



УКРАЇНА

(19) UA (11) 84402 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 33/00
A61P 13/12 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ МОНООКСИДУ ВУГЛЕЦЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЕННЯ НИРОК

1

(21) 20041210106
(22) 09.05.2002
(24) 27.10.2008
(86) PCT/US02/14836, 09.05.2002
(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.
(72) ЧОЙ АВГУСТІН М.К., ОТТЕРБЕЙН ЛЕО Є.
(73) ЙЕЙЛ ЮНІВЕРСІТІ, ДЖОНС ХОПКІНС ЮНІ-
ВЕРСІТІ
(56) Б.И. Абыдин, И.И. Белкин, И.И. Кустов, А. Н.
Кондратьев. - Комбинированное действие на ор-
ганизм окиси углерода и нормобарической гиперо-
ксии. - Космическая биология и космическая ме-
дицина, 1978. - Т. 12. - № 6. - С. 63 - 67
L.E. Otterbein: "Carbon monoxide: innovative anti-
inflammatory properties of an age-old gas molecule".
- Antioxidant and redox signaling, vol. 4, no. 2, April,
2002, pages 309 - 319
Zegdi et al.: "Increased endogenous CO product in
severe sepsis". - Intensive care medicine, vol. 23, 10
april 2002, pages 793 - 796
(57) 1. Застосування газоподібного монооксиду
вуглецю для виготовлення лікарського засобу для
лікування пацієнта, що страждає від або схильний
до ризику виникнення локалізованого запалення
нирок.
2. Застосування за п. 1, де лікарський засіб являє
собою газоподібний лікарський засіб.
3. Застосування за п. 2, де газоподібний моноок-
сид вуглецю знаходиться в суміші з газом, що міс-
тить кисень.
4. Застосування за п. 3, де концентрація газоподі-
бного монооксиду вуглецю у суміші складає що-
найменше приблизно 0,025%.

2

5. Застосування за п. 4, де концентрація газоподі-
бного монооксиду вуглецю у суміші складає що-
найменше приблизно 0,05%.
6. Застосування за п. 5, де концентрація газоподі-
бного монооксиду вуглецю у суміші складає що-
найменше приблизно 0,10%.
7. Застосування за п. 6, де концентрація газоподі-
бного монооксиду вуглецю у суміші складає що-
найменше приблизно 1,0%.
8. Застосування за п. 1, де лікарський засіб являє
собою рідкий лікарський засіб.
9. Застосування за п. 8, де рідкий лікарський засіб
являє собою водний розчин, що містить газоподіб-
ний монооксид вуглецю.
10. Застосування за п. 8 або 9, де концентрація
газоподібного монооксиду вуглецю в лікарському
засобі складає щонайменше приблизно 0,0010г
монооксиду вуглецю/100г рідини.
11. Застосування за п. 10, де концентрація газопо-
дібного монооксиду вуглецю у лікарському засобі
складає щонайменше приблизно 0,0020г моноок-
сиду вуглецю/100г рідини.
12. Застосування за п. 11, де концентрація газопо-
дібного монооксиду вуглецю у лікарському засобі
складає щонайменше приблизно 0,0030г моноок-
сиду вуглецю/100г рідини.
13. Застосування за п. 12, де концентрація газопо-
дібного монооксиду вуглецю у лікарському засобі
складає щонайменше приблизно 0,0040г моноок-
сиду вуглецю/100г рідини.

Даний винахід відноситься до використання
монооксиду вуглецю (СО) як біомаркера і лікарсь-
кого засобу при лікуванні хвороб серця, легень,
печінки, селезінки, головного мозку, шкіри і нирки і
інших станів, а також хворобливих станів, що
включають в себе, наприклад, астму, емфізему,
бронхіт, респіраторний дистрес-синдром дорос-
лих, сепсис, муковісцидоз, пневмонію, інтерстиці-
альні хвороби легень, ідіопатичні захворювання

легенів, інші захворювання легень, включаючи
первинну легеневу гіпертензію, вторинну легеневу
гіпертензію, рак, в тому числі рак легень, гортані і
горла, артрит, загоєння ран, хворобу Паркінсона,
хворобу Альцгеймера, периферичне захворюван-
ня судин і тромботичні захворювання судин леге-
нів, такі як емболія судин легень. СО може засто-
совуватися для того, щоб за рахунок послаблення
запалення спричинити полегшення у пацієнтів,

(13) C2

(11) 84402

(19) UA

страждаючих від окислювального стресу і інших станів, особливо сепсису і септичного шоку. Крім того, СО може застосовуватися для зберігання органів перед трансплантацією. Крім того, монооксид вуглецю може застосовуватися як біомаркер або лікарський засіб, з метою зниження респіраторного дистресу у пацієнтів, яким проводилася трансплантація легені, і з метою зниження або придушення окислювального стресу, запалення або відторгнення трансплантатів у пацієнтів, яким проводилася трансплантація.

Передумови винаходу

Гемоксигеназа (НО-) каталізує першу і лімітуючу швидкість стадію при деградації гема з утворенням еквімолярних кількостей білівердину IXa, монооксиду вуглецю (СО) і заліза [Choi et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 15:9-19; i Maines, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 37:517-554]. Існують три ізомери НО: НО-1 є значною мірою індукованим, в той час як НО-2 і НО-3 головним чином експресуються [Choi et al., див. вище; Maines, див. вище; i McCoubrey et al., *E. J. Bioch.* 247: 725-732]. Хоча гем є основним субстратом для НО-1, сильними стимуляторами експресії НО-1 є також різні негемові агенти, включаючи важкі метали, цитокіни, гормони, ендотоксини, і тепловий шок [Choi et al., див. вище; Maines, див. вище; i Tenhunen et al., *J. Lab. Clin. Med.* 75: 410-421]. Таке різноманіття стимуляторів НО-1 додатково підтверджує припущення, що НО-1, крім його участі в деградації гема, може також виконувати життєво важливу функцію підтримки клітинного гомеостазу. Крім того, НО-1 значною мірою індукується різними агентами, що викликають окислювальний стрес, в тому числі перексидом водню, агентами глутатіонового виснаження, УФ випромінюванням, ендотоксинами і гіпероксією [Choi et al., див. вище; Maines, див. вище; i Keyse et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 99-103]. Одним з пояснень цих спостережень є те, що НО-1 може бути ключовою біологічною молекулою при адаптації і/або захисті від окислювального стресу [Choi et al., див. вище; Lee et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 10393-10398; Otterbein et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 595-601; Poss et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 10925-10930; Vile et al., Poss et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 2607-2610; Abraham et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 6798-6802; i Vile and Tyrrell, *J. Biol. Chem.* 268: 14678-14681]. В лабораторії авторами даного винаходу і іншими дослідниками показано, що індукування ендогенного НО-1 забезпечує як *in vivo*, так і *in vitro* захист від окислювального стресу, пов'язаного з гіпероксією і індукованим ліпополісахаридом ураженням тканин [Choi et al., див. вище; Otterbein et al., див. вище; i Taylor et al., *Am. J. Physiol.* 18: L582-L591]. Авторами даного винаходу також показано, що екзогенне введення НО-1 за допомогою перенесення гена здатне забезпечити захист тканин від окислювального ураження і додати їм толерантності по відношенню до гіпероксичного стресу [Otterbein et al., *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 157: A565 (Реферат)].

