



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17894 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 36/484 (2006.01)  
A61K 33/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕКИСНИХ ПРОЦЕСІВ ОРГАНІЗМУ

1

(21) u200604439

(22) 20.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Антіпова Світлана Володимирівна, Гарник Тетяна Петрівна, Андросов Євген Дмитрович

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Антіпова Світлана Володимирівна, Гарник Тетяна Петрівна, Андросов Євген Дмитрович

(57) 1. Спосіб корекції порушень перекисних процесів організму, який включає введення комплексної харчової домішки, що містить у своєму складі подрібнені зерна вівса і плоди розторопші плямистої, та пангамату кальцію, який **відрізняється** тим,

2

що додатково хворим вводять густий екстракт кореня солодки.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що густий екстракт кореня солодки вводять по 5-10 мл 2-3 рази на добу усередину протягом 15-20 днів після.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності, наприклад, при тривалому лікуванні хіміопрепаратами, комплексну харчову домішку можна вводити тривалий час - протягом усього періоду здійснення хіміотерапії, а пангамат кальцію та густий екстракт кореня солодки в таких випадках призначають повторними курсами з інтервалами 1,5-2 місяці між ними.

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

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із суттєвою роллю активації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) у формуванні несприятливих наслідків іонізуючого опромінення, насамперед, при лікуванні за допомогою променевої терапії злоякісних пухлин. Встановлено також, що бластоогенний ефект - це найбільш небезпечний віддалений наслідок променевого навантаження на організм у діапазоні малих доз, причому має місце щільний взаємозв'язок між активністю канцерогенезу і ступенем вираження процесів вільнорадикального окислення, насамперед - вираження ПОЛ. Значне накопичення в організмі продуктів ПОЛ (малонового диальдегіду -МДА, дієнових кон'югат - ДК та інших

токсичних факторів) виявляє пошкоджуючий вплив на мембранний апарат клітин та сприяє активізації процесів бластоогенезу, 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 шляхом введення хворим комбінації антиоксидантних препаратів - аскорбінової кислоти, токоферолу ацетату, ретинолу [Корекція процесов вільнорадикального окислення у лиц, подвергшихся действию малых доз ионизирующего излучения: Метод, рекомендации. - Киев: МЗ Украины, 1991. - 18 с.].

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

(19) UA (11) 17894 (13) U

Існує також спосіб корекції порушень перекисних процесів організму шляхом введення антиоксидантних препаратів рослинного походження, а саме відвару трави астрагалу шерстистоквіткового по 30мл 2-3 рази на день протягом 30 днів 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, але 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 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 - МПК<sup>6</sup> А61К35/78 - Спосіб корекції порушень перекисних процесів організму. - Опубл. 31.10 1997. - Бюл. №5].

Однак 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.

Тому існуючий спосіб корекції порушень перекисних процесів організму був удосконалений шляхом введення хворим харчової домішки профілактичної дії згідно до [деклараційного патенту України №42607А «Комплексна харчова домішка профілактичної дії»], що містить у своєму складі дрібнодисперсну фракцію зерен вівса посівного (80-90мас. %) , плоди розторопші плямистої (10-20мас. %) та додатково - пангамату кальцію (вітаміну В 15) [Патент України на винахід №63476А - МПК<sup>6</sup> А61К35/78 - Спосіб корекції порушень перекисних процесів організму. - Опубл. 15.01.2004. - Бюл. №1]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих використання існуючого способу відповідно до [патенту України на винахід №63476] не викликає повної нормалізації перекисних процесів організму, особливо в тих випадках, коли порушення перекисних процесів пов'язані з тривалим введенням хворим засобів хіміотерапії, як це буває при лікуванні хворих на злоякісні пухлини, які тривалий час одержують хіміопрепарати. Крім того, у частини таких хворих залишаються зниженими антиоксидантні властивості крові та загальне пригнічення системи АОЗ. Тому існуючий спосіб корекції порушень перекисних процесів організму потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу корекції порушень перекисних процесів організму шляхом додаткового введення фітотерапевтичних препаратів з чітко вираженою

антиоксидантною дією, зокрема густого екстракту кореня солодки.

