



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38884 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 33/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

1

2

(21) u200809785

(22) 28.07.2008

(24) 26.01.2009

(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

(72) ЗОЛОТАРЬОВА ТЕТЯНА АНАНІЇВНА, UA,
ПАВЛОВА ОЛЕНА СЕМЕНІВНА, UA, НАСІБУЛЛІН
БОРИС АБДУЛАЄВИЧ, UA, ОЛЕШКО ОЛЕКСІЙ
ЯКОВЛЕВИЧ, UA, РОДОМАКІН МИХАЙЛО В'ЯЧЕ-
СЛАВОВИЧ, UA(73) УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІН-
СТИТУТ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КУРОРТО-
ЛОГІЇ, UA(57) Спосіб корекції ендогенної інтоксикації шля-
хом внутрішнього введення антиоксидантної речови-
ни, який відрізняється тим, що як антиоксидантну
речовину застосовують водний розчин бішофіту у
розведенні 5г на 1000мл дистильованої води.

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії.

Ендогенну інтоксикацію (ЕІ) супроводжує основне захворювання і може виникнути в наслідок поєднання декількох чинників: посиленого утворення продуктів тканинного розпаду (пневмонія, абсцеси, перитоніт, флегмони, травми, ревматоїдний артрит, остеоартроз і ін.) з подальшою їх резорбцією; в результаті посилення процесів катаболізму і накопичення в організмі великої кількості продуктів обміну, при патологічних станах, що супроводжуються накопиченням надлишку вільних радикалів (шок, реперфузійний синдром і ін.); при хронічних захворюваннях (дерматити, остеоартроз, ревматоїдний артрит, травми і ін.), внаслідок чого формується синдром поліорганної недостатності.

Синдром ЕІ розвивається в умовах ослаблення функціональної активності систем дезинтоксикації організму.

Система детоксикації включає: печінку, в якій відбувається біотрансформація ксенобіотиків монооксигеназною системою (механізм детоксикації ендо- і екзо- токсинів однаковий); імунну систему (відторгнення білків організму із зміненою антигенною структурою, тобто відміна толерантності до власних тканин, фагоцитоз, кооперація фракції Т-лімфоцитів, реакція антиген-антитіл, утворення

ЦІК, які сприяють виведенню токсичних продуктів) і систему виділення, що включає нирки, кишечник, шкіру, альвеолярний апарат легенів.

Всі ці елементи детоксикаційної системи виконують функцію виведення з організму токсичних продуктів обміну речовин, ксенобіотиків і ін. і забезпечують збереження гомеостазу.

Існує ряд способів корекції (обмеження) ЕІ.

Відомий спосіб корекції ендотоксикоза [1], в основі якого лежить метод так званого «дискретного плазмозерезу». Від традиційного методу плазмозерезу він відрізняється тим, що окремо обробляються еритроцити і плазма. У хворого відбирається кров, виділяється еритроцитарна маса, що отримується після відділення з плазми формених елементів крові. Еритроцитарна маса відпрацьовується 200мл озонованого ізотонічного розчину хлориду натрію. Для озонування ізотонічного розчину хлориду використовується медичний генератор озону «Озон М-5» (модель Квазар). При цьому досягається зменшення ступені ЕІ з III до II-й згідно класифікації.

Разом з тим, цей спосіб має ряд істотних недоліків:

1) складність процедури, наявність спеціального приладу для озонування ізотонічного розчину;

2) велика вірогідність пошкодження мембран еритроцитів при проведенні процедури обробки клітин озонованим ізотонічним розчином хлориду натрію;

(13) U

(11) 38884

(19) UA

3) елімінація, разом з токсичними продуктами, білкових молекул і субстанцій, корисних для організму, зокрема фракцій альбуміну.