Монооксид вуглецю (СО) являє собою газоподібну молекулу, яка володіє відомою токсичністю і летальністю по відношенню до живих організмів

[Haldane, *Biochem. J.* 21: 1068-1075; i Chance et al., 1970, *Ann. NY Acad. Sci.* 174: 193-204]. Проте, незважаючи на відомі приклади токсичності СО, в останні роки, завдяки декільком ключовим відкриттям, знову відродився інтерес до СО як до молекули, що відіграє регуляторну роль в клітинних і біологічних процесах. Клітини ссавців володіють здатністю генерувати ендогенний СО насамперед за рахунок каталізу гема ферментом гемоксигеназою (НО) [Choi et al., див. вище; Maines, див. вище].

Загальна клітинна продукція СО викликається насамперед деградацією гема під дією НО [Marilena, *Biochem. Mol. Med.* 61: 136-142 i Verma et al., 1993, *Science* 259: 381-384]. Більше того СО, так само як газоподібний молекулярний оксид азоту відіграє важливу роль як посередник при передачі нейронами збудження [Verma et al., див. вище i Xhuo et al., *Science* 260: 1946-1950] і при регулюванні вазомоторного тону [Morita and Kourembanas, 1995, *J. Clin. Invest.* 96: 2676-2682, Morita et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 1479; i Goda et al., 1998, *J. Clin. Invest.* 101: 604-12]. Інші публікації, що відносяться до біологічних дій СО, включають: [Pinsky et al., U.S. Patent No 6316403, Sato et al., *Immunol.* 166: 4185-4194 (2001); Fujita et al., *Nat. Med.* 7(5): 598-604 (2001); Nachar et al., *High Altitude Medicine & Biology* 2:377-385 (2001); Vassalli et al., *Crit. Care Med.* 29: 359-366 (2001); Otterbein et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 276: L688-L694 (1999); Cardell et al., *Brit. J. Pharmacol.* 124: 1065-1068 (1998); Otterbein et al., *Nat. Med.* 6(4): 422-428 (2000); and Otterbein et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 279: L102-9-L1037 (2000)].

Септичний шок і септичний синдром, що викликається надмірною стимуляцією імунних клітин, зокрема, моноцитів і макрофагів, залишаються одними з основних причин, що викликають смерть госпіталізованих пацієнтів. [Parillo et al., *Ann. Intern. Med.* 113, 991-992 (1992)]. Патологічні зміни, що спостерігаються при сепсисі, часто виникають не під дією власне інфекційного організму, а швидше внаслідок неконтрольованої продукції провезапальних цитокінів і хемокінів, включаючи TNF- α , IL-1 і MIP-1, яка приводить до рекрутменту лейкоцитів, капілярному виділенню і, зрештою, до летального фіналу від сепсису. [Beutler et al., 232, 977-980 (1986); Netea et al., *Immunology* 94, 340-344 (1998); i Wolpe et al., *J. Exp. Med.* 167, 570-581 (1988)]. Ліпополісахарид (LPS), що складає стінок клітин грамнегативних бактерій, є основною причиною сепсису, і коли його вводять експериментально в макрофаги миші, імітує ту ж саму запальну реакцію у відповідь. Услід за введенням LPS відбувається тимчасове швидке збільшення кількості вказаних прозапальних медіаторів, яке потім знижується під дією батареї антизапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-10 (IL-10) і Інтерлейкін-4 (IL-4), пригніблюючи синтез прозапальних цитокінів і хемокінів. [J. Exp. Med. 177, 1205-1208 (1993)]. LPS спочатку зв'язується з CD-14 і toll-подібним рецептором (TLR) 2 (або 4) на поверхні клітини [Yang et al., *Nature* 395: 284-288 (1998) i Chow et al., *J. Biol. Chem.* 274: 10689-10692 (1999)]

і, як було показано, активує мітоген-активований протеїнкіназний (MAP) каскад, включаючи p38, p42/p44 ERK і JNK (MAP) кінази. [Liu et al., J. Immunol. 153, 2642-2652 (1994); Hambleton et al., Natl. Acad. Sci. USA 93, 2274-2278 (1996); Han et al., J. Biol. Chem. 268, 25009-25014 (1993); Han et al., Science 265, 808-811 (1994); Sanghera et al., J. Immunol. 156, 4457-4465 (1996) і Raingeaud et al., J. Biol. Chem. 270, 7420-7426 (1995)]. Залежність між активацією вказаних сигнальних молекул, послідовною експресією цитокінів і фізіологічною функцією є предметом активних досліджень.

Уряд Сполучених Штатів надав підтримку при проведенні досліджень, які привели до даного винаходу, у вигляді декількох грантів NIH з номерами HL60234, A42365 і HL55330. Таким чином, уряд має певні права на даний винахід.

Даний винахід відноситься до нових фармацевтичних композицій для пацієнтів, страждаючих від впливу окислювального стресу, при цьому композиції включають ефективні концентрації монооксиду вуглецю в газовій суміші, що містить кисень і, необов'язково, газоподібний азот (а також інші необов'язкові домішкові газоподібні компоненти). Інший аспект даного винаходу відноситься до способу сповільнення виникнення, придушення або полегшення наслідків впливу окислювального стресу, при цьому спосіб передбачає використання лікарського газу, що містить монооксид вуглецю, в кількості і протягом часу, ефективного для сповільнення виникнення, придушення або полегшення наслідків впливу на пацієнта окислювального стресу. Автори несподівано виявили, що використання газу, що містить невеликі концентрації (тобто концентрації в діапазоні від приблизно 1 частини на мільярд до приблизно 3000 м.ч. (переважно більше приблизно 0,1 м.ч. в межах вказаного діапазону) монооксиду вуглецю, переважно від приблизно 1 м.ч. до приблизно 2800 м.ч., більш переважно від приблизно 25 м.ч. до приблизно 750 м.ч., ще більш переважно, приблизно від 50 м.ч. до приблизно 500 м.ч., наприклад, приблизно 250 м.ч.) монооксиду вуглецю являє собою високо ефективний спосіб сповільнення виникнення, придушення або обертання впливу на пацієнта окислювального стресу. Цей результат є несподіваним. У даному описі зазначається, що в залежності від стану або хворобливого стану, лікування якого проводять, в спосіб згідно з даним винаходом в лікарській газовій композиції може іноді використовуватися кількість монооксиду вуглецю, що перевищує 0,3%.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до застосування газоподібного монооксиду вуглецю при приготуванні лікарського засобу для використання при лікуванні пацієнта, страждаючого від або схильного до ризику виникнення емфіземи, бронхіту, муковісцидозу, пневмонії, інтерстиціальних хвороб легенів, загоєння ран, артрити, хвороби Паркінсона і/або хвороби Альцгеймера.

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід відноситься до застосування газоподібного монооксиду вуглецю при приготуванні лікарського засобу для використання при лікуванні пацієнта,

страждаючого від або схильного до ризику виникнення локального запалення нирки, селезінки і/або шкіри.

