(19) **RU** (11) **2 214 269** (13) **C1**

(51) МПК[7] **A 61 K 38/06, A 61 P 1/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2002106179/14, 07.03.2002

(24) Дата начала действия патента: 07.03.2002

(46) Дата публикации: 20.10.2003

(56) Ссылки: RU 2065445 C1, 20.08.1996. RU 2139085 C1, 10.10.1999. Kawase M. et al. immobilization of tripeptide growth factor glycyl-L-histidyl-L-lisin on poli(vinylalcohol)-quatrrnizzed stilbasole (PVA SBQ) and its use as a ligand for hepatocyte attachment. Biol Pharm Bull 1999 Sep; 22(9):999-1001.

(98) Адрес для переписки:
305041, г.Курск, ул. К. Маркса, 3, КГМУ, патентный отдел, З.Н. Куприяновой

(71) Заявитель:
Курский государственный медицинский университет

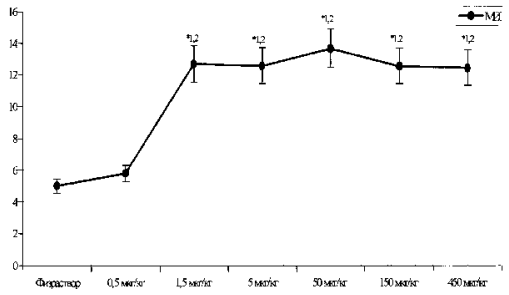
(72) Изобретатель: Смахтин М.Ю., Швейнов И.А., Конопля А.А., Северьянова Л.А., Бобынцев И.И.

(73) Патентообладатель:
Курский государственный медицинский университет

(54) СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Предложен способ стимуляции физиологической и репаративной регенерации печени с использованием трипептида H_2N-Gly-L-His-L-Lys-COOH. Изобретение позволяет стимулировать митотическую активность гепатоцитов. 2 ил.



Фиг. 1

RU 2214269 C1

RU 2214269 C1

(19) **RU** (11) **2 214 269** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[7] **A 61 K 38/06, A 61 P 1/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2002106179/14, 07.03.2002**

(24) Effective date for property rights: **07.03.2002**

(46) Date of publication: **20.10.2003**

(98) Mail address:
305041, g.Kursk, ul. K. Marksa, 3, KGMU, patentnyj otdel, Z.N. Kuprijanovoj

(71) Applicant:
Kurskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet

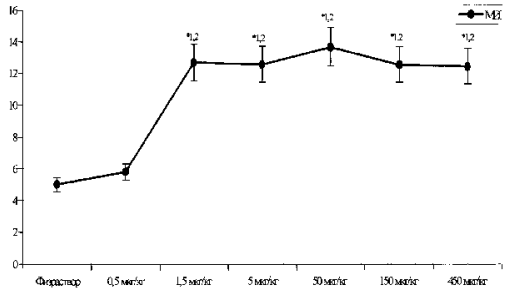
(72) Inventor: **Smakhtin M.Ju., Shvejnov I.A., Konoplja A.A., Sever'janova L.A., Bobyntsev I.I.**

(73) Proprietor:
Kurskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet

(54) METHOD FOR STIMULATION OF PHYSIOLOGICAL AND REPARATIVE REGENERATION OF LIVER

(57) Abstract:

FIELD: medicine, hepatology. SUBSTANCE: invention proposes method for stimulation of physiological and reparative regeneration of liver using tripeptide: H_2N-Gly-L-His-L-Lys-COOH. Invention allows stimulation of mitotic activity of hepatocytes. EFFECT: improved stimulating method. 2 dwg



Фиг. 1

RU 2214269 C1

RU 2214269 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к гепатологии, и может быть использовано для стимуляции репаративных процессов в печени при токсических гепатопатиях.

Наиболее близким является способ стимуляции репаративных процессов с помощью дипептида L-Lys-L-Glu, запатентованного как средство, стимулирующее репаративные процессы при воздействии как химических факторов, так и радиационных, термических, нарушении репаративных процессов при гнойно-воспалительных заболеваниях и послеоперационных осложнениях, трофических нарушениях, заболеваниях кожи и слизистых оболочек (Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Малинин В. В., Серый С.В. // Средство, стимулирующее репаративные процессы, и способ его применения - Патент РФ N 2139085, 1999).

