



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43304 (13) A

(51) 7 A61K38/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(21) 2001085859

(22) 21.08.2001

(24) 15.11.2001

(33) UA

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Бойко Микола Григорович, Капустник Юрій  
Олексійович, Курочка Євген Олексійович, Бойко  
Дмитро Миколайович(73) Бойко Микола Григорович, UA, Капустник  
Юрій Олексійович, UA, Курочка Євген Олексійо-  
вич, UA, Бойко Дмитро Миколайович, UA(57) Спосіб лікування легеневиx захворювань за  
допомогою тканинних біологічно активних речовин  
пептидної природи, який відрізняється тим, що як  
біологічно активні речовини використовують ком-  
плекс водорозчинних пептидів, який містить пеп-  
тиди з молекулярною масою 4-12 кД з максимумом  
спектра поглинання в УФ-ділянці 200-220 нм в дозі  
0,1-1 мг/кг протягом 10-21 діб.

Винахід відноситься до галузі медицини та ве-  
теринарії і може бути використаний для лікування  
захворювань легень різної етіології.

Відомий спосіб лікування легеневиx захворю-  
вань за допомогою солкосерілу по 2 мл внутрі-  
шньом'язово та пірацетаму по 5 мл внутрішньом'язо-  
во протягом 10-14 днів (Прозорова Г.Г., Сильве-  
стров В.П., Символоков С.И., Никитин А.В. Эффек-  
тивность мембраностабилизирующей терапии у  
больных хроническим обструктивным бронхитом // Тер.  
арх. - 1997. - № 10. - С. 34-36.). Недоліком  
цього способу є недостатня його ефективність, яка  
полягає в частих рецидивах захворювання, корот-  
кому періоді ремісії.

Найбільш близьким до способу, є спосіб ліку-  
вання легеневиx захворювань із застосуванням  
тканинної біологічно активної речовини пептидної  
природи, а саме тималіну. Тималін вводиться вну-  
трішньом'язово у дозі 5-20 мг кожен день (30-  
100 мг на курс лікування) (Машковский М.Д. Ле-  
карственные средства. - Харьков.: Торсинг, 1998. -  
С. 200). Цей спосіб вибраний в якості прототипу.

Суттєвим недоліком цього способу залиша-  
ється його недостатня ефективність, тому що дія  
препарату спрямована переважно на стан імунної  
системи, а не на стан регенерації легеневої ткани-  
ни та активність альвеолярних макрофагів.

В основу винаходу покладено задачу підвище-  
ння ефективності способу лікування легеневиx за-  
хворювань, який спрямований на посилення реге-  
nerації легеневої тканини та регуляцію активності  
альвеолярних макрофагів.

Поставлена задача вирішується в способі лі-  
кування легеневиx захворювань за допомогою  
тканинних біологічно активних речовин пептидної  
природи, в якому згідно винаходу, як біологічно ак-  
тивні речовини використовують комплекс водороз-  
чинних пептидів, який містить пептиди з молеку-  
лярною масою 4-12 кД з максимумом спектра по-  
глинання в УФ-ділянці 200-220 нм в дозі 0,1-1 мг/кг  
на протязі 10-21 доби. Використовують комплекс  
водорозчинних пептидів, отриманий з кільчастих  
черв'яків.

Спосіб лікування легеневиx захворювань за  
допомогою тканинних БАР здійснюється наступ-  
ним чином: до організму хворих людей чи тварин  
вводять внутрішньом'язово препарат тканинних  
БАР, отриманий з кільчастих черв'яків, в дозі 0,1-  
1 мг/кг ваги щоденно протягом 10-21 доби. Препа-  
рат БАР кільчастих черв'яків має характерні фізи-  
ко-хімічні характеристики: позитивна біуретова ре-  
акція, максимум спектра поглинання в УФ-області  
200-220 нм, молекулярна маса 4-12 кД.

Ефективність лікування легеневиx захворю-  
вань пропонованим методом була доведена в експерименті.

Експеримент проведений на 96 статевозрілих  
щурах популяції Вістар, масою 185-230 г. Протя-  
гом дослідження вивчалися метаболічні та мор-  
фологічні зміни у тканинах внутрішніх органів та  
крові тварин з експериментальним запальним за-  
хворюванням легень під впливом тканинної БАР.  
Характеристика експериментальних груп наведена  
нижче – див. табл. 1.