У даному винаході також розкриваються способи застосування монооксиду вуглецю як біомаркера для встановлення того, що пацієнт страждає від окислювального стресу або схильний до ризику або страждає від ряду станів або хворобливих станів, які вторинні або є наслідком окислювального стресу, наприклад, астми, емфіземи, бронхіту, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, сепсису, муковісцидозу, пневмонії, інтерстиціальних хвороб легенів, ідіопатичних захворювань легенів, інших захворювань легенів, включаючи первинну легеневу гіпертензію, вторинну легеневу гіпертензію, рак, в тому числі рак легені, гортані і горла, артрити, загоєння ран, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, периферичного захворювання судин і тромботичних захворювань судин, таких як, серед інших, емболія судин легенів. Спосіб включає визначення монооксиду вуглецю в диханні пацієнта, з метою встановлення, чи містяться в диханні пацієнта рівні монооксиду вуглецю, що виявляються. Якщо в диханні пацієнта знаходяться кількості монооксиду вуглецю, що виявляються, то пацієнту може бути поставлений діагноз окислювального стресу або ж він може бути схильний до ризику окислювального стресу. Вияви окислювального стресу можуть мати форму одного або декількох вищезгаданих станів або хворобливих станів. Після встановлення подібного діагнозу можуть бути здійснені терапевтичні заходи або інші заходи, з метою полегшити або вилікувати стан, який відповідальний за виникнення у пацієнта окислювального стресу. В одному з способів здійснення даного винаходу спосіб включає вимірювання монооксиду вуглецю в повітрі, що видихається пацієнтом, при цьому вміст монооксиду вуглецю в повітрі, що видихається пацієнтом в кількості, принаймні, близько 1 м.ч. є індикатором того, що пацієнт схильний до ризику сепсису або септичного шоку.

Інший аспект даного винаходу відноситься до відкриття, що для деяких пацієнтів введення монооксиду вуглецю в ефективній для пацієнта кількості може застосовуватися для індукування у пацієнта ферменту NO-1 і для попередження або обмеження виникнення у пацієнта окислювального стресу, зокрема, окислювального стресу, що викликається гіпероксією або сепсисом. Фермент NO-1 бере участь в підтримці гомеостазу в клітинах пацієнта.

Нарешті, ще один аспект даного винаходу відноситься до застосування монооксиду вуглецю для сповільнення виникнення, попередження або полегшення наслідків впливу окислювального стресу, який виникає у пацієнтів, яким проводилася трансплантація, зокрема, пацієнтів після трансплантації органу, зокрема, але не виключно, пацієнтів після трансплантації легені.

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу пригнічення продукції прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-6 і MIP-1 β , і збільшення продукції (експресії) у пацієнта протизапальних цитокінів IL-10 і IL-4, при цьому спосіб

передбачає введення пацієнту ефективної кількості СО.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до способу зберігання органів або тканин для трансплантації, який полягає в доданні в середовище, в якому зберігають органи або тканини, ефективної консервуючої кількості монооксиду вуглецю. У даному аспекті даного винаходу введення ефективної кількості монооксиду вуглецю знижує, придушує або ослабляє утворення активних форм кисню в органі або тканині, що зберігається, і, таким чином, продовжує період, протягом якого органи для трансплантації можуть ефективно зберігатися, не піддаючись окислювальному руйнуванню. В одному з варіантів здійснення даного винаходу спосіб включає приготування середовища, що містить монооксид вуглецю і орган, що зберігається в середовищі, при цьому монооксид вуглецю присутній в середовищі в кількості, ефективній для збільшення стійкості "органу при зберіганні".

Інший аспект даного винаходу відноситься до способу профілактики або зниження імовірності виникнення пошкоджень у пацієнта внаслідок окислювального стресу, викликаного гіпероксидом, причому спосіб передбачає введення пацієнту, страждаючому від гіпероксії, ефективної кількості монооксиду вуглецю.

Якщо спеціально не обумовлюється, всі технічні і наукові терміни, що використовуються в даному описі, мають ті ж значення, що і значення, прийняті фахівцями в галузі техніки, до якої відноситься даний винахід. Незважаючи на те, що нижче приводяться способи і матеріали для практики і випробування даного винаходу, можуть також застосовуватися і інші способи і матеріали, аналогічні або еквівалентні приведеним в даному описі, які добре відомі в галузі техніки. Всі публікації, патентні заявки, патенти і інші посилання, згадані в даному описі, у всіх випадках включені за допомогою посилання. У випадку виникнення суперечності верховенство належить даному опису, включаючи приведені визначення. Крім того, матеріали, способи і приклади є лише ілюстративними і не обмежують даний винахід.

При описі даного винаходу використовуються наступні визначення.

Термін "монооксид вуглецю" (або "СО") використовується в даному описі для позначення молекулярного монооксиду вуглецю в газоподібному стані, стисненого в рідку форму або розчиненого у водному розчині. Термін "композиція монооксиду вуглецю" або "фармацевтична композиція", що містить монооксид вуглецю", використовується по всьому тексту даного опису для позначення газоподібної або рідкої композиції, що містить монооксид вуглецю, яку можна вводити пацієнту і/або до органу. Досвідчений практикуючий лікар повинен легко встановити, яка форма фармацевтичної композиції, наприклад, газоподібна, рідка або і газоподібна, і рідка форми разом, є переважними для даного застосування.

Терміни "ефективна кількість" або "ефективний для лікування" по тексту даного опису відносяться до введення монооксиду вуглецю в кількості

ті або в концентрації і протягом періоду часу, включаючи оперативне або хронічне введення і періодичне або безперервне введення, які ефективні при здійсненні введення для того, щоб викликати необхідний ефект або привести до необхідного фізіологічного результату. Для газів ефективна кількість монооксиду вуглецю звичайно складає в інтервалі від приблизно 0,0000001% до приблизно 0,3% мас, наприклад, від 0,0001% до приблизно 0,25% мас, переважно, принаймні, приблизно 0,001%, наприклад, принаймні, приблизно 0,005%, 0,010%, 0,02%, 0,025%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,08%, 0,10%, 0,15%, 0,20, 0,22% або 0,24% мас, оксиду вуглецю. Переважні інтервали включають, наприклад, від 0,001% до приблизно 0,24%, від приблизно 0,005% до приблизно 0,22%, від приблизно 0,005% до приблизно 0,05%, від приблизно 0,010% до приблизно 0,20%, від приблизно 0,02% до приблизно 0,15%, від приблизно 0,025% до приблизно 0,10% або від приблизно 0,03% приблизно 0,08%, або від приблизно 0,04% до приблизно 0,06%. Для рідких розчинів СО ефективні кількості в загальному випадку попадають в інтервал від приблизно 0,0001 до приблизно 0,0044г СО на 100 г рідини, наприклад, принаймні, приблизно 0,0001; 0,0002; 0,0004; 0,0006; 0,0008%; 0,0010; 0,0013; 0,0014; 0,0015; 0,0016; 0,0018; 0,0020; 0,0021; 0,0022; 0,0024; 0,0026; 0,0028; 0,0030; 0,0032; 0,0035; 0,0037; 0,0040 або 0,0042г СО на 100г водного розчину. Переважні інтервали включають, наприклад, від приблизно 0,0010 до приблизно 0,0030г СО на 100г рідини, від приблизно 0,0015 до приблизно 0,0026г СО на 100г рідини або від приблизно 0,0018 до приблизно 0,0024г СО на 100г рідини. Ефективна кількість монооксиду вуглецю з точки зору зменшення продукції або міри впливу запальних цитокінів, може, наприклад, складати кількість, достатню для пригніблення продукції і/або впливу, серед інших, TNF- α , IL-1, IL-6 і MIP-1. Інакше це може бути кількість, достатня для індукування або посилення продукції антизапальних цитокінів, серед інших, таких як IL-10. З точки зору пацієнтів, яким проводилася трансплантація, ефективна кількість монооксиду вуглецю являє собою кількість, що вводиться пацієнту, з метою зниження імовірності відторгнення внаслідок протікання небажаної імунологічної реакції. З точки зору консервації органів, що зберігаються, які використовуються в трансплантації, ефективна кількість СО може бути кількістю, яку додають, наприклад, барботують, через середовище, в якому зберігаються органи для трансплантації, з метою поліпшення збереження органу і зниження імовірності того, що орган в деякій мірі буде схильний до окислювального пошкодження. Для досвідченого практика повинно бути зрозуміло, що в залежності від застосування можуть використовуватися кількості монооксиду вуглецю за межами вищезгаданих діапазонів.

