

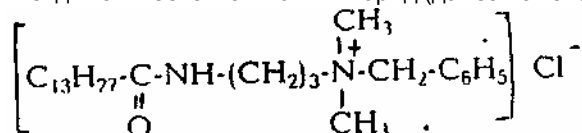
Изобретение относится к области медицины, ветеринарии и может быть использовано для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, с нарушением звеньев иммунологической реактивности организма.

Известно вещество из класса катионных поверхностно-активных веществ (четвертичные аммониевые соединения), в частности, миристамидотриметилендиметилбензиламмоний хлорид, которое применяют у взрослых в виде 0,01 % водного раствора в качестве антисептического средства для индивидуальной профилактики венерических заболеваний.

Иммуностимулирующие и противовирусные свойства миристамидотриметилен-диметилбензиламмоний хлорида, как и других представителей катионных поверхностно-активных веществ, не описаны.

В основу изобретения поставлена задача поиска комбинированных препаратов, не вызывающих побочных эффектов при их применении и обладающих ассоциированной антибактериальной, противовирусной и иммуностимулирующей активностью.

Задача решается тем, что известное антисептическое вещество - миристамидотриметилендиметилбензиламмоний хлорид (далее по тексту вещество) с химической формулой



применяется как противовирусное и иммуностимулирующее средство, что обеспечивает антибактериальный, противовирусный и иммуностимулирующий эффект в условиях инфекции, вызванной ассоциацией бактерий и вирусов и сопровождающейся развитием нарушений иммунного статуса организма.

Вещество представляет собой белый мелкокристаллический порошок, без запаха, слегка горьковатого вкуса, хорошо растворимый в воде, спирте, ацетоне, не растворимый в хлороформе и эфире (ВФС 42-2047-91 от 19 марта 1991 года). Иммуностимулирующие и противовирусные свойства вещества не описаны.

Изучено влияние вещества и других антимикробных синтетических ПАВ различных классов на гуморальный и клеточный иммунный ответ у мышей. Установлено, что большинство исследованных ПАВ, вводимых внутривенно в дозе 10 мкг на мышью, вызывали незначительное увеличение количества антителообразующих клеток (АОК) в селезенке (41,7=9,4 АОК на Юспленоциты). В то время как вещество, предлагаемое для нового назначения, приводило к достоверному увеличению числа АОК по сравнению с контролем (205 = 24,1 и 36,2 = 9,2 АОК на 10 спленоцитов соответственно). Установлено также, что степень выраженности иммунного ответа зависит от длины гидрофобного радикала ПАВ. Максимально выраженным иммуностимулирующим эффектом обладает вещество, предлагаемое для нового назначения, имеющее гидрофобный радикал C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>. Другие антимикробные ПАВ имели радикал иной длины: либо меньше (C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>), либо больше (C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>).

Также изучено влияние вещества и других катионных синтетических ПАВ в отношении ряда вирусов, культивируемых на первичных культурах фибробластов человека (ПКФЧ) и фибробластов эмбрионов кур (ФЭК). Противовирусная активность вещества и других ПАВ оценивалась по характеру и выраженности цитопатического эффекта в зараженных вирусом культурах клеток.

Результаты исследований показали, что вещество в концентрации 10 мкг/мл клеточной суспензии вызывало/полную (100%) задержку размножения герпесвирусов, аденовирусов, вирусов гриппа А, о чем свидетельствовало отсутствие цитопатического эффекта в инфицированных культурах ПКФЧ и ФЭК. В то же время вещество не оказывало никакого влияния на вирусы, имеющих простое строение вирионов (энтеровирусы).

Другие катионные ПАВ, отличающиеся от вещества длиной гидрофобного радикала, в аналогичных условиях эксперимента противовирусного эффекта не проявляли. Следовательно, можно предположить, что различия в противовирусной активности вещества и других катионных ПАВ обусловлены химическим строением ПАВ, в частности длиной гидрофобных радикалов.

Таким образом, выявлены новые, ранее не описанные свойства известного вещества, применяемого по новому назначению.

Сведения, подтверждающие возможность использования известного вещества по новому назначению.

Пример 1. Больной Головченко Е.П., 48 лет № истории болезни 32337 поступил в клиническое отделение Киевского научно-исследовательского института урологии с диагнозом: обострение хронического уретрита. На день поступления в клинику показатели функциональной активности уретральных нейтрофильных гранулоцитов (Н Г) У больного составили: фагоцитарный показатель (ФП) - 54,1 - 3,8% и фагоцитарное число (ФЧ) - 3,3 - 0,27. После местного применения вещества в виде 0,01% раствора путем инстилляции в уретру ежедневно в течение 6 дней (ВФС 42-2048-91) показатели функциональной активности Н Г составили: ФП - 69,5 - 3,8% и ФЧ - 5,4 - 0,26, что свидетельствует о значительной стимуляции функциональной активности уретральных нейтрофилов.