(19) UA (11) 43304 (13) A

## Групування експериментів на щурах

№ п/п	Група щурів	Кількість тварин	Препарат, доза	Тривалість досліду (дні)
1	Інтактні	10	—	51
2	Інтактні	10	—	81
3	Інтактні	10	—	111
4	Легеневе захворювання I етап	11	Препарат БАР, 0,12 мг/кг	51
5	Легеневе захворювання II етап	13	Препарат БАР, 0,12 мг/кг	81
6	Легеневе захворювання III етап	12	Препарат БАР, 0,12 мг/кг	111
7	Легеневе захворювання I етап	10	—	51
8	Легеневе захворювання II етап	10	—	81
9	Легеневе захворювання III етап	10	—	111

З метою моделювання захворювання легень щурам трансторакальним шляхом вводили в паренхіму легень спиртовий розчин туші в кількості 0,2 мл на 100 г маси тіла з наступним одноразовим введенням у хвостову вену 25% суспензії курячих еритроцитів через 20 днів у кількості 0,15-0,2 мл на 100 г маси тіла (Патент на винахід № 21688А. Спосіб моделювання хронічних неспецифічних захворювань легень з гіпертонією малого кола кровообігу (Яценко В.П., Блонська Л.Ф., Колесова Н.А., Віслова С.В., Стеченко Л.О., Ан-

ресенко Т.В., Французова С.Б., Антоненко Л.І. // Офіційний бюллетень Держпатенту України. - 1998. - № 1).

Вивчався вплив препарату тканинних БАР на етапах розвитку експериментальної патології. Препарат вводився з 40-го по 50-й день, з 70-го по 80-й день, з 100-го по 110-й день після введення курячих еритроцитів. Евтаназію проводили на 51-й (I етап), 81-й (II етап), 111-й (III етап) день експерименту.

Таблиця 2

## Використані біохімічні методи дослідження

№ п/п	Показник	Тканина	Метод визначення
1	Малоновий діальдегід, у т.ч. через 1,5 години інкубації	Сироватка крові	Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972
2	Малоновий діальдегід, у т.ч. через 1,5 години інкубації	Легенева тканина	Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972
3	Дієнові кон'югати	Сироватка крові	Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983
4	Дієнові кон'югати	Легенева тканина	Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., 1983
5	Церулоплазмін	Сироватка крові	О.Б. Северина та співавт., 1986
6	СОД	Кров	О.С. Брусов та співавт., 1978
7	СОД	Легенева тканина	О.С. Брусов та співавт., 1978
8	Каталаза	Кров	Н.Н. Пушкіна, 1963
9	Каталаза	Легенева тканина	Н.Н. Пушкіна, 1963

Гістологічні препарати легень фарбували гематоксилином-еозином; по Ван Гізону з дофарбовуванням по Харту; по Шикі і Хейлу (див. табл. 2).

В групі тварин, яким вводився препарат тканинних БАР, спостерігалось зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів в тканині легень та сироватці крові у порівнянні з контрольною групою. Рівень МДА в тканині легень у щурів контрольної групи складав  $62,2 \pm 2,1$  мкмоль/л, у групі, де вводився препарат тканинних БАР -  $38,3 \pm 3,0$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Зменшився приріст МДА після 1,5 годин інкубації - відповідно  $27,4 \pm 1,7$  мкмоль/л і  $13,7 \pm 2,6$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Знизився рівень дієнових кон'югатів - відповідно  $0,43 \pm 0,04$  мкмоль/л і  $0,31 \pm 0,2$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Спостерігалось підвищення рівня супероксиддисмутази у сироватці крові - відповідно  $2,08 \pm 0,06$  ум.

од. і  $2,84 \pm 0,04$  ум. од. ( $p < 0,001$ ). Підвищилася активність церулоплазміну в сироватці крові - відповідно  $292,1 \pm 9,5$  мг/л і  $364,7 \pm 10,8$  мг/л ( $p < 0,001$ ). Підвищився рівень каталази - відповідно  $3,82 \pm 0,12$  од./ $10^6$  еритроцитів і  $4,31 \pm 0,08$  од./ $10^6$  еритроцитів ( $p < 0,001$ ).

