

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038648**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.29

(51) Int. Cl. *A61K 31/197* (2006.01)

(21) Номер заявки
201800585

(22) Дата подачи заявки
2018.09.25

(54) РАДИОПРОТЕКТОРНОЕ СВОЙСТВО АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(31) 2018/0528.1

(32) 2018.07.31

(33) KZ

(43) 2020.02.29

(96) KZ2018/053 (KZ) 2018.09.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ФАХРАДИЕВ ИЛЬДАР РАФИСОВИЧ
(KZ)**

(72) Изобретатель:
**Салиев Тимур Муйдинович,
Нургожин Талгат Сейтжанович,
Дайнюс Павалкис, Фахрадиев Ильдар
Рафисович (KZ)**

(56) DITTMANN K. et al. The radioprotector Bowman-Birk proteinase inhibitor stimulates DNA repair via epidermal growth factor receptor phosphorylation and nuclear transport. *Radiotherapy and Oncology* 86 (2008) 375-382, весь текст
JP-A-2005029490

Z. Hruby et al. Mechanism of antinephritic effect of proteinase inhibitors in experimental anti-GBM glomerulopathy. *Research in Experimental Medicine* 199 (2000) 295-307, весь текст
RU-C2-2323722

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к радиологии. Целью изобретения является обеспечение защиты медицинского персонала, вовлеченного в обслуживание аппаратов, излучающих радиацию, военного и гражданского персонала, работающего с атомными реакторами, а также персонала космических станций от побочных эффектов, индуцированных радиацией. Предлагается использовать ϵ -аминокапроновую кислоту (6-аминогексановая кислота) с формулой $C_6H_{13}NO_2$ в качестве радиопротекторного средства. В результате исследований была выявлена способность ϵ -аминокапроновой кислоты действовать в качестве радиопреventивного средства для подавления образования активных форм кислорода и последующего повреждения структуры ДНК, вызванных ионизирующей радиацией. Данные наших экспериментов показали терапевтический потенциал ϵ АСА для предотвращения радиационно-опосредованного повреждения ДНК в лейкоцитах, которые очень чувствительны к ионизирующей радиации. Радиозащита белых клеток крови является очень важной задачей для национальных служб здравоохранения, особенно для защиты больных раком, которые регулярно проходят лучевую терапию, как жизненно важный компонент противоракового лечения.

B1

038648

038648

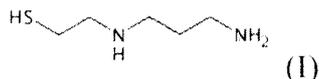
B1

Изобретение относится к медицине, в частности к радиологии. Целью изобретения является обеспечение защиты медицинского персонала, вовлеченного в обслуживание аппаратов, излучающих радиацию; военного и гражданского персонала, работающего с атомными реакторами, а также персонала космических станций от побочных эффектов, индуцированных радиацией. В качестве этого средства предлагается использовать ϵ -аминокапроновую кислоту (ϵ АСА).

В результате исследований была выявлена способность ϵ -аминокапроновой кислоты действовать в качестве радиопревентивного средства для подавления образования активных форм кислорода и последующего повреждения структуры ДНК, вызванных ионизирующей радиацией.

К известным одобренным к настоящему времени радиозащитным соединениям относится препарат амифостин.

Амифостин с формулой (I) представляет собой органическое тиофосфатное соединение с формулой, которое гидролизуется *in vivo* щелочной фосфатазой в активный цитопротекторный метаболит тиола, WR-1065



Амифостин обладает цитопротективным действием и комплексообразующей активностью. Внутри клеток амифостин детоксифицирует реактивные метаболиты платиновых и алкилирующих агентов, а также поглощает свободные радикалы [1, 2]. Другие возможные эффекты включают ускоренную репарацию ДНК [1], индукцию клеточной гипоксии, ингибирование апоптоза, изменение экспрессии гена и модификацию активности ферментов [2]. Считается, что амифостин обладает радиозащитными свойствами для нормальных тканей посредством эффектов Варбурга [3]. Амифостин назначается в дозировке 910 мг/м² 1 раз в сутки внутривенно. При комбинированной химиолучевой терапии немелкоклеточного рака легкого амифостин сокращает количество новых случаев развития эзофагита III-IV степени с 84,4 до 38,9% и острой легочной токсичности III-IV степени с 56,3 до 19,4% (не влияя на частоту ответов).