Відомий спосіб корекції ЕІ у хворих з важкою формою термічної травми [2] шляхом переливання перфторана із розрахунку 4мл/кг ваги хворого. Перфторан вводиться шляхом інфузії по встановленому венозному катетеру протягом 1,5 годин в умовах реаніматологічного моніторингу. При цьому (в порівнянні з контрольною групою - стандартна інфузійна протишокова терапія з включенням субстанцій антигипоксикантів реамбезін), досягається обмеження прояву ЕІ. Знижуються речовини низької та середньої молекулярної маси (РНСММ), показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і стимулюється загальна антиоксидантна активність (ЗАА) та ін. До недоліків способу належить складність виконання, обумовлена необхідністю тривалої процедури інфузії перфторана в умовах реанімації. Спосіб запропонований тільки для лікування хворих з важкими травмами.

Відомий спосіб корекції ЕІ на моделі ендотоксикоза (розлитого калового перитоніту) у щурів [3] відтвореного шляхом перфорування товстого кишечника голкою Дюфо в умовах лапаротомії, яку проводили при анестезії (1% розчину тиопентала натрію внутрішньом'язово в дозі 70мг/кг). Про розвиток ендогенного токсикозу судили по накопиченню вільнорадикальних реакцій на тлі зниження активності основних компонентів антиоксидантної системи.

Для корекції ЕІ використовували введення ацелізіну в дозі 43,5мг/кг і тиоріазоліну в дозі 67,9мг/кг внутрішньочеревно за 70 хвилин до початку моделювання ендотоксикозу. При цьому, при порівнянні з даними контрольної групи (застосування пентоксифіліну) спостерігається пригнічення процесів генерації вільних радикалів (зниження на 49%) і підвищення виживаності тварин в умовах тривалого патологічного стану.

Разом з тим, істотним недоліком цього методу є використання ацилізіну, основною діючою речовиною якого є ацетилсаліцилова кислота, застосування якої супроводжується побічними проявами (розвиток ерозивно-виразкового ураження ШКТ, шлунково-кишкових кровотеч, алергічні реакції, які часто виникають, тромбоцитопенія, гіпокоагуляція і ін.), що в значній мірі обмежує призначення даного медикаментозного засобу.

Найбільш близьким є спосіб корекції проявів ЕІ [4]. В основі даного способу лежить електрохімічне окислення крові розчином гідрохлориду натрію. З цією метою 0,06% розчин гідрохлориду натрію (ГХН), отриманий в апараті «ДЕО-01-МЕДЭК» з фізіологічного розчину, вводили хворим із запальними захворюваннями органів малого тазу в катетеризовану вену в об'ємі 400мл із швидкістю 50-70 крапель в хвилину, щодня при раціональній інфузійній і антибактеріальній терапії. Курс лікування складався з 3-5 інфузій.

Для оцінки ефективності терапії використовували такі критерії: визначення ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації), середньомолекулярні пептиди (СМП), загальну концентрацію альбуміну (ЗКА). При порівнянні динаміки показників ЕІ у хворих, що

отримували комплексну терапію з інфузією ГХН в порівнянні з хворими контрольної групи (базисна протизапальна і антибактеріальна терапія) встановлена тенденція до нормалізації показників, які досліджувалися, що свідчить про обмеження проявів ЕІ.

Крім того, запропонований спосіб складний для виконання. Для отримання розчину ГХН необхідне спеціальне устаткування, тривале внутрішнє введення, що вимагає постійного контролю і спостереження за швидкістю введення великого об'єму (розчину ГХН 400мл). Процедура займає багато часу, та трудоемка.

В основу корисної моделі поставлено завдання удосконалення способу корекції ЕІ шляхом внутрішнього введення розчину бішофіту, що дозволяє значно обмежити прояви ЕІ та спростити засоби її пригнічення.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі корекції ЕІ шляхом внутрішнього введення антиоксидантної речовини, згідно корисної моделі, як антиоксидантну речовину застосовують водний розчин бішофіту у розведенні 5г на 1000мг дистильованої води.

