

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до онкології, радіаційної медицини та профпатології і може бути використаний для профілактики захворювань, що пов'язані з дією на організм ксенобіотиків, наприклад в умовах професійної діяльності хворих - праці з хімічно шкідливими речовинами на виробництві, або профілактики віддалених несприятливих наслідків впливу іонізуючого випромінювання на організм людини, в тому числі після проведення променевої терапії злоякісних новоутворень.

Актуальність предмету винаходу пов'язана з суттєвою роллю активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) у формуванні несприятливих наслідків іонізуючого випромінювання, в першу чергу, у розвитку злоякісних пухлин. Встановлено, що найбільш небезпечний віддалений наслідок променевого навантаження на організм у діапазоні малих доз - бластомогенний ефект, причому має місце щільний взаємозв'язок між активністю канцерогенезу і ступенем вираженості процесів вільнорадикального окислення, насамперед - вираженістю ПОЛ. Значне накопичення в організмі продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду - МДА, дієнових кон'югат - ДК та інших) виявляє пошкоджуючий вплив на мембранний апарат клітин та сприяє активізації процесів бластомогенезу, тобто розвитку в подальшому злоякісних пухлин, особливо на тлі пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту - каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД). Тому виникає необхідність пошуку раціональних способів корекції порушень перекисних процесів організму, а саме таких способів, які зменшують активність ПОЛ та підвищують функціональну спроможність ферментів системи АОЗ - КТ та СОД.

Відомий спосіб корекції порушень перекисних процесів організму у дорослих шляхом введення хворим комбінації антиоксидантних препаратів - аскорбінової кислоти, токоферолу ацетату, ретинолу (Корекция процессов свободнорадикального окисления у лиц, подвергшихся действию малых доз ионизирующего излучения: Метод, рекомендации. - Киев: МЗ Украины, 1991. - с.18).

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, тому що потребує тривалого введення препаратів у вигляді повторних курсів, у зв'язку з чим може викликати алергічні реакції і тому потребує подальшого удосконалення.

Існує також спосіб корекції порушень перекисних процесів організму у дорослих шляхом введення антиоксидантних препаратів рослинного походження, а саме відвару трави астрагалу шерстистоквіткового по 30мл 2 - 3 рази на день протягом 30 діб поспіль (Балицкий К.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения и рак. - Киев: Наукова думка, 1982. - С.77-78).

Використання даного способу дозволяє підвищити синтез та активність ферментів системи АОЗ, однак повністю виключити порушення процесів ПОЛ та зменшити утворення вільних радикалів при застосуванні даного способу не вдається, у зв'язку з чим концентрація МДА та ДК залишається підвищеною, особливо на тлі променевої терапії в онкологічних хворих.

Відомий також спосіб корекції порушень перекисних процесів організму у дорослих шляхом введення харчових домішок природного походження, а саме препаратів нутрієнового (харчового) ряду з гідробіотиків усередину по 50мл на добу протягом 3 тижнів (Патент України на винахід №17945 А - МПК⁶ А61К35/78 - Спосіб корекції порушень перекисних процесів організму. - Опубл. 31.10.1997. - Бюл. №5).

Але вказані харчові домішки досить коштовні та дефіцитні, відсутні в достатній кількості в торговельній та аптечній мережах України і тому не можуть широко використовуватися для корекції порушень перекисних процесів організму. Крім того, при значному ступені порушень перекисних процесів, особливо активації ПОЛ, цей спосіб недостатньо ефективний.

Існує також спосіб корекції порушень перекисних процесів організму у дорослих шляхом введення харчової домішки профілактичної дії, що містить у своєму складі дрібнодисперсну фракцію зерен вівса посівного (80-90мас.%) та плоди розторопші плямистої (10-20мас.%) та пангамату кальцію (вітаміну В₁₅) (Спосіб корекції порушень перекисних процесів організму - МПК⁷ А61К35/78 № заявки на винахід 2003043751 від 23.04.2003. - Позитивне рішення про видачу деклараційного патенту України від 22.10.2003. Вих. №21833/9 Український інститут промислової власності від 27.10.2003).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих, особливо при проведенні тривалих курсів променевої терапії використання комбінації харчової домішки та пангамату кальцію не забезпечує достатнього ефекту, тобто зберігаються порушення процесів ПОЛ.