Недостатками использования амифостина являются повышение диастолического артериального давления, тошнота, рвота, гипокальциемия, головокружение, сонливость, аллергические реакции, такие как эозинофилия, кожная сыпь, гиперемия кожи лица, озноб и жар. При передозировке возможны выраженное снижение артериального давления, коллапс и потеря сознания.

Существует препарат палифермин, который представляет собой фактор роста человеческого кератиноцита (ФРК) и является стимулятором роста клеток слизистой оболочки рта и кишечного тракта [4, 5]. Показано, что палифермин снижает частоту и продолжительность тяжелого орального мукозита у пациентов с раком крови (лейкемия и лимфома), получающих химиотерапию и лучевую терапию в высоких дозах, путем защиты эпителиальных клеток и стимуляции роста новых для создания слизистого барьера [6, 7, 8]. Механизм действия данного препарата заключается в связывании лекарственного средства с рецептором ФРК, при этом стимулируя пролиферацию, дифференцировку и усиление активности цитопротективных механизмов эпителиальных клеток [9].

Недостатками использования палифермина являются боли (включая боли в суставах), увеличение уровня ферментов поджелудочной железы в крови, повышение кровяного давления, протеинурия, затрудненное дыхание, покраснение/сыпь, отек, зуд, изменение цвета или толщины языка, изменение вкуса, лихорадка.

Несмотря на их использование оба препарата нельзя рассматривать как полную защиту от летальных биологических эффектов, опосредованных излучением. Основным показанием для амифостина является снижение ксеростомии (сухости во рту) для пациентов, проходящих лучевую терапию для лечения рака головы и шеи. Палифермин назначают для снижения частоты возникновения орального мукозита у пациентов, получающих лучевую терапию.

Другим перспективным профилактическим средством является аминоксифосфотиоат (WR-3689), который продемонстрировал терапевтический потенциал в экспериментах со спинным мозгом крыс. Однако некоторые исследования не подтвердили радиозащитный эффект WR-3689. Кроме того, существует ряд других соединений с потенциальными радиозащитными свойствами, но большинство из них находятся в доклинических исследованиях.

Целью предлагаемого изобретения является повышение эффективности защиты белых кровяных клеток, которые являются наиболее высокочувствительными к ионизирующему излучению, от радиоактивного излучения за счет предотвращения воздействий, индуцированных радиацией, включая потерю клетками жизнеспособности, генерацию активных форм кислорода в клетках, повреждения структуры ДНК и апоптоза.

Поставленная цель достигается тем, что для защиты от радиоактивного излучения белых кровяных клеток используют ϵ -аминокапроновую кислоту (6-аминогексановая кислота) с формулой C₆H₁₃NO₂ (II)



Эффективность радиопротекторной способности ϵ -аминокапроновой кислоты была доказана на

культуре мононуклеарных клеток периферической крови человека (МНК) в концентрации 50 нг/мл (введенной за 12 ч до облучения).

Отличие предлагаемого способа от способа-прототипа заключается в том, что применение ϵ -аминокапроновой кислоты является малотоксичным даже при высоких дозах, а действие препарата проявляется уже через 15-20 мин при введении. Также предлагаемый способ в отличие от способа-прототипа показал положительные результаты в исследованиях *in vitro* на культуре МНК.

В патентной и научно-технической литературе сведений об использовании ϵ -аминокапроновой кислоты в качестве способа защиты живых организмов от радиоактивного излучения не обнаружено.

Известно, что ϵ АСА является ингибитором системы плазмин-плазминогена [10-12]. Этот препарат признан в качестве эффективного средства для контроля кровотечения. В дополнение к проверенному антифибринолитическому действию также продемонстрировано, что ϵ АСА способна ингибировать активность некоторых вирусов, в том числе и аденовирусов [13-15]. Противовирусный механизм связан со способностью ϵ АСА к подавлению протеолитического расщепления аденовирусных полипептидов в инфицированных клетках. В связи с этим ϵ АСА действует как эффективный ингибитор протеазы. Показано, что некоторые ингибиторы протеазы могут быть эффективно использованы в качестве радиопротекторов [16].

