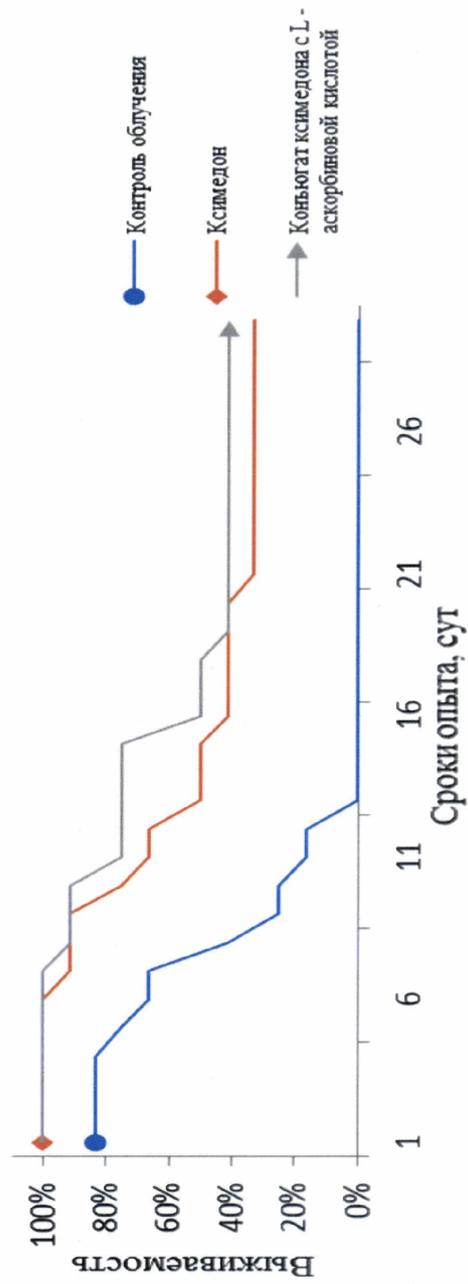


Фиг.2

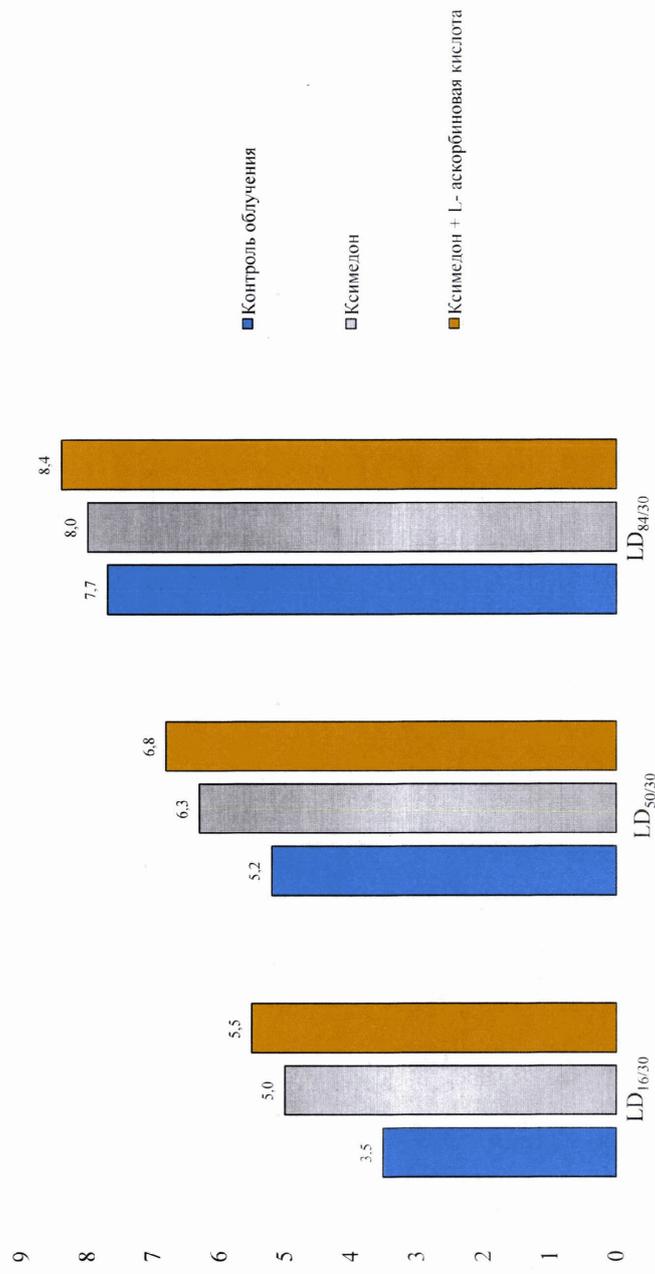


Сроки опыта, сут

Фиг.3



Фиг. 4



Фиг.5