Сутність способу полягає в наступному. Відомо, що бішофіт є унікальним природним чинником, якій містить 90–95г/л $MgCl_2$, деяку кількість бромиду та інш. Значну лікувальну активність бішофіту пов'язують насамперед з біологічною активністю $MgCl_2$ яка дуже велика. Він забезпечує метаболічну дію значної кількості ферментів, підтримує належний рівень кисновідновлювальних процесів, синтез білка впливає на судинний гомеостаз, проникливість клітинних мембран, функцію ендотелію, тобто не значну кількість патологічних процесів, які супроводжують розвиток ЕІ [5].

Проведені іспити показали, що використання водного розчину бішофіту (5г бішофіту на 1000мл дистильованої води) на добу протягом 12 діб суттєво пригнічує стан ЕІ у щурів з різними моделями патологічних станів.

Спосіб корекції ЕІ здійснюється таким чином. Готують водний розчин Полтавського бішофіту із розрахунку 5г бішофіту на 1000мл дистильованої води та вводять внутрішньошлунково в дозі 1% від маси тіла тварини. Тобто щурам з масою 200г вводять кожен день по 2мл розчину бішофіту протягом 12 днів. Спосіб корекції ефективний в умовах його використання, як при профілактиці розвитку ЕІ, до відтворення патологічної моделі та при застосуванні курсу бішофіту на тлі уже відтвореної експериментальної патології.

Для оцінки стану ЕІ використовували такі загальноприйняті показники, як визначення лейкоцитарного індексу (ЛІІ), вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та активних процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Визначення ЦІК виконувалось за наступними методиками: ЛІІ по Кальф-Каліфу та С.Ф. Фомічу; ЦІК за методом Діжон; ПОЛ за методом Орехович В.Н.

Ефективність способу ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1.

Дослід виконується на трьох групах тварин, 12 щурів у кожній групі.

У тварин першої групи відтворюється модель іммобілізаційно-холодового стресу (ІХС). На 3-ю добу відтворення моделі визначають показники ЕІ. Як це наведено у таблиці 1 "Вплив внутрішнього прийому бішофіту на показники ЕІ у щурів з моделлю ІХС" у тварин з моделлю ІХС визначаються

зсуви показників, які свідчать про розвиток ЕІ. При порівнянні з контрольною групою (здорові щури), суттєво майже у 3 рази ($p < 0,001$) підвищується величина ЛІІ; вміст ЦІК у 1,5 рази ($p < 0,05$), та у 1,3 рази активність процесів ПОЛ ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Показники	Модель ІХС (контроль) n=12	p_1	Бішофіт з моделлю ІХС (дослід) n=12	p_2	Інтактні тварини n=12
	$M_1 \pm m_1$		$M_2 \pm m_2$		$M_3 \pm m_3$
ЛІІ, у.о.	$0,216 \pm 0,013$	$< 0,001$	$0,055 \pm 0,007$	$> 0,5$	$0,064 \pm 0,010$
ЦІК, мг/мл	$8,8 \pm 0,2$	$< 0,001$	$5,2 \pm 0,2$	$> 0,5$	$5,6 \pm 0,2$
ПОЛ (МДА), нмоль/(хв·мг)	$7,34 \pm 0,89$	$< 0,01$	$4,69 \pm 0,18$	$> 0,5$	$4,67 \pm 0,13$

p_1 - коефіцієнт вірогідності, розрахований між даними дослідів та контролю;

p_2 - коефіцієнт вірогідності розрахований між даними дослідів та даними інтактних тварин.

Друга група тварин (дослід) одержувала протягом 12 діб внутрішньошлункове введення розчину Полтавського бішофіту. Після його закінчення у цих тварин відтворювалася модель ІХС. Як це свідчить за даними наведеними у таблиці 1 в цих умовах значно обмежуються показники ЕІ. Так, величини ЛІІ знижуються до нормального рівня ($p > 0,5$), нормалізується вміст ЦІК та активність ПОЛ.