Способность ингибиторов протеазы понижать уровень апоптоза в белых кровяных клетках связана с подавлением активности каспазы, которая является ответственной за каскад апоптотических реакций. Необходимо отметить, что протеазы признаны ключевым компонентом инициации апоптоза [17-19]. Таким образом, мы можем предположить, что подавление протеазы с помощью ϵ АСА может быть использовано для защиты клеток от апоптоза, индуцированного радиацией.

Помимо активации протеазы инициация апоптоза также связана с генерацией активных форм кислорода (АФК) как ответ на внешние стимуляторы, такие как ионизирующее излучение [20, 21].

Данные радиобиологических исследований ϵ -аминокапроновой кислоты на мононуклеарных клетках периферической крови человека показали, что данное вещество подтверждает вышеописанное и обладает радиозащитным потенциалом при различных дозах рентгеновского облучения культуры МНК.

Исследования радиозащитных свойств ϵ -аминокапроновой кислоты проводили на базе Лаборатории Трансляционной Медицины и Технологий Наук о Жизни, Центра Наук о Жизни, ЧУ "National Laboratory Astana", ОАО "Назарбаев Университет", г. Астана.

Исследования проведены на мононуклеарных клетках периферической крови человека (МНК), полученных от здорового донора. Культуру клеток подразделяли на следующие группы: 1) контрольные клетки (без воздействия радиации и без добавления ϵ АСА); 2) группа "клетки+пероксид водорода (H_2O_2)" (без воздействия радиации); 3) группа "клетки+ ϵ АСА (50 нг/мл)+ H_2O_2 " (без воздействия радиации); 4) группа "клетки+рентгеновское облучение 22.62 мГв"; 5) группа "клетки+ ϵ АСА (50 нг/мл)+рентгеновское облучение 22.62 мГв"; 6) группа "клетки+рентгеновское облучение 45.27 мГв"; 7) группа "клетки+ ϵ АСА (50 нг/мл)+рентгеновское облучение 45.27 мГв"; 8) группа "клетки+рентгеновское облучение 67.88 мГв"; 9) группа "клетки+ ϵ АСА (50 нг/мл)+рентгеновское облучение 67.88 мГв".

Группы № 3, 5, 7, 9 преинкубировали с добавлением ϵ АСА в течение 12 ч при 37°C, 5% CO_2 и влажности 85% до начала воздействия рентгеновского облучения с концентрацией ϵ АСА 50 нг/мл (ϵ АСА растворяли в питательной среде для культивирования МНК), являющейся нетоксичной для клеток. После этого клетки подвергались облучению рентгеновскими лучами в 100 kVp (Philips, Нидерланды) в дозах 22.62, 45.27 и 67.88 мГв в поле излучения 12×12×13 см. Время экспозиции 1 мин с расстоянием 30 см "источник-поверхность". Обработка пероксидом водорода использовалась в качестве положительного контроля повреждения структуры ДНК и апоптоза. После иррадиации МНК подвергались анализам на жизнеспособность, продукцию активных форм кислорода (АФК), апоптоз и повреждение ДНК.

Мононуклеарные клетки (МНК) периферической крови выделяли из образцов крови, взятых у добровольцев мужского пола (условно здоровых; не курящих; до 28 лет) в Республиканском Исследовательском Центре Неотложной Помощи, Астана, Казахстан. Все протоколы, касающиеся человеческих субъектов, были одобрены Этическим Комитетом Назарбаев Университета, Астана, Казахстан.

Все процедуры проводились в стерильных условиях в ламинарных боксах и в CO_2 -инкубаторах. МНК изолировали из стабилизированной гепарином крови с использованием одноступенчатого градиента Histopaque (Histopaque, Sigma, объем 1,077 г/см³). Клетки были выделены с помощью центрифугирования при 400 g в течение 30 мин.

Интерфазное кольцо МНК собирали с использованием стерильных пипеток и промывали трижды фосфатным буферным солевым раствором (PBS, Sigma Aldrich). После каждого сбора клетки центрифугировались при 250 g в течение 10 мин. Промытые клетки ресуспендировались добавлением 5 мл среды RPMI.