Задачею винаходу було удосконалення існуючого способу корекції порушень перекисних процесів організму у дорослих, досягнення нормалізації показників ПОЛ і АОЗ, та відновлення нормального співвідношення між процесами пероксидації та антиоксидантного захисту.

Вказана задача реалізується додатковим введенням хворим препарату з антиоксидантними властивостями та детоксикуючою дією. Глутаргін - це принципово новий вітчизняний препарат гепатозахисної дії, який володіє вираженою антиоксидантною та детоксичною дією, спроможністю пов'язувати аміак та інші токсичні речовини, стабілізує клітинні мембрани, пригнічує перекисне окислення ліпідів у клітинах, ліквідує синдром "метаболічної" інтоксикації.

Наша пропозиція щодо додаткового введення глутаргіну при корекції порушень перекисних процесів організму у дорослих, базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах, та потім підтвердженій в клініці закономірності, що введення препарату виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє підвищенню активності ферментів системи АОЗ і, таким чином, обумовлює досягнення задачі винаходу. При цьому, саме глутаргін забезпечує максимальний антиоксидантний ефект і покращує результати проведення корекції порушень перекисних процесів організму. Раніше глутаргін з цією метою не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з наявністю порушень перекисних процесів організму, наприклад у зв'язку з дією іонізуючого випромінювання, у тому числі пов'язаного з проведенням променевої терапії та хіміотерапії з приводу онкологічного захворювання, або впливом на організм хімічно небезпечних речовин, призначають комплексну харчову домішку, яка містить у своєму складі подрібнені зерна вівса (80-90мас.%) і плоди розторопші плямистої (10-20мас.%), пангамат кальцію у середньотерапевтичних дозах та додатково глутаргін усередину по 0,5-0,75г (2-3 таблетці) 3 рази на день протягом 15-20 днів поспіль.

Об'єктивним критерієм ефективності заявленого способу є позитивна динаміка біохімічних показників у сироватці крові, а саме зниження вмісту у крові продуктів ПОЛ - МДА і ДК та підвищення активності ферментів системи АОЗ - КТ і СОД при вихідному (до проведення корекції) зниженні даних показників.

Під наглядом знаходилося 130 хворих з порушеними перекисними процесами організму, а саме -

підвищенням ПОЛ та зниженням активності ферментів системи АОЗ, з них 75 - пацієнти з онкологічними захворюваннями, що підлягали проведенню променевої терапії та хіміотерапії з приводу злоякісних пухлин різної локалізації (рак тіла та шийки матки, прямої кишки та інш.) та 65 ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС. Були створені 2 групи - основна (35 онкохворих та 30 ліквідаторів) та зіставлення (також 35 онкохворих та 40 ліквідаторів). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих та вираженістю порушень перекисних процесів організму.

До початку лікування в обох групах обстежених хворих були встановлені однотипові зсуви з боку показників ПОЛ, а саме підвищення вмісту у крові продуктів пероксидації ліпідів - ДК та МДА та зниження активності ферментів системи АОЗ - КТ та СОД.

Хворі основної групи отримували корекцію порушень перекисних процесів організму відповідно до заявленого способу, пацієнти групи зіставлення - відповідно до відомого способу-прототипу. Нами була вивчена концентрація продуктів ПОЛ (МДА та ДК) у крові та активність ферментів системи АОЗ до початку проведення корекції та після її завершення. Отримані дані узагальнені в таблиці.

Таблиця

Вплив заявленого та відомого способів корекції порушень перекисних процесів організму на показники ПОЛ та АОЗ в обстежених хворих ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		Р
		перша (n=65)	друга (n=75)	
МДА, мкмоль/л	3,1 \pm 0,3	$\frac{7,0 \pm 0,25 \bullet\bullet}{3,1 \pm 0,3}$	$\frac{6,9 \pm 0,3 \bullet\bullet}{5,3 \pm 0,2 \bullet\bullet}$	>0,1 <0,05
ДК, мкмоль/л	9,2 \pm 0,35	$\frac{18,4 \pm 0,9 \bullet\bullet}{9,4 \pm 0,3}$	$\frac{18,6 \pm 0,8 \bullet\bullet}{14,9 \pm 0,6}$	>0,1 <0,05
КТ МО мг Нb	365 \pm 14	$\frac{225 \pm 9 \bullet\bullet}{366 \pm 12}$	$\frac{230 \pm 8 \bullet\bullet}{250 \pm 9 \bullet\bullet}$	>0,1 <0,05
СОД МО мг Нb	28,7 \pm 3,2	$\frac{14,5 \pm 2,1 \bullet\bullet}{28,6 \pm 1,3}$	$\frac{14,8 \pm 1,9 \bullet\bullet}{19,2 \pm 1,8 \bullet}$	>0,1 <0,05
Ф	3379 \pm 68	$\frac{470 \pm 8 \bullet\bullet\bullet}{3365 \pm 59}$	$\frac{445 \pm 9 \bullet\bullet\bullet}{666 \pm 12 \bullet\bullet\bullet}$	>0,05 <0,001