Приклад 2.

Дослід виконується на трьох групах тварин.

У тварин першої групи відтворюється модель ад'ювантного артриту (АА). АА відтворюється шляхом введення у суглоб задньої лапи щура 0,1мл повного ад'юванту Фрейнда (АФ). Розвиток АА у щурів супроводжується проявами ЕІ. На 12-ту добу моделювання (таблиця 2 "Вплив внутрішнього прийому бішофіту на показники ЕІ у щурів з моделлю АА") величина ЛІІ суттєво перевищує показника норми (більше ніж у 4 рази, $p < 0,001$), підвищення вмісту ЦІК та активність процесів ПОЛ, ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Показники	Модель АА (контроль) n=12	p_1	Бішофіт з моделлю АА (дослід) n=12	p_2	Інтактні тварини n=12
	$M_1 \pm m_1$		$M_2 \pm m_2$		$M_3 \pm m_3$
ЛІІ, у.о.	$0,255 \pm 0,009$	$< 0,001$	$0,022 \pm 0,003$	$< 0,001$	$0,064 \pm 0,010$
ЦІК, мг/мл	$6,6 \pm 0,3$	$> 0,05$	$5,95 \pm 0,15$	$> 0,5$	$5,6 \pm 0,2$
ПОЛ (МДА), нмоль/(хв·мг)	$16,2 \pm 2,3$	$> 0,05$	$11,6 \pm 0,67$	$< 0,001$	$4,67 \pm 0,13$

На другій групі тварин також відтворювалася модель АА та на слідуючу добу після введення АФ призначався курс внутрішньошлункового введення розчину бішофіту. Як це наведено у таблиці 2, у цих щурів у порівнянні з групою тварин, які не одержували природний чинник (контроль), знижувалась до нормального рівня величина ЛІІ, вмісту ЦІК. Активність ПОЛ знижувалася суттєво, але залишилась значно вище ($p < 0,01$) рівня нормальних тварин.

Таким чином, спосіб корисної моделі корекції ЕІ є ефективним лікувально-профілактичним засобом, який на відміну від запропонованих існуючих методів корекції відрізняється застосуванням речовини природного чинника - бішофіту, не травматичного (не пошкоджує клітини крові). Не має побічних ушкоджень, його застосування не сприяє відділенню із організму корисних білкових речовин крові, що обов'язково супроводжує застосування ефективних методів корекції ЕІ.

Джерела інформації:

1. Заявка на винахід №2001114865 від 30.05.2001р. РФ «Способ коррекции эндотоксикоза» /Векслер Н.Ю., Бояринов Г.А. Нижегородская мед. ак., МПТУ, объединение ГКБ №40 Нижний Новгород.

2. Филиппова О.В. Влияние перфторана на динамику эндогенной интоксикации у пострадавших с тяжелой термической травмой //Анестезиология и реаниматология. -2007. -№3. -С.55-57.

3. Савченкова Л.В., Бадинов А.В. Оценка антирадикальной активности ацелизина в комбинации с тиотриазолином на модели эндогенной интоксикации //Современные проблемы токсикологии. -2005. -№2, -С.73-76.

4. Матвеев С.Б., Тихомирова Н.И., Шахова О.Б., Клычкова Е.В., Давыдов Б.В. Интегральная оценка эндогенной интоксикации и ее коррекция гипохлоритом натрия при воспалительных заболеваниях органов малого таза //Клин, лабор. диагностика. -2006. -№7. -С.11-13.

5. Чекман І.С, Белінтов І.Ф., Горчєнова Н.А., Кучєренко Н.І. та інш. Максінєвісті препарати: фармакологічні властивості, застосування. Запо-

ріжжя-Київ, вид-во ЗДМІ; Запоріжський державний медінститут, 2007. -124с.