Термін "пацієнт" використовується по тексту даного опису для позначення тварини, людини або не людини, лікування якої проводять згідно з способами даного винаходу. Даний винахід, очевидно, може застосовуватися у ветеринарії. Термін включає, однак ними не обмежується, ссавців,

наприклад, людей, інших приматів, свиней, гризунів, таких як миші і щури, кроликів, морських свинок, хом'яків, корів, коней, кішок, собак, овець і кіз.

Термін "лікування" використовується по тексту даного опису для позначення сповільнення виникнення, придушення або полегшення впливу на пацієнта стану, наприклад, емфіземи, бронхіту, артриту, муковісцидозу, пневмонії, інтерстиціальних хвороб легенів, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, або запалення нирок, селезінки або шкіри. У випадку загоєння ран даний термін описує стимулювання загоєння ран, наприклад, прискорення загоєння ран на шкірі. Даний винахід особливо корисний для індивідумів, які, як вважається, схильні до ризику розвитку стану, що розглядається в даному описі, насамперед тому, що профілактичне лікування може бути почате раніше, ніж з'являться які-небудь ознаки вказаного стану. Для досвідченого практикуючого лікаря повинно бути очевидно, що факт схильності пацієнта до ризику розвитку будь-якого з вищезгаданих станів, може бути легко встановлений відомими в галузі методами, наприклад, за діагнозом лікаря.

Термін "біомаркер" використовується для опису монооксиду вуглецю, який утворюється при диханні пацієнта в малих кількостях, що виявляються, і який служить доказом того, що пацієнт схильний до ризику, або знаходиться на ранній стадії розвитку, або страждає від окислювального стресу, або пацієнт схильний до ризику виникнення або страждає від одного або декількох станів, а також хворобливих станів, які є наслідком окислювального стресу або які можуть привести до окислювального стресу. Кількість монооксиду вуглецю, що міститься в повітрі, що видихається пацієнтом, яка може виконувати функцію біомаркера, може бути дуже низькою і складати аж до 0,001м.ч., однак звичайно становить, принаймні; приблизно 0,1м.ч.

Приготування газоподібних композицій монооксиду вуглецю. Композиція монооксиду вуглецю може бути газоподібною композицією монооксиду вуглецю. Стиснений газ або газ під тиском, який застосовний в способах згідно з даним винаходом, може бути отриманий з будь-якого комерційного джерела і може знаходитися в будь-якій посудині, придатній для зберігання стисненого газу. Наприклад, стиснений газ або газ під тиском може бути з будь-якого джерела, яке постачає стиснений газ, такий як кисень, для медичного застосування.

Стиснений газ, включаючи монооксид вуглецю, що застосовується в способах згідно з даним винаходом, може постачатися в такому вигляді, що всі гази необхідної кінцевої композиції (наприклад, CO, CO₂, O₂, N₂) змішують в одній посудині. Способи згідно з даним винаходом необов'язково можуть здійснюватися із застосуванням декількох посудин, що містять індивідуальні гази. Наприклад, може постачатися одна посудина, яка містить монооксид вуглецю, без інших газів або з іншими газами, вміст якої необов'язково може бути змішаний з навколишнім повітрям або з вмістом інших посудин, приклад, посудин, що містять кисень, азот, діоксид вуглецю, гелій, стиснене пові-

тря або будь-який інший газ або суміші вказаних газів.

Газова композиція згідно з даним винаходом, яку вводять пацієнту, звичайно містить від 0% до приблизно 79% мас, азоту, від приблизно 21% до приблизно 100% мас, кисню і від приблизно 0,0000001% до приблизно 0,3% мас, (відповідає від приблизно 1 частини на мільярд до приблизно 3000м.ч.) монооксиду вуглецю. Переважна кількість азоту в газовій композиції становить приблизно 79% мас, кількість кисню становить приблизно 21% мас, а кількість монооксиду вуглецю складає від приблизно 0,0001% до приблизно 0,25%мас, переважно, принаймні, приблизно 0,001%, наприклад, принаймні, приблизно 0,005%; 0,010%; 0,02%; 0,025%; 0,03%; 0,04%; 0,05%; 0,06%; 0,08%; 0,10%; 0,15%; 0,20%; 0,22% або 0,24%мас. монооксиду вуглецю. Переважні інтервали включають від приблизно 0,005% до приблизно 0,24%, від приблизно 0,01% до приблизно 0,22% і від приблизно 0,08% до приблизно 0,20%. Зазначається, що в залежності від застосування газоподібні композиції монооксиду вуглецю, концентрація монооксиду вуглецю в яких більше ніж 0,3% (така як 1% або більше), можуть застосовуватися протягом коротких проміжків часу (наприклад, у вигляді одного або декілька вдихів).

Газова композиція монооксиду вуглецю може застосовуватися для створення атмосфери, яка містить газоподібний монооксид вуглецю. Атмосфері, яка містить відповідні концентрації газоподібного монооксиду вуглецю, можна створити, наприклад, за допомогою посудини, що містить під тиском газ, в якому міститься газоподібний монооксид вуглецю, вивільняючи газ з посудини в камеру або в простір і отримуючи атмосферу, яка містить газоподібний монооксид вуглецю всередині вказаної камери або простору. Крім того, гази можна вивільняти в апарат, який закінчується дихальною маскою або дихальною трубкою, при цьому в дихальній масці або дихальній трубці створюється атмосфера, що містить газоподібний монооксид вуглецю, за умови, що пацієнт є єдиною людиною, яка знаходиться в кімнаті, в якій створюють значні концентрації монооксиду вуглецю.

Вміст монооксиду вуглецю в атмосфері може вимірюватися або контролюватися за допомогою будь-якого методу, відомого в галузі техніки. Подібні методи включають електрохімічне визначення, газову хроматографію, підрахунок радіоіотопів, інфрачервону абсорбцію, колориметрію і електрохімічні методи на основі селективних мембран [див., наприклад, Sundeman et al., CHN. Chem. 28: 2026-2032, 1982; Ingi et al., Neuron 16: 835-842, 1996]. Частки частин на мільйон можуть бути визначені, наприклад, газовою хроматографією і шляхом підрахунку радіоіотопів. Крім того, з галузі техніки відомо, що рівні монооксиду вуглецю в кількості часток на мільйон можуть бути визначені в біологічних тканинах за допомогою інфрачервоного газового датчика [див., наприклад, Morimoto et al., Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 280: H482-H488, 2001]. Датчики монооксиду вуглецю і при-

строї для детектування газу широко доступні з багатьох комерційних джерел.