Примітки: вірогідність різниці відносно норми • - при $P < 0,05$, •• - при $P < 0,01$, ••• - при $P < 0,001$;
стовпчик Р - між показниками основної групи та групи зіставлення; у чисельнику - показники до початку корекції, у знаменнику - через 2-3 місяці після її початку

З таблиці видно, що до початку проведення корекції в обох групах обстежених хворих був суттєво підвищений рівень МДА у сироватці крові - в 2,2 рази в основній групі та в групі зіставлення ($P < 0,01$), що свідчило про значну активацію процесів ПОЛ, рівень ДК був підвищений в 2 рази в основній групі та в 2,05 рази в групі зіставлення. У той же час у обстежених хворих активність ферментів системи АОЗ була вірогідно знижена, а саме - КТ в 1,6 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,5 рази в групі зіставлення ($P < 0,01$), СОД - в 1,97 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,93 рази в групі зіставлення ($P < 0,05$). Це давало можливість заключити, що поряд з активацією ПОЛ, мало місце зниження активності системи АОЗ. Інтегральний показник Ф, що відображає співвідношення ПОЛ та АОЗ, в обох групах обстежених до початку проведення корекції був суттєво зниженим - у основній групі в 7,2 рази відносно норми ($P < 0,001$), у групі зіставлення - в 7,6 рази відносно норми ($P < 0,001$). Таким чином, отримані дані свідчать про суттєві порушення з боку перекисних процесів організму в обстежених хворих, а саме підвищення активності ПОЛ та пригнічення активності ферментів системи АОЗ.

При повторному вивченні вказаних показників через 2-3 місяці з моменту початку корекції було встановлено, що в основній групі хворих, яка отримувала корекцію порушень перекисних процесів за допомогою заявленого способу, за цей період відмічено зниження концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові до верхньої межі норми (МДА - до 3,1 \pm 0,3 мкмоль/л; $P > 0,1$; ДК - до 9,4 \pm 0,3 мкмоль/л; $P > 0,1$), нормалізація активності ферментів системи АОЗ (підвищення активності КТ до 366 \pm 12 МО мг/Нb та СОД до 28,6 \pm 1,3 Мо мг/Нb; $P > 0,1$), підвищення до норми інтегрального показника Ф (3324 \pm 59 при нормі 3379 \pm 68; $P > 0,1$), що свідчить про відновлення балансу між ПОЛ та АОЗ (дивись таблицю).

У групі зіставлення, яка отримувала корекцію порушень перекисних процесів організму за допомогою відомого способу-прототипу, позитивні зміни за цей час були суттєво меншими. Тому в цій групі зберігалось вірогідне підвищення концентрації МДА та ДК у сироватці крові, зниження активності КТ та СОД, а також інтегрального показника Ф. У середньому в цій групі через 2-3 місяці після початку корекції порушень перекисних процесів організму рівень МДА був в 1,7 рази вище норми ($P < 0,01$) та в 1,6 рази вищим аналогічного показника у основній групі ($P < 0,01$): концентрація ДК - в 1,6 рази вища від норми ($P < 0,05$). Активність КТ у групі зіставлення через 2-3 місяці з початку проведення корекції порушень перекисних процесів організму була в 1,46 рази нижче норми ($P < 0,05$) ($P < 0,05$). Активність СОД у другій групі обстежених була через 2-3 місяці з початку проведення корекції в середньому в 1,46 рази нижче за норму ($P < 0,05$). Показник Ф, що відображає співвідношення ПОЛ і АОЗ, через 2-3 місяці після завершення лікування в основній групі вже повністю нормалізувався. У групі зіставлення відмічалось збереження суттєвого зниження інтегрального показника Ф, що свідчило про наявність дисбалансу співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними властивостями.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу корекції порушених перекисних процесів організму та перспективність його використання в клінічній практиці. Спосіб простий у використанні, не потребує коштовних або дефіцитних препаратів, має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу і тому може бути рекомендований для застосування в комплексній терапії хворих з порушеннями