Недостатком предложенного способа является то, что авторами дана очень широкая область доз (0,01-100 мкг/кг массы тела) и не предложен конкретный и лучший способ введения. Более того, хотя авторами и отмечается, что предложенный ими пептид можно использовать при нарушении репаративных процессов, вызванных воздействием химических факторов, конкретно не указано можно ли вообще, а если можно, то как использовать данный пептид в условиях токсического поражения печени, когда репаративные процессы, в результате включения компенсаторных механизмов, могут не только нарушаться, но и активироваться (Алексеева И.Н., Брызгана Т.М., Павлович С.И., Ильчевич Н.В. Печень и иммунологическая реактивность. -Киев.: Наук. думка, 1991. -С.34).

Задача изобретения - улучшение регенераторной способности печени с целью профилактики или ускорения компенсации деструктивных изменений при токсических поражениях органа.

Задача изобретения достигается тем, что экспериментальному животному (крысе, мыши) парентерально (внутрибрюшинно) вводят растворенный в физиологическом растворе (ФР) хлорида натрия трипептид: H_2N-Gly-L-His-L-Lys-COOH в дозе 1,5 мкг/кг массы тела, пятикратно, с интервалом в 24 часа между инъекциями. Пептид (в дальнейшем для краткости обозначаемый как Gly-His-Lys) может вводиться как здоровым, так и отравленным животным, как до поступления гепатотропного яда (с профилактической целью), так и во время поступления или после него (с целью ускорения компенсации). При этом морфологические исследования печени свидетельствуют о стимуляции как физиологической (здоровые животные), так и репаративной регенерации гепатоцитов (животные отравленные гепатотропным ядом).

На фиг. 1 представлен график, демонстрирующий влияние различных доз пептида Gly-His-Lys на митотическую активность гепатоцитов у здоровых животных.

На фиг.2 представлен график, демонстрирующий влияние пептида Gly-His-Lys на митотическую активность гепатоцитов в условиях острой токсической гепатопатии.

Способ осуществляется следующим образом.

Берут соответствующую навеску трипептида Gly-His-Lys, растворяют его в изотоническом растворе хлорида натрия и разводят до получения необходимой дозы 1,5 мкг/кг массы тела. Вводят внутрибрюшинно в объеме 0,1 мл экспериментальному животному один раз в день, с интервалом в 24 часа на протяжении 5-ти суток. В результате проведенных морфологических исследований печени показано, что пептид в дозе 1,5 мкг/кг массы существенно повышает митотический индекс (МИ) гепатоцитов, что свидетельствует о стимуляции физиологической регенерации печени (фиг.1). В дозе 0,5 мкг/кг пептид не проявлял существенной митотической активности. Применение более высоких доз 50, 150 и 450 мкг/кг не приводит к еще большему повышению МИ по сравнению с группой животных, получавших пептид в дозе 1,5 мкг/кг. Но в больших дозах (50, 150 и 450 мкг/кг) наблюдается развитие дистрофических изменений в печени, нарастающих по мере повышения дозы. Поэтому для стимуляции регенерации гепатоцитов более целесообразно использовать дозу 1,5 мкг/кг массы. Пептид одинаково эффективен в отношении регенерации гепатоцитов как при введении его до развития острой токсической гепатопатии (ОТГ), так и в момент формирования ОТГ или после развития ОТГ.

Пример конкретного выполнения.

Пример 1. Стимуляция физиологической регенерации печени различными дозами пептида Gly-His-Lys.

Крысы Вистар были разделены на группы по 8-10 крыс в каждой. Предлагаемый пептид Gly-His-Lys был синтезирован в НИИ химии Санкт-Петербургского Государственного Университета и вводился животным пятикратно (один раз в сутки) внутрибрюшинно в дозах 0,5; 1,5; 50; 150 и 450 мкг/кг массы. На следующий день после последнего введения крыс забивали обескровливанием под эфирным наркозом, выделяли печень. Кусочки органов фиксировали в 10% нейтральном формалине на 0,1 М фосфатном буфере pH 7,2 и заливали в парафин по общепринятой методике. Из этих органов изготовляли парафиновые срезы, окрашивали гематоксилином и эозином, после чего изучали морфологическую картину органа, подсчитывая количество митозов и вычисляя митотический индекс. Во всех дозах, начиная с дозы 1,5 мкг/кг, пептид повышал МИ практически одинаково, но по мере повышения дозы отмечается развитие дистрофических изменений, особенно выраженных в дозе 450 мкг/кг (фиг. 1). В дозе 1,5 мкг/кг дистрофические изменения не наблюдались.

Пример 2. Стимуляция репаративной регенерации печени пептидом Gly-His-Lys в условиях токсической гепатопатии.