Для определения жизнеспособности клеток использовали метод окрашивания трипановым синим. К 10 мкл клеточной суспензии добавлялось 10 мкл 0.4% трипанового синего. Подсчет клеток осуществлялся с использованием кассетного цитометра и автоматического счетчика клеток (ТС20 автоматический

счетчик клеток, Bio-Rad Laboratories, USA).

Цитотоксичность ϵ ACA тестировали следующим образом: МНК периферической крови заседали на 96-луночный планшет (Corning® Costar® 96-Well Cell Culture Plates, USA) и инкубировали в течение 24 ч. После чего их обрабатывали ϵ ACA в следующих концентрациях: 50, 100, 150, 200 и 250 нг/мл. После 12 ч количество жизнеспособных клеток подсчитывали с использованием Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Sigma-Aldrich, USA) и мультифункционального микропланшетный ридера Synergy HI Hybrid (BioTek, USA). Процент живых клеток подсчитывали и сравнивали с контрольной группой.

Для детекции уровня АФК в культуре клеток, подверженных обработке ϵ ACA и рентгеновскому облучению, использовали CM-H₂DCFDA (No C6827, Life Technologies, USA). CM-H₂DCFDA - это флуоресцентный краситель (производное хлорометила), который используется для детекции АФК, включая пероксид водорода, гидроксильные радикалы и пероксинитриты [22, 23].

CM-H₂DCFDA растворялся в 34.6 мкл диметилсульфоксида (ДМСО). К облученной клеточной суспензии добавляли раствор CM-H₂DCFDA (10 мкл красителя к 90 мкл клеточной суспензии). Полученную смесь ресуспендировали без образования пузырьков и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. После инкубации уровень АФК замерялся с помощью мультифункционального микроплашечного ридера Synergy HI Hybrid (BioTek, USA). Пероксид водорода, стандартный индуктор апоптоза и АФК, использовался в качестве позитивного контроля (в конечной концентрации 0.5 мМ).

Повреждения структуры ДНК клеток определяли с помощью метода ДНК-комет. Клетки дважды промывали фосфатным буферным солевым раствором, центрифугировали при 700 g в течение 15 мин и затем ресуспендировали до 1×10^4 в 30 мкл 1%-го (вес./об.) низкоплавкой агарозы (Sigma-Aldrich). Суспензия клеток помещалась на кометслайды со специально обработанной поверхностью (Amsbio), покрывалась покровным стеклом и инкубировалась при 4°C в течение 10 мин. После чего покровные стекла удалялись, а слайды помещались в предварительно охлажденный лизисный раствор (Amsbio) на 60 мин при 4°C либо на ночь для удаления белков.

После лизиса слайды помещались в камеру для геля электрофореза, а затем инкубировались в щелочном электрофорезном буфере для денатурации ДНК (на 1 л буфера добавляется 30 мл хлорида натрия (NaOH) и 5 мл ЭДТА, взятых из стоковых растворов 10 N NaOH и 200 мМ Na₂ EDTA, Ph 13) в течение 20 мин при комнатной температуре. После инкубации проводили электрофорез при 24 В и 300 мА (1 В на 1 см длины платформы для слайдов в камере для электрофореза) в течение 20 мин при комнатной температуре. Все процедуры будут производиться в темноте для минимизации повреждения структуры ДНК.

После электрофореза слайды фиксировались и промывались в течение 10 мин для удаления щелочи и детергентов, а затем их сушили в темноте. Слайды окрашивали красителем SYBR Green (Amsbio) в течение 2 мин и сушили при комнатной температуре в темноте.

Подсчет повреждений ДНК.

Слайды были протестированы при 200× увеличении с использованием тринокулярного флуоресцентного микроскопа Olympus (Olympus BX53, Япония). Визуальный и компьютеризированный анализ повреждения ДНК проводился с использованием программного обеспечения TriTek CometScore™ (TriTek Corp., США). Визуальный анализ 100 случайно подобранных непересекающихся клеток основывался на миграции длины хвоста и относительной пропорции ДНК в хвосте кометы. Индекс "% ДНК в хвосте кометы" определялся количеством низкомолекулярных ДНК фрагментов, образованных из щелочных неустойчивых разрывов ДНК сегментов и мигрировавших электрофорезом в направлении к аноду.