В препаратах легень щурів контрольної групи на I та II етапах виявлялася велика кількість туші як в просвіті, так і в стінках альвеол. Альвеолярні перетинки були потовщені внаслідок густої лейкоцитарної інфільтрації з домінуванням макрофагів і плазмочитів. На деяких ділянках альвеоли зникали, залишався лише вузький альвеолярний хід. В інших ділянках препаратів навпаки, альвеолярний хід був різко розширений, а потоншені міжальвеолярні перетинки ушкоджені. Тобто, мав місце фокальний дистелектаз і емфізема легень. Виявлялися лейкоцитарні інфільтрати навколо судин мік-

роциркуляторного русла і інфільтрація їх стінок. Мали місце морфологічні ознаки активації альвеолоцитів II типу: ядро велике, темнувате, хроматин дрібнодисперсний по всій площі ядра, іноді є ядерце, цитоплазма об'ємна, світла, еозинофільна.

У слизовій оболонці респіраторних бронхіол спостерігалася перебудова епітелію у багаторядний, у їх просвіті - злушені клітини, секрет. Власна пластинка слизової оболонки бронхів, а місцями і м'язовий шар та перибронхіальний простір були склерозовані. Спостерігалася гіперплазія (з картиною "зоряного неба") лімфоїдної тканини, яка асоційована з бронхами.

Визначалися ознаки гіпертензії малого кола кровообігу: стінки дрібних гілок легеневої артерії і артеріол гіпертрофовані настільки, що просвіт судин майже не виявлявся.

У препаратах тварин, яким вводився препарат тканинних БАР, на I і II етапах в легенях виявлено помітно менше туші, ніж в контрольній групі. У альвеолах частки туші мали дрібнозернистий вигляд. Макрофагально-лімфоцитарна інфільтрація стромі легень і дрібних судин виражена в меншій мірі, причому домінували макрофаги. Лімфоїдна тканина, яка асоційована з бронхами, гіперплазована, як і в контрольній групі. Спостерігалася підвищення кількості секрету келихоподібних клітин.

На гістологічних препаратах шурів контрольної групи на III етапі у легеневій тканині, спостерігалися ділянки дистелектазів та емфіземи значної площі. Виявлялося значне склерозування безповітряних ділянок легень. Середні та дрібні тверди частинки туші виявлялися у невеликій кількості. Спостерігалися перивазальні макрофагально-лімфоци-

тарні інфільтрати. У аналогічного складу інфільтратах в ділянках дистелектазів знаходилась велика кількість фібробластів. У повітряних ділянках легень спостерігалася збільшення кількості пневмоцитів II типу, морфофункціональна активність яких варіювала від високого ступеня напруги до виснаження.

У групі тварин, яким вводився препарат тканинних БАР, у порівнянні з контрольною групою, відзначалася зменшена кількість неутілізованої туші. Тканина легень була більш повітряна, ділянки дистелектазів і емфіземи - малої площі, слизова оболонка бронхів - не ушкоджена. Спостерігалася збільшення об'єму лімфоїдної тканини, яка асоційована з бронхами. Макрофагально-лімфоцитарні перивазальні інфільтрати були мінімальні або відсутні. Пневмоцити II типу та альвеолярні макрофаги багаточисельні і високоактивні. Фібробласти і фіброцити у стромі легень зустрічалися значно рідше, ніж у контрольній групі.

Таким чином, введення препарату тканинних БАР сприяло зниженню інтенсивності перекисного окислення ліпідів в крові та легеневій тканині, підвищенню активності антиоксидантних ферментів в крові, мало виражену протизапальну дію, прискорювало регенерацію легеневої тканини, гальмувало розвиток емфіземи легень.

Використання пропонованого способу лікування захворювань легень дозволяє у порівнянні з прототипом розширити сферу застосування препарату тканинних БАР, а також має виражений позитивний на перебіг запального процесу при легневих захворюваннях, що виявляється по зміні біохімічних та морфологічних показників.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---