Наша пропозиція щодо додаткового використання фітопрепаратів, зокрема густого екстракту кореня солодки, базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах, та потім підтвердженій в клініці закономірності, що введення хворим густого екстракту кореня солодки виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє підвищенню активності ферментів системи АОЗ і, таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення густого екстракту кореня солодки не має протипоказів та не обмежено суворими часовими рамками, тому тривалість введення в організм даного препарату може регулюватися в значних межах, залежно від досягнутого ефекту. Отже нами використаний відомий препарат густий екстракт кореня солодки за новим призначенням - як засіб для корекції порушень перекисних процесів організму, що стало можливим у зв'язку із вперше виявленою авторами заявки антиоксидантною дією вказаного фітопрепарату. При цьому, саме комбінація густого екстракту кореня солодки з пангаматом кальцію забезпечує максимальний антиоксидантний та водночас антигіпоксантийний ефект і покращує результати проведення корекції перекисних процесів організму. Крім того, авторами корисної моделі дослідним шляхом встановлені оптимальні дози та терміни вживання густого екстракту кореня солодки та пангамату кальцію як комбінованого антиоксидантного засобу з метою корекції порушень перекисних процесів організму. Раніше вказаний фітопрепарат та його комбінація з пангаматом кальцію з цією метою не використовувалися.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з наявністю порушень перекисних процесів організму, наприклад у зв'язку з дією іонізуючого опромінення, або хімічно небезпечних речовин, у тому числі пов'язаного з проведенням променевої терапії та хіміотерапії з приводу онкологічних захворювань, призначають комплексну харчову домішку, яка містить у своєму складі подрібненні зерна вівса (80-90мас. %) і плоди розторопші плямистої (10-20мас. %) по 20-30г 2-3 рази на день після вживання їжі протягом 2-3 місяців і при необхідності - більше, залежно від досягнутого ефекту, пангамат кальцію по 0,05г 2-3 рази на день протягом 30-40 днів поспіль та густий екстракт кореня солодки по 5-10мл 2-3 рази на добу усередину протягом 15-20 днів поспіль. В онкологічних хворих, яким тривалий час проводиться хіміотерапевтичне лікування, використання харчової домішки може здійснюватися весь термін хіміотерапії, а введення пангамату кальцію та густого екстракту кореня солодки - повторними курсами з інтервалами 1,5-2 місяці між ними. Об'єктивним критерієм ефективності заявленого способу є позитивна динаміка біохімічних показників у сироватці крові, а саме продуктів ПОЛ - МДА і ДК та підвищення активності ферментів системи АОЗ - КТ і СОД при вихідному зниженні даних показників.

При розробці корисної моделі було обстежено 120 хворих з порушеними перекисними процесами організму, а саме - підвищенням ПОЛ та зниженням активності ферментів системи АОЗ, з них 50

ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС та 70 - пацієнти з онкологічними захворюваннями, що підлягали проведенню променевої терапії та хіміо-терапії з приводу злоякісних пухлин різної локалізації (рак тіла та шийки матки, прямої кишки та інш.). Були створені 2 групи - перша (25 ліквідаторів та 35 онкохворих) та друга (також 25 ліквідаторів та 35 онкохворих), тобто по 60 осіб у кожній групі. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих та вираженням порушень перекисних процесів організму. Питома вага ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та онкологічних хворих в обох групах була однаковою.

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

Хворі першої групи отримували корекцію порушень перекисних процесів організму відповідно до заявленого способу, пацієнти другої групи - відповідно до відомого способу-прототипу. Нами була вивчена концентрація продуктів ПОЛ (МДА та ДК) і активність ферментів системи АОЗ до почат-

ку проведення корекції перекисних процесів та через 1-2 місяці після її початку. Отримані дані узагальнені в таблиці.

З таблиці видно, що до початку проведення корекції в обох групах був суттєво підвищений рівень МДА у сироватці крові - в 2,1 рази в першій групі ( $P<0,01$ ) та в 2,0 рази в другій групі ( $P<0,01$ ), що свідчило про значну активацію процесів ПОЛ. У той же час у обстежених хворих активність ферментів системи АОЗ була вірогідно знижена, а саме - КТ в 1,62 рази в першій групі ( $P<0,01$ ) та в 1,59 рази в другій групі ( $P<0,01$ ), СОД - в 1,98 рази в першій групі ( $P<0,01$ ) та в 2,06 рази в другій групі ( $P<0,05$ ). Це давало можливість заключити, що поряд з активацією ПОЛ, мало місце зниження активності системи АОЗ. Інтегральний показник Ф, що відображає співвідношення ПОЛ та АОЗ, тобто прооксидантних та антиоксидантних властивостей сироватки крові, в обох групах обстежених до початку проведення корекції був суттєво зниженим - у першій групі в 7,1 рази відносно норми ( $P<0,001$ ), у другій групі - в 7,5 рази відносно норми ( $P<0,001$ ).

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=60)	друга (n=60)	
МДА, мкмоль/л	3,1±0,3	6,6±0,3 **	6,4±0,3 **	>0,1
		3,2±0,2	4,9±0,2 **	<0,05
ДК, мкмоль/л	9,2±0,35	18,1±0,8 **	17,9±0,7 **	>0,1
		9,5±0,3	14,5±0,5 *	<0,05
КТ МО мг Нб	365±14	225±8 **	230±7 **	>0,1
		366±10	249±9 **	<0,05
СОДМО мг Нб	28,7±3,2	14,5±2,0 **	13,9±1,9 **	>0,1
		29,1±1,5	20,0±1,7 *	<0,05
Ф	3379±68	475±9 ***	450±8 ***	>0,05
		3331±47	678±11 ***	<0,001

Примітки: вірогідність різниці відносно норми \* - при  $P<0,05$ , \*\* - при  $P<0,01$ , \*\*\* - при  $P<0,001$ ; стовпчик Р - між показниками першої та другої груп; у чисельнику - показники до початку корекції, у знаменнику - через 2-3 місяці після її початку.

Таким чином, отримані дані свідчать про суттєві порушення з боку перекисних процесів організму в обстежених хворих, а саме підвищенні активності ПОЛ та пригніченні активності ферментів системи АОЗ.