Аналогичные результаты были получены и у других 26 больных с хроническим уретритом, леченных в условиях данной клиники. У всех больных после курса лечения веществом показатели функциональной активности уретральных нейтрофильных гранулоцитов были нормализованы и составили: ФП - 71,8 = 4,0, ФЧ - 5,3 = 0,27 против таковых показателей 52,6 = 4,2 и 3,4 = 0,29 соответственно до начала лечения. Положительный эффект при использовании вещества в лечении больных с хроническим уретритом был выявлен у 26 из 28 (92,8%) человек. В то время как у больных с той же патологией в условиях проведения традиционной противовоспалительной терапии ФП и ФЧ, по сравнению с группой больных, леченных веществом, в 1,2 и 1,5 раза были ниже соответственно. Положительный эффект получен у 20 из 23 (86,9%) человек. Различия показателей функциональной активности уретральных нейтрофилов у больных хроническим уретритом, леченных веществом и традиционным методом, статистически достоверны (P<0,001).

Пример 2. Роженица Журавлева Е.Г., 26 лет, история родов 1966, поступила в родильное отделение 7 городской больницы г. Симферополя с диагнозом гравидитас. На 3 сутки послеродового периода у родильницы появились симптомы инфицирования мягких тканей родовых путей и несостоятельности швов влагалища и промежности. Из биоптата инфицированных тканей была выделена микрофлора, представленная ассоциацией кишечной палочки, стафилококков

и бактериоидов, обсемененность тканей составила 6,9 - 0,5 КОЕ/на г ткани (Lg.). Активность факторов неспецифической защиты периферической крови и раневого экссудата, а также содержание иммуноглобулинов классов М и G в сыворотке крови родильницы было заметно снижено, что свидетельствует о развитии иммунодепрессии.

С целью лечения использовался 0,01% водный раствор вещества посредством ежедневных одноразовых орошений и аппликаций (тампонирования) раневой поверхности марлевыми салфетками, смоченными веществом, на протяжении 13 дней.

В результате лечения у родильницы на 5-6 сутки наступило очищение раневой поверхности от гнойно-некротических масс, появились грануляции и эпителизация, нормализовалась pH раневого экссудата. На 4 день от начала лечения концентрация микроорганизмов в тканях существенно снизилась до < 3,0 КОЕ/мл (Lg). К 7 дню орошения ран нормализовались показатели фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов как периферической крови, так и раневого экссудата, в частности, показатели Ф П и ФЧ составили соответственно 72,2 и 5,2 против 51,3 и 3,2 до начала лечения веществом. Повысилось количество Т- и В-лимфоцитов, число которых к 5 дню лечения веществом выросло с 37,2 до 6,4 до 47,4 и 9,4 процентов соответственно, что свидетельствует о нормализации иммунного статуса организма. К 13 дню от начала лечения веществом у родильницы наступило клиническое выздоровление.

Аналогичные результаты были получены и у других 15 родильниц, у которых имели место послеродовые травмы промежности (перинео-, эпизиотомии, разрывы промежности и влагалища) и леченных посредством орошений 0,01% раствором вещества. У всех родильниц с нагноившимися ранами промежности и влагалища до начала лечения имело место выраженные изменения поглотительной и НСТ-восстанавливающей способности нейтрофильных гранулоцитов раневого экссудата. В результате лечения веществом (первая группа женщин) и традиционной противовоспалительной терапией с применением 0,2% раствора хлоргексидина (сравнительная группа из 15 родильниц) установлено, что длительность лечения женщин с нагноившимися ранами промежности и влагалища под воздействием вещества составила 13,8 - 0,3 суток; в то время в группе сравнения этот показатель составил  $18,6 \pm 0,7$  суток ( $P < 0,01$ ).

Пример 3. Больная Винцерская Г.А., 35 лет, № амбулаторной карты (ф-ма 25) № 589 обратилась в Республиканский кожно-венерический диспансер г.Симферополя 20 января 1995 года с диагнозом: "Простой пузырьковый лишай (герпес) кожи лица. На день обращения в поликлинику у больной на коже правой щеки и крыла носа отмечалась локально расположенная сыпь в виде пузырьков, наполненных прозрачной серозной жидкостью. Из анамнеза: впервые заболела 20 лет тому назад, за это период времени рецидивы заболевания с той же локализацией отмечались 1-3 раза в год.

С целью лечения использовалось вещество в виде 0,5% мази. Мазь наносилась на пораженный участок кожи тонким слоем 2-3 раза в день. Через сутки от начала лечения веществом больная отмечала отсутствие зуда и чувства напряженности в очаге поражения. На 3 день - пузырьки подсохли, уменьшилась гиперемия и инфильтрация в участке пораженной кожи, появление свежих элементов сыпи не отмечалось. На четвертый день от начала лечения веществом пораженный участок кожи очистился от корочек, что свидетельствовало о полном клиническом выздоровлении.

Аналогичные результаты были получены и у других 23 больных с простым герпесом и леченных веществом в амбулаторных условиях. В результате лечения больных с герпетической инфекцией веществом (основная группа больных) и традиционными вирус-цидными препаратами (группа сравнения из 23 больных) установлено, что сроки клинического выздоровления в основной группе больных составили 4,1 - 0,5 суток, а в группе сравнения этот показатель составил  $7,3 \pm 0,8$  суток ( $P < 0,01$ ).