Крысы Вистар были разбиты на группы по 8-10 крыс в каждой. ОТГ вызывали путем пятикратного (один раз в сутки) внутримышечного введения 50% раствора ТХМ в растительном масле в дозе 3 мл/кг массы, чередуя лапы. Пятидневное введение ТХМ приводит к возникновению среднекапельной вакуольной дистрофии

RU 2214269 C1

RU 2214269 C1

гепатоцитов и повышению МИ (фиг.2). Пептид вводился одновременно с введением ТХМ. В дозе 1,5 мкг/кг массы введение пептида приводило к еще большему повышению МИ. В дозе 150 мкг/кг также наблюдалось повышение МИ по сравнению с группой животных только отравленных ТХМ, но в условиях ОТГ в дозе 150 мкг/кг дистрофические изменения в печени были более выражены по сравнению с дозой 1,5 мкг/кг, что свидетельствует о том, что именно такое количество пептида более целесообразно использовать в условиях токсической гепатопатии.

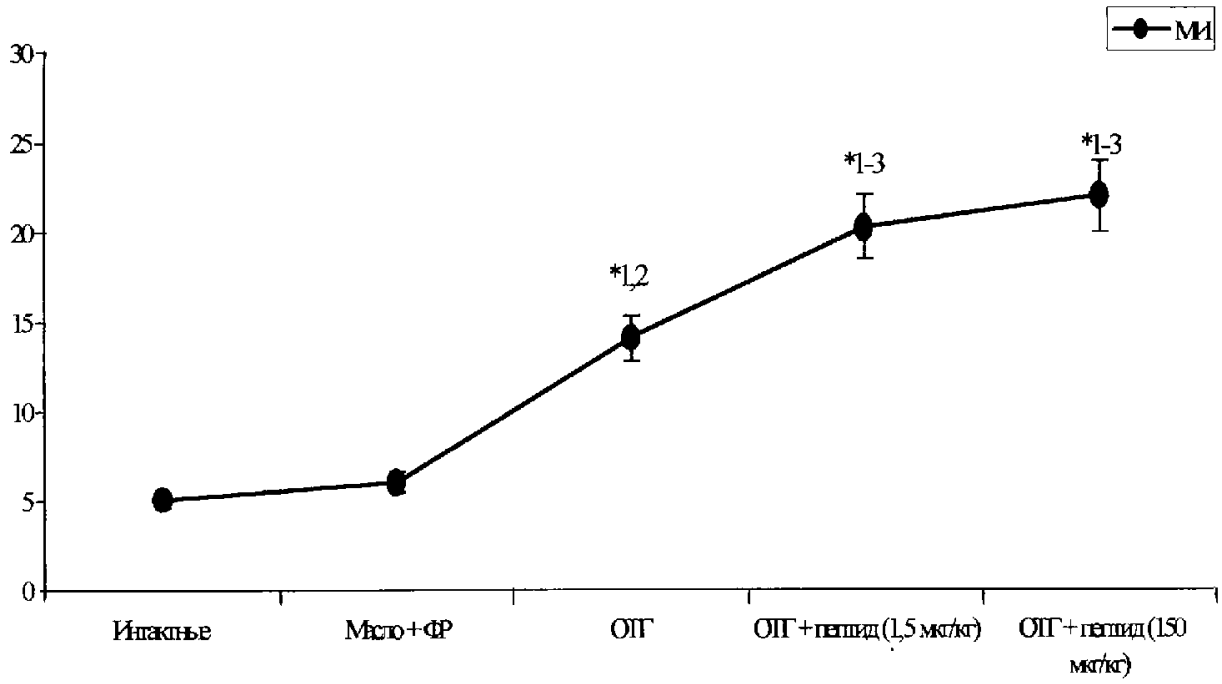
Таким образом, трипептид (H_2N-Gly-L-His-L-Lys-COOH) в дозе 1,5 мкг/кг массы тела, введенный пятикратно, с интервалом в 24 часа между инъекциями, может быть использован для стимуляции митотической активности гепатоцитов как с профилактической целью, так и с целью ускорения компенсации пораженного гепатотропным ядом органа.

Формула изобретения:

Способ стимуляции физиологической и репаративной регенерации печени, отличающийся тем, что используют трипептид (H_2N-Gly-L-His-L-Lys-COOH) парентерально в дозе 1,5 мкг/г массы один раз в сутки, в течение пяти дней.

RU 2214269 C1

RU 2214269 C1



Фиг.2

RU 2214269 C1

RU 2214269 C1