Приготування рідких композицій монооксиду вуглецю

Композиції монооксиду вуглецю можуть бути також рідкими композиціями монооксиду вуглецю. Рідину можна перетворити в композицію монооксиду вуглецю за допомогою будь-якого відомого в даній галузі способу, що забезпечує розчинення газів в рідинах. Наприклад, рідину можна вмістити в так званий "CO₂ інкубатор" і подати безперервний потік монооксиду вуглецю, переважно в балансі з діоксидом вуглецю, дота, поки в рідині не буде досягнута необхідна концентрація монооксиду вуглецю. В іншому прикладі газоподібний монооксид вуглецю можна безпосередньо "барботувати" через рідину доти, поки в рідині не буде досягнута необхідна концентрація монооксиду вуглецю. Кількість монооксиду вуглецю, яка може бути розчинена в даній кількості водного розчину, зростає із зниженням температури. Нарешті, в ще одному прикладі відповідну рідину можна пропускати через трубку, яка не перешкоджає дифузії газу, при цьому трубка проходить через атмосферу, що містить монооксид вуглецю (наприклад, застосовують такий пристрій як екстракорпоральний мембранний оксигенатор). Монооксид вуглецю дифундує в рідину і утворює рідку композицію монооксиду вуглецю.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу рідина може бути будь-якою рідиною, яка, як відомо фахівцям в даній галузі, підходить для введення пацієнту [див., наприклад, Oxford Textbook of Surgery, Morris and Malt, Eds., Oxford University Press (1994)]. У загальному випадку рідина буде бути водним розчином. Приклади відповідних розчинів включають фосфатно-сольовий буферний розчин, Celsior™, Perfadex™, розчин Колінза, цитратний розчин і розчин Університету Вісконсина (UW) [Oxford Textbook of Surgery, Morris and Malt, Eds., Oxford University Press (1994)].

Будь-яка прийнятна рідина може бути насичена за допомогою газових дифузійних пристроїв таким чином, щоб встановити необхідну концентрацію монооксиду вуглецю. Крім того, можуть бути використані заздалегідь приготовані розчини, які пройшли контроль на вміст заданої концентрації монооксиду вуглецю. Точний контроль дози може бути досягнутий шляхом вимірювання з використанням проникної для газу і непроникної для рідини мембрани, яка сполучена з аналізатором монооксиду вуглецю. Розчини можуть бути насичені до необхідної ефективної концентрації, яка може зберігатися на заданому рівні.

Лікування пацієнта за допомогою композиції монооксиду вуглецю

Пацієнта можна лікувати за допомогою композиції монооксиду вуглецю, застосовуючи будь-які відомі в галузі техніки способи для введення газів і/або рідин пацієнту. Композиції монооксиду вуглецю можуть вводитися пацієнту, якому поставлений діагноз або який, як встановлено, схильний до ризику розвитку, наприклад, емфіземи, бронхіту, артриту, муковісцидозу, пневмонії, "інтерстиціальних хвороб легенів, хвороби Паркінсона, хвороби

Альцгеймера, або запалення нирок, селезінки або шкіри; або можуть вводитися з метою прискорення загоєння ран, наприклад, загоєння ран на шкірі, не пов'язаних з хірургічним втручанням. Даний винахід передбачає системне введення пацієнту рідкої або газоподібної композиції монооксиду вуглецю (наприклад, інгаляцією і/або шляхом прийому всередину) і місцеве нанесення композицій на легені пацієнта (наприклад, інгаляцією або внутрішньотрахеальним введенням), на суглоби (наприклад, інфузією або трансдермальним введенням), на шкіру (наприклад, ін'єкцією або нанесенням композицій на поверхню шкіри) і інші органи (наприклад, шляхом прийому всередину, інсуфляцією і/або введенням в черевну порожнину).

Системне введення монооксиду вуглецю

Газоподібні композиції монооксиду вуглецю можуть вводитися пацієнту системно. Газоподібні композиції монооксиду вуглецю звичайно вводять інгаляцією через рот або носові дихальні шляхи в легені, де монооксид вуглецю може надавати безпосереднього впливу або ж вбиратися в кров'яний потік пацієнта. Концентрація активної сполуки (CO), що застосовується в лікарських газоподібних композиціях, буде залежати від швидкостей абсорбції, розподілу, інактивації і виділення (звичайно за допомогою дихання) монооксиду вуглецю, а також від інших чинників, відомих спеціалістам в даній галузі. Потрібно також розуміти, що для якого-небудь конкретного застосування специфічні схеми прийому ліків повинні уточнюватися з плинним часом відповідно до потреб індивідуума і професійного висновку особи, яка призначає пацієнтам композиції або проводить спостереження за введенням композицій, а також потрібно розуміти, що приведені вище діапазони концентрацій подані лише як приклад і їх не треба розглядати як такі, що обмежують об'єм домагань і практику застосування композицій відповідно до форми винаходу. Даний винахід передбачає гостре, підгостре і хронічне введення монооксиду вуглецю в залежності, наприклад, від тяжкості або стійкості стану у пацієнта. Монооксид вуглецю може вводитися пацієнту протягом часу (в тому числі протягом невизначеного часу), достатнього для лікування стану і досягнення необхідного фармакологічного або біологічного ефекту.

Далі йдуть приклади деяких способів і пристроїв, які можуть використовуватися для введення пацієнтам газоподібних композицій монооксиду вуглецю.

Вентилятори

Монооксид вуглецю для використання в медицині (концентрації можуть варіювати) може бути куплений у вигляді суміші з киснем або іншим кисневмісним газом в стандартному балоні для стисненого повітря (зокрема, що містить 21% O₂, 79% N₂). Він не володіє реакційною здатністю, а концентрації, необхідні для здійснення способів згідно з даним винаходом, складають значно нижче інтервалу займання (10% в повітрі). В умовах госпіталю газ приблизно буде подаватися до ліжка хворого, де він буде змішуватися з киснем або навколишнім повітрям в змішувачі до необхідної концентрації, вираженої в м.ч. (частинах на мільйон). Пацієнт

буде вдихати газову суміш за допомогою вентилятора, швидкість обертання якого буде встановлена так, як зручно пацієнту, і відповідно до його потреб. Її визначають з графічних даних для легенів (тобто швидкості дихання, дихального об'єму і т.д.). У системі доставки газу можуть бути передбачені механізми, що забезпечують відмовостійкість системи з тим, щоб уберегти пацієнта від вдихання більшої, ніж необхідно, кількості монооксиду вуглецю. Рівень монооксиду вуглецю у пацієнта можна контролювати шляхом вивчення (1) карбоксигемоглобіну (COHb), вміст якого можна вимірювати у венозній крові, і (2) монооксиду вуглецю, що видихається, який збирають за допомогою бічного відведення вентилятора. Дозу монооксиду вуглецю можна регулювати в залежності від стану пацієнта і за допомогою маркерів. Якщо необхідно, монооксид вуглецю може бути повністю видалений з організму пацієнта шляхом перемикання на інгаляцію 100%-ого кисню. Монооксид вуглецю не бере участі в метаболізмі; таким чином, вся його кількість, що надійшла при диханні, повністю буде виділена при видиху, за винятком дуже невеликого процента, який перетворюється в CO₂. Монооксид вуглецю можна також змішувати з будь-якою концентрацією O₂ з тим, щоб забезпечити терапевтичне надходження монооксиду вуглецю, не створюючи при цьому умов для розвитку гіпоксії.