Для детекции апоптоза использовался набор для детекции раннего апоптоза Annexin V-FITC (Cell Signaling Technology, USA). Аннексин V обладает сродством с фосфатидилсерин, который находится в цитоплазматической поверхности клеточной мембраны. В ранней фазе апоптоза фосфатидилсерин транспонируется на внешней стороне клеточной мембраны, где и может быть детектирован и окрашен аннексином.

После облучения рентгеновскими лучами клетки инкубировались в течение 6 ч при 37°C. Затем клетки были собраны и промыты PBS. После чего к клеточной суспензии был добавлен 1X аннексин V, связывающий буфер и конъюгат аннексин V-FITC. Ранний апоптоз в МНК был идентифицирован путем прямой визуализации окрашенных зеленым цветом мембран с использованием инвертированного моторизованного флуоресцентного микроскопа Olympus IX83 (Япония) и камеры Olympus XM-10 (Япония). Для окрашивания общего количества клеток использовался краситель DAPI (4',6-диамидино-2-фенилиндо́л). Клетки были проанализированы и подсчитаны с помощью программного обеспечения MetaMorph 7.8 (Molecular Devices, LLC, США). Краситель DAPI добавляли в конечной концентрации 300 нМ перед подсчетом клеток для идентификации МНК, потерявших целостность мембраны. Спектр поглощения DAPI находится при длине волны 360 нм, а спектр эмиссии - 460 нм, в то время как спектры поглощения и эмиссии Annexin V-FITC находятся на 494 и 518 нм соответственно.

Для статистического анализа влияния ионизирующего излучения на жизнеспособность клеток, протекцию АФК, повреждение ДНК и апоптоз в МНК применялся односторонний факториальный анализ вариаций с повторностями. Анализ применялся для каждой тестируемой вариации. Экспериментальные

данные представлены как среднее от трех независимых повторностей образцов и соответствующая стандартная ошибка среднего.

Исследования показали, что обработка клеток ϵ АСА защищает их от действия ионизирующего излучения. Во всех группах клеток, обработанных ϵ АСА и подверженных облучению дозами рентгеновского облучения 22.62 и 45.27 mGv, наблюдался защитный эффект и сохранение большего количества жизнеспособных клеток в сравнении с группами клеток, не обработанных ϵ АСА, а также клеток, обработанных пероксидом водорода. Также обработка клеток ϵ АСА способствовало их защите от ионизирующего излучения при максимальной дозе в 67.88 mGv. При этом повышение концентрации ϵ АСА не приводило к значительному понижению жизнеспособности клеток, что свидетельствует о низкой токсичности препарата.

Наши данные также показали, что рентгеновское излучение вызывает продукцию внутриклеточных АФК. Результаты экспериментов позволили отметить, что уровень АФК повышается вместе с повышением дозы воздействия облучения. Максимальный уровень АФК в клетках наблюдался при самой высокой дозе радиации - 67.88 mGv. Результаты экспериментов показали, что обработка клеток аминокaproновой кислотой привела к понижению уровня АФК во всех группах обработанных клеток.

Также наши данные показали, что при воздействии рентгеновского облучения на клетки, не обработанные ϵ АСА, с повышением дозы облучения повышался и процент одно- и двухцепочечных поврежденных ДНК в клетках. А добавление ϵ АСА к культуре клеток позволило почти полностью снизить процент ДНК повреждений в группе '67.88 mGv+ ϵ АСА' до уровня контрольной группы.

Предварительная обработка клеток с помощью ϵ АСА привела к значительному подавлению апоптоза, индуцированного радиацией. Аналогичные результаты были обнаружены в группе положительного контроля (с добавлением перекиси водорода и ϵ АСА). Увеличение числа клеток в ранней апоптотической фазе коррелировало с увеличением дозы облучения, где максимальный эффект был обнаружен в группе, облученной 67.88 mGv ($85.60 \pm 0.032\%$, $p < 0.001$). Было обнаружено, что ϵ АСА способна ингибировать апоптоз в группе, облученной дозой 67.88 mGv, самой высокой в наших экспериментах (уровень апоптоза $29.67 \pm 0.025\%$, $p < 0.001$ против контроля).