прооксидантного/антиоксидантного співвідношення.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора Ц., 66 років, страждала на рак тіла матки, з приводу чого була проведена екстирпація матки з придатками та проводиться після цього комбінована променевої та хіміотерапія. При здійсненні лабораторного обстеження через 1 місяць з початку проведення комбінованої променевої та хіміотерапії встановлені такі показники: МДА - 6,8мкмоль/л, ДК - 18,2мкмоль/л, активність КТ - 222МО мг/Нб, СОД - 14,7 МО мг/Нб, Ф - 486, що свідчило про суттєву активацію процесів ПОЛ та пригнічення активності ферментів системи АОЗ. У зв'язку з цим хворій запропоновано проведення корекції порушень перекисних процесів організму відповідно до заявленого способу, а саме комплексну харчову домішку профілактичної дії, що містить дрібнодисперсну фракцію вівса посівного та плоди розторопші плямистої, пангамат кальцію у середньотерапевтичних дозах та додатково глутаргін усередину по 0,5г (2 таблетці) 3 рази на день протягом 15 днів поспіль. При повторному вивченні вказаних біохімічних показників відмічено зниження концентрації МДА до 3,5мкмоль/л, ДК - 10,1мкмоль/л, підвищення активності КТ - 369 МО мг/Нб та СОД до 28,7 МО мг/Нб, коефіцієнту Ф до 2944.

Отже, отримані дані свідчать, що вживання комплексної харчової домішки пангамату кальцію та додатково глутаргину по 0,5г 2 рази на день забезпечує суттєве покращення біохімічних показників - зменшення ПОЛ та підвищення активності ферментів системи АОЗ, що свідчить про корекцію порушень перекисних процесів організму хворої Ц.

Приклад 2

Хворий У., 46 років, ліквідатор наслідків аварії на ЧАЕС, страждає на вегето-судинну дистонію та астено-невротичний синдром. При лабораторному обстеженні встановлено наявність суттєвих порушень перекисних процесів у організмі, а саме, підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові -МДА - до 69мкмоль/л, ДК - до 18,3мкмоль/л, зниження активності ферментів системи АОЗ - КТ до 223 МО мг/Нб та СОД - до 13,7 МО мг/Нб, коефіцієнта Ф - до 442. У зв'язку з виявленими суттєвими порушеннями перекисних процесів хворому була призначена корекція відповідно до заявленого способу - комплексна харчова домішка профілактичної дії, що містить дрібнодисперсну фракцію вівса посівного та плоди розторопші плямистої, пангамат кальцію у середньотерапевтичних дозах та додатково глутаргін усередину по 0,75г (3 таблетки) 3 рази на день протягом 20 днів поспіль.

При повторному обстеженні було встановлено, що під впливом заявленого способу корекції порушень перекисних процесів відмічена нормалізація вивчених біохімічних показників, а саме зниження концентрації МДА до 3,1мкмоль/л, ДК - 9,4мкмоль/л, підвищення активності КТ до 366 МО мг/Нб та СОД до 28,5 МО мг/Нб, коефіцієнту Ф - до 3275.

Отже, при використанні заявленого способу корекції порушень перекисних процесів організму, у хворого У. відмічена практично повна нормалізація показників ПОЛ і АОЗ, та відновлення нормального співвідношення між процесами пероксидації та антиоксидантного захисту, що в патогенетичному плані доцільно та позитивно.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність та перспективність використання заявленого способу корекції порушень перекисних процесів пероксидації біомембран та підвищенню активності АОЗ. Це виявляє чітко виражену патогенетичну дію при багатьох патологічних станах, насамперед, у пацієнтів, які зазнали дії радіаційного випромінювання низької інтенсивності, променевої та хіміотерапії з приводу онкологічних захворювань, а також підлягають дії хімічно шкідливих речовин з приводу своєї професійної шкідливості. Спосіб доступний для застосування, не потребує коштовних або дефіцитних ліків. Умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 188 гривень на 1 хворого. Спосіб добре переноситься пацієнтами, не викликає ніяких побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій. Ліки, які використовуються при реалізації заявленого способу є в аптечній мережі України, доступні за ціною, не мають протипоказань для введення.

Отже, заявлений спосіб корисний для практичної медицини та може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.