Маска для обличчя і намет

Газову суміш, що містить монооксид вуглецю, готують, як вказано раніше, і дозволяють пацієнту приймати пасивно інгаляцію за допомогою маски для обличчя або намету. Кількість, що надійшла при вдиханні, може бути змінена або повністю видалена простим перемиканням на 100%-ний O₂. Контролювання рівнів монооксиду вуглецю здійснюють в масці або наметі або поблизу маски або намету, із застосуванням механізмів відмовостійкості, які запобігають вдиханню дуже великої концентрації монооксиду вуглецю.

Портативний інгалятор

Стиснений монооксиду вуглецю може бути упакований в портативний інгаляторний пристрій і вводиться інгаляцією у вигляді відміряної дози, наприклад, таким чином, щоб проводити переривисте лікування реципієнта, який не знаходиться в лікарні. У контейнери можуть бути упаковані різні концентрації монооксиду вуглецю. Пристрій може бути простим і являти собою невеликий резервуар (наприклад, з масою не більше 5кг), що містить відповідним чином розбавлений CO, при цьому резервуар забезпечують вентиляем для відкривання і закривання і трубою, з якої пацієнт отримує струмінь CO відповідно до стандартної схеми прийому ліків або ж за потребою.

Внутрішньовенна штучна легеня

Для подачі монооксиду вуглецю може бути використана штучна легеня (катетерний пристрій для здійснення газообміну в крові), призначена для подачі O₂ і видалення CO₂. Катетер після імплантації залишається в одній з великих вен і може подавати монооксид вуглецю із заданими концентраціями як системно, так і місцево. Подача може здійснюватися місцево у вигляді високих концент-

рацій монооксиду вуглецю протягом короткого періоду часу по місцю проведення процедури, наприклад, поблизу селезінки або нирки (вказана висока концентрація швидко вимивається з кров'яного потоку), або протягом порівняно більш довгого періоду експонування у вигляді меншої концентрації монооксиду вуглецю [див., наприклад, Hattler et al., *Artif. Organs* 18 (11): 806-812 (1994); i Golob et al., *ASAIO J.*, 47 (5): 432-437 (2001)].

Гіпоксична нормобарична камера

У деяких випадках бажано піддати всього пацієнта дії монооксиду вуглецю. Пацієнта вміщують всередину герметичної камери, через яку пропускають потік монооксиду вуглецю (з концентрацією, яка не представляє небезпеки для пацієнта, або ж з концентраціями, які допускають прийнятний рівень ризику, але при цьому персонал, який проводить спостереження, не зазнає якого-небудь ризику). Після закінчення обробки камеру продувають повітрям (наприклад, 21% O₂, 79% N₂) і зразки можуть бути проаналізовані за допомогою аналізаторів монооксиду вуглецю, з метою забезпечити повну відсутність монооксиду вуглецю, перш ніж пацієнт зможе залишити камеру, в якій проводиться обробка.

Рідкі композиції

Даний винахід, крім того, передбачає можливість приготування рідкої композиції, що містить монооксид вуглецю, призначеної для системного введення пацієнту, наприклад, для прийому перорально і/або у вигляді ін'єкції, зокрема, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньочеревинно і/або підшкірно.

Місцева обробка органів монооксидом вуглецю

Крім того або додатково, композиції монооксиду вуглецю можуть застосовуватися для безпосереднього впливу на органи, зокрема, шкіру, селезінку, легеню і/або нирку(и). Газоподібні композиції можна спрямовувати безпосередньо на внутрішні і/або зовнішні частини тіла пацієнта, з метою лікування органів пацієнта. Газоподібні композиції можна безпосередньо застосовувати для внутрішніх органів пацієнта, використовуючи методи, відомі в галузі техніки для інсуфляції газів всередину пацієнта. Наприклад, гази, зокрема, діоксид вуглецю, часто інсуфлюють в черевну порожнину пацієнта для полегшення проведення вивчення в процесі лапароскопії [див., наприклад, *Oxford Textbook of Surgery*, Morris and Malt, Eds., Oxford University Press (1994)]. Досвідченому практикуючому лікарю повинно бути зрозуміло, що аналогічні процедури можуть бути використані для введення композицій монооксиду вуглецю безпосередньо на внутрішні органи пацієнта. Шкіра і розташовані під нею суглоби можна піддавати місцевому впливу газоподібних композицій, наприклад, обробляючи шкіру газоподібною композицією в нормобаричній камері (як вказано вище) і/або подаючи потік монооксиду вуглецю безпосередньо на шкіру.

Рідкі композиції монооксиду вуглецю можна також наносити місцево на органи пацієнта. Рідкі форми композицій можуть наноситися за допомогою будь-яких методів, відомих в даній галузі для введення рідин пацієнтам. Так само як і у випадку

газових композицій, для лікування органів пацієнта рідкі композиції можна наносити безпосередньо на внутрішні і/або зовнішні частини тіла. Зокрема, рідкі композиції можна вводити перорально, наприклад, примушуючи пацієнта проковтувати інкапсульовані і неінкапсульовані дози водної композиції монооксиду вуглецю. Як інший приклад рідини, наприклад, сольовий розчин, що містить розчинений СО, можуть вводитися у вигляді ін'єкції в черевну порожнину пацієнта в процесі лапароскопії. Інакше або додатково, можна здійснювати *in situ* обробку органів, наприклад, нирки (нирок) і селезінки, застосовуючи будь-які відомі в даній галузі методи, зокрема, шляхом *in situ* промивання органів рідкою композицією монооксиду вуглецю [див. Oxford Textbook of Surgery, Morris and Malt, Eds., Oxford University Press (1994)]. Шкіру можна обробляти рідкою композицією місцево, наприклад, шляхом ін'єкції рідкої композиції в шкіру. Як інший приклад шкіри і розташовані під нею суглоби можна обробляти місцево шляхом нанесення рідкої композиції безпосередньо на поверхню шкіри, зокрема, поливанням або розбризкуванням рідини на шкіру і/або занурюючи шкіру в рідку композицію.

Порушення і стани

Газоподібний монооксид вуглецю може застосовуватися для приготування лікарських засобів, які використовують при лікуванні таких станів або захворювань, як астма, емфізема, бронхіт, респіраторний дистрес-синдром дорослих, сепсис, муковісцидоз, пневмонія, інтерстиціальні хвороби легенів, ідіопатичні захворювання легенів, інші захворювання легенів, включаючи первинну легеневу гіпертензію, вторинну легеневу гіпертензію, рак, в тому числі рак легенів, гортані і горла, артрит, хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, периферичне захворювання судин і тромботичне захворювання судин, такі як емболія судин легенів; і при лікуванні пацієнта, схильного до ризику виникнення локалізованого запалення органів, зокрема, нирки, селезінки і/або шкіри. Даний винахід може також застосовуватися для надання допомоги при загоєнні ран, наприклад, загоєнні ран на шкірі. Особливий інтерес представляє лікування ран, які не викликаються хірургічним втручанням.