Микроскопический анализ показал наличие в клетках, подвергшихся рентгеновскому излучению, морфологических признаков ранней стадии апоптоза ("запрограммированной гибели клеток"), такие как увеличение размеров клетки, образование "апоптотического тела" и разрывы клеток. Максимальное количество клеток, окрашенных красителем-индикатором апоптоза (аннексин V), наблюдалось в группе, подверженной наибольшей дозе облучения 67,88 mGv, в то время как клетки из групп с введенной ϵ АСА продемонстрировали сохранение морфологической целостности и отсутствие признаков апоптоза.

Данные наших экспериментов показали терапевтический потенциал ϵ АСА для предотвращения радиационно-опосредованного повреждения ДНК в лейкоцитах, которые очень чувствительны к ионизирующей радиации. Радиозащита белых клеток крови является очень важной задачей для национальных служб здравоохранения, особенно для защиты больных раком, которые регулярно проходят лучевую терапию как жизненно важный компонент противоракового лечения. Более того, антивирусный потенциал ϵ АСА также был бы полезен для применения в онкологических клиниках. Хорошо известно, что химиотерапия вызывает подавление иммунной системы, что увеличивает риск вирусных инфекций, которые преимущественно поражают дыхательные пути, и приводит к повышению летальности. В этом отношении синергетическая активность ϵ АСА против аденовирусов и радиационно-индуцированных эффектов может быть использована для пациентов, проходящих химиотерапию.

Помимо очевидных преимуществ для лечения рака также существует высокая потребность в эффективном фармацевтическом агенте для профилактики радиационной опосредованной токсичности тканей среди персонала, обслуживающего ядерные реакторы/станции. Кроме того, такой препарат был бы полезен для космонавтов, особенно для тех, кто участвует в длинных космических полетах, включая миссии Международной Космической Станции (МКС). Уже сообщалось о чувствительности белых кровяных клеток космонавтов к повреждению ДНК, вызванному гамма-излучением [24]. В более широком смысле безопасный и эффективный радиозащитник может потенциально использоваться для защиты населения в регионах, подверженных ядерным авариям.

Следует отметить, что ϵ АСА признана безопасным лекарством, которое использовалось в качестве антифибринолитического средства в больницах в течение последних шести десятилетий. В наших экспериментах ϵ АСА продемонстрировала способность уменьшать последствия радиационного облучения даже в низких дозах, что свидетельствует о возможности использования безопасности интоксикации и побочных эффектов.

Как медицинский препарат ϵ -аминокaproновая кислота (ϵ АСА) хорошо известна более 60 лет. Ее промышленное производство хорошо налажено во многих странах мира. Цитопротекторные препараты на базе ϵ АСА согласно изобретению могут быть легко изготовлены промышленным путем и использованы для профилактики и амбулаторного или клинического лечения поражений кроветворительной системы, индуцированных ионизирующей радиацией. Такие препараты будут обладать цитопротекторной

активностью, легко усваиваются и в терапевтических дозах практически безвредны для человека.
Использованная литература.

1. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ (June 2007). "Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector". *Oncologist*. 12 (6): 738–47. PMID 17602063. doi:10.1634/theoncologist.12-6-738.
2. "Amifostine : BC Cancer Agency". *British Columbia Cancer Agency*. 2006-03-01. Retrieved 2011-01-01.
3. Koukourakis, Michael I.; Giatromanolaki, Alexandra; Zois, Christos E.; Kalamida, Dimitra; Pouliliou, Stamatia; Karagounis, Ilias V.; Yeh, Tzu-Lan; Abboud, Martine I.; Claridge, Timothy D. W. (2016-08-10). "Normal tissue radioprotection by amifostine via Warburg-type effects". *Scientific Reports*. 6. ISSN 20452322. PMC 4978965. PMID 27507219. doi:10.1038/srep30986
4. Beaven AW, Shea TC (September 2007). "The effect of palifermin on chemotherapy and radiation therapy-induced mucositis: a review of the current literature". *Support Cancer Ther*. 4 (4): 188–97. PMID 18632516. doi:10.3816/SCT.2007.n.014.
5. Kevivance entry in the public domain NCI Dictionary of Cancer Terms
6. Blijlevens N, Sonis S (May 2007). "Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis". *Ann. Oncol*. 18 (5): 817–26. PMID 17030544. doi:10.1093/annonc/mdl332.
7. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. (December 2004). "Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers". *N. Engl. J. Med*. 351 (25): 2590–8. PMID 15602019. doi:10.1056/NEJMoa040125.
8. McDonnell AM, Lenz KL (January 2007). "Palifermin: role in the prevention of chemotherapy- and radiation-induced mucositis". *Ann Pharmacother*. 41 (1): 86–94. PMID 17190850. doi:10.1345/aph.1G473.
9. "Kevivance (Palifermin) Drug". *RxList*. June 2013.
10. Griffin, J.D. and L. Ellman, Epsilon-Aminocaproic Acid (Eaca). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1978, 5(1): p. 27-39.
11. Messmore, H.L., et al., Invitro Effects of Epsilon Aminocaproic Acid (Eaca) and Aprotinin (Trasylo) on Coagulation Parameters. *Federation Proceedings*, 1976. 35(3): p. 804-804.
12. Warren, J.W., Jr. and K.E. Stanley, Jr., New anti-hemorrhagic agent, epsilon aminocaproic acid for control of hemorrhage after transurethral prostatic resection: a control study. *The Journal of the Kansas Medical Society*, 1969. 70(4): p. 173-6.

13. Lozitsky, V.P., L.E. Puzis, and R. Polyak, Resistance of mice to reinfection after E-aminocaproic acid treatment of primary influenza virus infection. *Acta Virologica*, 1988. 32(2): p. 117-22.
14. Nosach, L., et al., Inhibition of proteolytic processing of adenoviral proteins by epsilon-aminocaproic acid and ambenium in adenovirus-infected cells. *Acta Biochimica Polonica*, 2002. 49(4): p. 1005-1012.
15. Serkedjieva, J., E. Nikolova, and N. Kirilov, Synergistic inhibition of Influenza A virus replication by a plant polyphenol-rich extract and epsilon-aminocaproic acid in vitro and in vivo. *Acta Virologica*, 2010. 54(2): p. 137-145.
16. Dittmann, K., et al., The radioprotector Bowman-Birk proteinase inhibitor stimulates DNA repair via epidermal growth factor receptor phosphorylation and nuclear transport. *Radiotherapy and Oncology*, 2008. 86(3): p. 375-382.
17. Grabarek, J., et al., Sequential Activation of Caspases and Serine Proteases (Serpases) During Apoptosis. *Cell Cycle*, 2002. 1(2): p. 124-131.
18. Jiang, X., et al., Activation of mitochondrial protease OMA1 by Bax and Bak promotes cytochrome c release during apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014. 111(41): p. 14782-14787.
19. Martin, S.J. and D.R. Green, Protease Activation during Apoptosis - Death by 1000 Cuts. *Cell*, 1995. 82(3): p. 349-352.
20. Mates, J.M. and F.M. Sanchez-Jimenez, Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2000. 32(2): p. 157-170.
21. Ogawa, Y., et al., Reactive oxygen species-producing site in radiation-induced apoptosis of human peripheral T cells: Involvement of lysosomal membrane destabilization. *International Journal of Molecular Medicine*, 2004. 13(1): p. 69-73.
22. Voloboueva LA, Liu J, Suh JH, et al. (R)-alpha-lipoic acid protects retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Invest Ophth Vis Sci* 2005;46(11):4302-10.
23. Bao L, Avshalumov MV, Rice ME. Partial mitochondrial inhibition causes striatal dopamine release suppression and medium spiny neuron depolarization via H2O2 elevation, not ATP depletion. *J Neurosci* 2005;25(43):10029-40.
24. Vorobyova, N.Y., A.N. Osipova, and I.I. Pelevina, Sensitivity of peripheral blood lymphocytes of pilots and astronauts to gamma-radiation: Induction of double-stranded DNA breaks. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2007. 144(4): p. 523-526.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение ε-аминокапроновой кислоты в качестве радиопротекторного средства.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