При повторному вивченні вказаних показників через 2-3 місяці з моменту початку корекції було встановлено, що в першій 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 3,2±0,2 мкмоль/л;  $P>0,1$ ; ДК - до 9,5±0,3 мкмоль/л;  $P>0,1$ ), нормалізація активності ферментів системи АОЗ (підвищення активності КТ до 366±10 МО мг/Нб та СОД до 29,1±1,5 Мо мг/Нб;  $P>0,1$ ), підвищення до норми інтегрального показника Ф

(333U47 при нормі 3379±68;  $P>0,1$ ), що свідчить про відновлення балансу між ПОЛ та АОЗ (дивись таблицю).

У другій групі хворих, 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 1,58 рази вищим норми ( $P<0,01$ ) та в 1,53 рази вищим аналогічного показника у першій групі ( $P<0,01$ ); концентрація ДК - в 1,58 рази вища від норми та в 1,53 рази вища аналогічного показника у першій групі ( $P<0,05$ ).

Активність КТ у другій групі через 2-3 місяці з початку проведення корекції порушень перекисних процесів організму була в 1,47 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,46 рази нижче активності КТ у першій групі хворих ( $P < 0,05$ ). Активність СОД у другій групі обстежених була через 2-3 місяці з початку проведення корекції в середньому в 1,44 рази нижче за норму ( $P < 0,05$ ). Показник  $\Phi$ , що відображає співвідношення ПОЛ і АОЗ, через 2-3 місяці після завершення лікування в першій групі вже повністю нормалізувався. У другій групі обстежених відмічалось збереження суттєвого зниження показника  $\Phi$ , 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 прооксидантно-антиоксидантного співвідношення.

Наводимо конкретні клінічні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1.

Хвора В., 58 років, страждала на рак тіла матки, з приводу чого була проведена екстирпація матки з придатками та проводиться після цього комбінована променево- та хіміотерапія. При здійсненні лабораторного обстеження через 1 місяць з початку проведення комбінованої променевої та хіміотерапії встановлені такі показники: МДА - 6,9 мкмоль/л, ДК - 17,9 мкмоль/л, активність КТ - 219 МО мг/Нб, СОД - 15,0 МО мг/Нб,  $\Phi$  - 478, що свідчило про суттєву активацію у хворої 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 по 20г 2 рази на день після вживання їжі протягом 2 місяців, пангамат кальцію по 0,05г 2 рази на день протягом 30 днів поспіль та густий екстракт кореня солодки по 5мл 2 рази на добу усередину протягом 15 днів поспіль. Через 2 місяці при повторному вивченні вказаних біохімічних показників відмічено зниження концентрації МДА до 3,4 мкмоль/л, ДК - 10,1 мкмоль/л, підвищення активності КТ - 371 МО мг/Нб та СОД до 29,0 МО мг/Нб, коефіцієнту  $\Phi$  до 2957, що свідчить про зменшення ПОЛ та підвищення активності системи АОЗ.

Отже, отримані дані свідчать, що вживання комплексної харчової домішки протягом 2 місяців поспіль, пангамату кальцію по 0,05г 2 рази на день

протягом 30 днів поспіль та густого екстракту кореня солодки по 5мл 3 рази на добу протягом 15 днів поспіль забезпечує суттєве покращення біохімічних показників - зменшення ПОЛ та підвищення активності ферментів системи АОЗ, що свідчить про корекцію порушень перекисних процесів організму хворої А.

#### Приклад 2.

Хворий К., 50 років, ліквідатор наслідків аварії на ЧАЕС, страждає на вегетосудинну 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 7,0 мкмоль/л, ДК - до 18,7 мкмоль/л, зниження активності ферментів системи АОЗ - КТ до 219 МО мг/Нб та СОД - до 13,7 МО мг/Нб, коефіцієнта  $\Phi$  - до 450. У зв'язку з виявленими порушеннями перекисних процесів хворому була призначена корекція перекисних процесів відповідно до заявленого способу - комплексна харчова домішка профілактичної дії, що містить дрібнодисперсну фракцію вівса посівного та плоди розторопші плямистої по 30г 3 рази на день після вживання їжі протягом 3 місяців, пангамат кальцію по 0,05г 3 рази на день протягом 40 днів поспіль та густий екстракт кореня солодки по 10мл 3 рази на добу протягом 20 днів поспіль.

При повторному обстеженні через 3 місяці було встановлено, що під впливом заявленого способу корекції порушень перекисних процесів відмічена нормалізація вивчених біохімічних показників, а саме зниження концентрації МДА до 3,2 мкмоль/л, ДК - 9,3 мкмоль/л, підвищення активності КТ до 370 МО мг/Нб та СОД до 29,1 МО мг/Нб, коефіцієнту  $\Phi$  - до 3245. Отже, при використанні заявленого способу корекції порушень перекисних процесів організму, у хворого К. 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 опромінення низької інтенсивності, променевої та хіміотерапії при лікуванні з приводу онкологічних захворювань, а також підлягають дії хімічно шкідливих речовин з приводу своєї професійної шкідливості.

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