Даний винахід може також застосовуватися для того, щоб відстрочити виникнення або пом'якшити вплив окислювального стресу у пацієнтів, яким проводилася трансплантація легеня. Композиції монооксиду вуглецю можуть також застосовуватися для лікування запальних станів легенів або запалення, які є наслідком сепсису або відторгнення органу у пацієнтів, що перенесли трансплантацію. Не зв'язуючи себе якою-небудь теорією, автори вважають, що низька доза СО діє як протизапальний агент за рахунок пригнічення продукції прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6, MIP-1 і/або за рахунок індукування дії протизапальних цитокінів IL-4 і IL-10.

Термін "окислювальний стрес" застосовується для позначення стану, що розвивається у відповідь на значну надмірну продукцію активного кисню, яка не може бути погашена ендогенними антиоксидантами. Окислювальний стрес може

привести до постійного пошкодження тканини, викликаного дією на тканину активних часток кисню. Фізіологічний вияв окислювального стресу приймає форму різних станів або хворобливих станів або виникає під час різних станів або хворобливих станів, які включають астму, емфізему, бронхіт, респіраторний дистрес-синдром дорослих, сепсис, муковісцидоз, пневмонію, інтерстиціальні хвороби легенів, ідіопатичні захворювання легенів, інші захворювання легенів, включаючи первинну легеневу гіпертензію, вторинну легеневу гіпертензію, рак легенів і тромботичні захворювання судин легеня, такі як емболія судин легенів або запальне захворювання легеня.

Термін "сепсис" використовують для опису наявності різних гноєтворних і інших патогенних організмів або їх токсинів (звичайно, ліпополісахаридів або ліпополісахаридних стінок клітин бактерій) в тканинах крові. Сепсис часто приводить до окислювального стресу в тих тканинах, які зазнають впливу патогенів або їх токсинів. Сепсис часто виявляється у вигляді продукції прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-6 і MIP-1, продукування яких знижується або обертається введенням ефективних кількостей монооксиду вуглецю.

Даний винахід може застосовуватися для лікування запалення. Термін "запалення" використовують для опису фундаментального патологічного процесу, що включає динамічний комплекс цитологічних і гістологічних реакцій, які виникають в підданні впливу кровоносних судинах і тканинах, що розташовуються поблизу, у відповідь на поранення або аномальну стимуляцію, що викликається фізичним, хімічним або біологічним агентом, включаючи місцеві реакції і виникаючі в результаті морфологічні зміни, деструкцію або видалення шкідливих речовин; і реакції у відповідь, які приводять до репарації і загоєння. Термін включає різні типи запалення, такі як гостре, алергічне, змінне (дегенеративне), атрофічне, катаральне (найчастіше виникає в дихальному тракті), крупозне, фіброзно-гнійне, фібринозне, імунне, гіперплазійне, або проліферативне, підгостре, серозне і серофібринозне. Запалення, локалізовані в печінці, серці, на шкірі (наприклад, дерматит, запалення, що викликається бактерійними, грибковими або вірусними інфекціями, і/або алергічні або аутоімунні реакції), в селезінці, мозку, нирці (наприклад, бактерійний пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит і/або гломерулонефрит) і в легеновому тракті, зокрема, в легені, і запалення, викликані сепсисом або септичним шоком, успішно лікуються за допомогою способів згідно з даним винаходом.

Термін "рак" використовують як загальний термін для позначення будь-яких з численних типів злоякісних пухлин, більшість яких проникає в навколишні тканини, може метастазувати в різні ділянки і має тенденцію виникати знову після спроб їх видалення, і викликає смерть пацієнта, якщо не проводиться відповідне лікування. Види раку, які можна лікувати за допомогою композицій і способів згідно з даним винаходом, включають, серед інших, наприклад, рак шлунка, товстої кишки, прямої кишки, печінки, підшлункової залози, легенів, грудей, шийки матки, тіла матки, яєчника, передмі-

хурової залози, яєчка, сечового міхура, нирки, головного мозку/центрального нервової системи, голови і шиї, горла, хворобу Ходжкіна, лейкоз, відмінний від хвороби Ходжкіна, меланому шкіри, різні саркоми, дрібноклітинний рак легенів, хоріокарциному, рак рота/глотки, стравоходу, гортані, меланому, рак нирки і лімфому.

Даний винахід може застосовуватися для лікування станів або порушень, які стосуються дихальної системи, зокрема емфізему, бронхіт, муковісцидоз, пневмонію і інтерстиціальну хворобу легенів. Термін "емфізема" по тексту даного опису відноситься до захворювання легенів, яке характеризується збільшенням легеневих альвеол. У цьому стані альвеолярні стінки руйнуються, що приводить до втрати бронхіолами структурної підтримки і їх колапсу при видиханні [див., зокрема, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 6, Chapter 68]. Термін "бронхіт" відноситься до захворювання легенів, яке характеризується запаленням трахеобронхіального дерева. Бронхіт може розвиватися після інфекції, зокрема, вірусної інфекції, наприклад, нежиті; або бактерійної інфекції або після впливу подразника [див., зокрема, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 6, Chapter 69]. Термін "муковісцидоз" відноситься до спадкового захворювання екзокринних залоз. Хвороба насамперед вражає шлунково-кишковий тракт і дихальну систему і звичайно характеризується хронічною обструкцією дихальних шляхів (COPD) [див., зокрема, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 19, Chapter 267]. Термін "пневмонія" відноситься до захворювання легень, при якому уражається паренхіма, і включає, зокрема, бактерійну, вірусну і аспіраційну пневмонію [див., зокрема, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 6, Chapter 73]. Терміни "інтерстиціальна хвороба легень" або "ідіопатична інтерстиціальна хвороба легенів" відноситься до групи легеневих захворювань невідомої етіології, які викликають дифузні патологічні зміни, що звичайно стосуються міжальвеолярних проміжних тканин [див., зокрема, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 6, Chapter 78].

По тексту даного опису термін "артрит" відноситься до стану, який характеризується запаленням суглобів і включає, наприклад, ревматоїдний артрит (RA) (хронічний запальний поліартрит часто приводить до руйнування суглобів), псоріатичний артрит (запальний артрит, пов'язаний з псоріазом), анкілозуючий спондилоартрит (запалення осевого скелета і великих периферичних суглобів) і анкілоз (нерухомість або зрощення суглоба) [див., зокрема, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 5, Chapter 50; Section 5, Chapter 51; Section 5, Chapter 51; і Section 9, Chapter 108, відповідно].

Термін "хвороба Паркінсона" відноситься до "ідіопатичного дегенеративного порушення центральної нервової системи, що повільно прогресує, яке характеризується повільним і ослабленим рухом, м'язовою ригідністю, тремором в спокої і постуральною нестійкістю". [The Merck Manual of

Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 14, Chapter 179]. Термін Хвороба Альцгеймера відноситься до захворювання, що характеризується "прогресуючою невблаганною втратою когнітивних функцій, яка пов'язана з надмірною кількістю сенільних бляшок в корі головного мозку і-"підкорковій сірій речовині, що містить також р-амілоїдні і нейрофібрилярні клубки, які складаються з тау-білка" [The Merck Manual of 21 Diagnosis and Therapy, 17th Edition, Section 14, Chapter 171].

Малі дози СО можуть також застосовуватися в даному винаході для індукування у пацієнтів ферменту HO-1 і попередження або обмежень окислювального стресу, особливо окислювального стресу, що викликається гіпероксидом або сепсисом. Індукований HO-1 бере участь в підтримці гомеостазу в клітинах пацієнта.

Обробка органів і тканин для збільшення стійкості при зберіганні

Даний винахід відноситься також до застосування СО як консерванту при зберіганні органів або тканин, які призначені для імплантації. Несподіванка результату полягає в тому, що включення низьких доз СО в середовище, в якому зберігаються органи для імплантації, приводить до значного зниження імовірності окислювального пошкодження органів при зберіганні і значно збільшує час, протягом якого органи, призначені для трансплантації, можуть безпечно зберігатися, не піддаючись безповоротному окислювальному пошкодженню. Так, в одному з варіантів здійснення даного винаходу ефективну кількість СО барботують через середовище для зберігання як до, так і, переважно, тоді, коли орган уперше вміщують в середовище, або відразу ж після цього. СО може застосовуватися для збільшення стійкості при зберіганні органів, які зберігають деякий час в середовищі, однак в цих умовах окислювальне пошкодження може стати безповоротним, що обмежує необхідний ефект.

Таким чином, в даному винаході розкривається спосіб збільшення стійкості органу або тканини при зберіганні. Стійкість при зберіганні збільшується за рахунок обробки органу або тканини рідкою і/або газоподібною композицією монооксиду вуглецю. Обробка органу або тканини газоподібною композицією монооксиду вуглецю може проводитися в будь-якій камері або в будь-якому місці, яке підходить для створення атмосфери, що містить відповідні концентрації газоподібного монооксиду вуглецю. Подібні камери включають, наприклад, інкубатори, і камери, виготовлені для акомодатії органу в консервуючому розчині. Як інший приклад відповідна камера може являти собою камеру, атмосфера всередині якої складається тільки з газів, що подаються в неї, так що вміст монооксиду вуглецю майже встановлювати і підтримувати із заданою концентрацією і чистотою, наприклад, вона може являти собою герметичну камеру. Наприклад, інкубатор з СО₂ може бути використаний для обробки якого-небудь органу композицією монооксиду вуглецю, при цьому газоподібний монооксид вуглецю подають у вигляді безперервного потоку з посудини, що містить вказаний газ.

Що стосується рідких композицій монооксиду вуглецю, то обробку можна провести в будь-якій камері або просторі, який має об'єм, достатній для занурення органу або тканини, повністю або частково, в композицію монооксиду вуглецю. В одному з варіантів здійснення даного винаходу орган можна піддати обробці композицією монооксиду вуглецю, вміщуючи орган в будь-який відповідний контейнер і примушуючи композицію монооксиду вуглецю "переливатися" через орган таким чином, що орган постійно зрошується потоком композиції монооксиду вуглецю. В іншому варіанті здійснення даного винаходу орган піддають перфузії композицією монооксиду вуглецю. Термін "перфузія" є терміном, прийнятим в даній галузі техніки, і відноситься до проходження рідини, зокрема, композиції монооксиду вуглецю, через кровоносні судини органу або тканини. Способи здійснення перфузії органів *ex vivo* і *in situ* добре відомі в галузі техніки. Орган може бути підданий *ex vivo* перфузії композицією монооксиду вуглецю, наприклад, за допомогою апарату гіпотермічного штучного кровообігу [див. Oxford Textbook of Surgery, Morris and Malt, Eds., Oxford University Press (1994)]. Перед перфузією композицією монооксиду вуглецю, з метою видалення з органу крові донора, орган необов'язково може бути підданий перфузії промивальним розчином, наприклад, розчином UW. Вказаний процес може бути проведений для того, щоб уникнути конкуренції за монооксид вуглецю з боку гемоглобіну донора. В іншому необов'язковому варіанті промивальний розчин може являти собою композицію монооксиду вуглецю. Нарешті, в ще одному прикладі прийнятну рідину можна пропускати через трубку, що дозволяє здійснювати дифузію газу, при цьому трубка проходить через атмосферу, що містить монооксид вуглецю (наприклад, через камеру, таку як екстракорпоральний мембранний оксигенатор), з метою отримання рідкої композиції монооксиду вуглецю, яку потім можна пропустити через орган (наприклад, провести перфузію органу, з'єднавши трубку з органом).

Як інший приклад орган можна вмістити, наприклад, занурити, в середовище або розчин, який не містить монооксиду вуглецю, і вмістити в камеру таким чином, щоб середовище або розчин перетворилися в композицію монооксиду вуглецю, наприклад, піддати їх впливу атмосфери, що містить монооксид вуглецю, як вказано вище. Нарешті, в ще одному прикладі, орган може бути занурений в рідину, яка не містить монооксиду вуглецю, а монооксид вуглецю можна "барботувати" через рідину.

Даний винахід передбачає, що будь-який з розглянутих вище способів або всі розглянуті вище способи обробки органу рідкою композицією монооксиду вуглецю, наприклад, промивання, занурення або перфузії, можуть бути застосовані

для здійснення вказаного способу, зокрема, застосовані в одному способі збільшення стійкості органу або тканини при зберіганні.

Монооксид вуглецю як діагностичний інструмент

На додаток до використання CO як лікарського засобу, вимірювання CO може бути корисним діагностичним інструментом, зокрема, біомаркером, з метою визначення, чи знаходиться пацієнт в стані окислювального стресу або знаходиться в стані або хворобливому стані, для якого може бути застосований CO, наприклад, в стані сепсису або септичного шоку. У загальному випадку проводять спостереження за пацієнтом, який, як вважають, схильний до окислювального стресу або схильний до ризику виникнення окислювального стресу, з метою встановлення, чи можуть рівні монооксиду вуглецю, що визначаються, бути виявлені в повітрі, яке видихається пацієнтом. Якщо спостерігаються рівні монооксиду вуглецю, що визначаються (тобто кількість монооксиду вуглецю у видиху пацієнта становить, принаймні, приблизно 0,01м.ч.), то лікар, який проводить спостереження або особа, що робить послуги по догляду за хворими, може почати вводити терапевтичні дози монооксиду вуглецю для лікування окислювального стресу або будь-якого іншого або декількох станів, а також хворобливих станів, які є вторинними або виникають внаслідок окислювального стресу.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу повітря, що видихається пацієнтом або пацієнкою, аналізують на присутність CO. Вміст CO в диханні пацієнта вимірюють за допомогою датчика CO (Наприклад, датчика Logan LR2000), який володіє чутливістю для вимірювання CO в діапазоні від 0 до приблизно 1000.

У вказаному способі суб'єкти повільно видихають повітря, що знаходиться в функціональній життєвій місткості легенів (FVC), в аналізатор дихання з постійною швидкістю (5-6л/хв.) з інтервалами 20-30сек. Проводять два послідовних виміри, і для розрахунку використовують середні значення. Перед кожним циклом дихання проводить вимірювання рівнів CO в навколишньому повітрі, щоб контролювати фонове значення. Хоча будь-яке збільшення рівнів CO, в порівнянні з фоновими значеннями, може бути зумовлено існуючою або початковою стадією окислювального стресу, кількість CO, що дорівнює, принаймні, приблизно 1 м.ч., однозначно свідчить про те, що пацієнт або страждає від окислювального стресу, або схильний до ризику окислювального стресу.

Був описаний ряд способів здійснення даного винаходу. Проте, потрібно розуміти, що можуть бути внесені різні модифікації, які не приводять до відступу від суті винаходу і об'єму домагань згідно з даним винаходом. Таким чином, інші варіанти здійснення даного винаходу входять в об'єм домагань згідно з наступною формулою винаходу.

