



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88598** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 35/66 (2006.01)
A61P 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 11476	(72) Винахідник(и): Висеканцев Ігор Павлович (UA), Бабінець Ольга Михайлівна (UA), Марценюк Валентина Пилипівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.09.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2014	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Переяславська, 23, м. Харків, 61015 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2014, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування кишкових інфекцій передбачає одночасне використання антимікробного препарату і пробіотичного препарату мікробних клітин. Зазначені препарати використовують сумісно іммобілізованими в одному гелевому носії.

UA 88598 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до інфектології, і може бути використана в комплексному лікуванні кишкових інфекцій.

Комплексне лікування кишкових інфекцій включає терапію антимікробними препаратами, більшість з яких вводять протягом 5-7 діб, 2-4 рази на добу [1, 2]. Однак під час терапії антимікробними препаратами часто виникають такі ускладнення, як дисбіоз кишечника і антибіотик-асоційована діарея. Для профілактики або лікування цих ускладнень після закінчення курсу антимікробної терапії застосовують пробіотичні препарати протягом 3-4 тижнів [1].

Відомий спосіб лікування гострої діареї у дітей без антимікробного препарату з використанням транзитного пробіотику *Saccharomyces boulardii* [3].

Недоліком цього способу є те, що при тяжкому перебігу кишкової інфекції таке лікування не дає вираженого терапевтичного ефекту.

Відомий спосіб лікування інфекції дисбіозу кишечника, відповідно до якого використовують пробіотичний препарат клітин *Saccharomyces boulardii*, іммобілізованих в гелевих носіях [4].

Такий спосіб також не дає вираженого терапевтичного ефекту при тяжкому перебігу кишкової інфекції.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб лікування кишкових інфекцій, який передбачає одночасне використання антимікробного препарату і пробіотичного препарату клітин *Saccharomyces boulardii*, резистентного до антибактеріальних антибіотиків, які вводять у вигляді окремих препаратів [5].

Недоліком цього способу є тривалі терміни вилучення збудника із організму і відновлення кишкової мікрофлори.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити відомий спосіб лікування кишкових інфекцій таким чином, щоб забезпечити можливість скоротити терміни вилучення збудника із організму і відновлення кишкової мікрофлори.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування кишкових інфекцій, який передбачає одночасне використання антимікробного препарату і пробіотичного препарату мікробних клітин, згідно з корисною моделлю, зазначені препарати використовують сумісно іммобілізованими в одному гелевому носії.

Використання антимікробного препарату і препарату клітин мікроорганізмів-пробіотиків, сумісно іммобілізованих в одному гелевому носії, дає можливість скоротити терміни вилучення збудника із організму і відновлення кишкової мікрофлори на 2-3 доби і 4-5 діб, відповідно.

Спосіб здійснюють таким чином.

Для комплексної терапії кишкових інфекцій антимікробний препарат та пробіотичний препарат мікробних клітин вносять в гель із розрахунку: одна терапевтична середньодобова доза в 1 мл гелевого носія. Отриману суміш гранулюють, після чого препарат готовий до використання.

Спосіб пояснюється прикладом.

Дослідження проводили на безпородних білих щурах масою 180-200 г. Експериментальну інфекцію бактеріями *Klebsiella pneumoniae* проводили після імуносупресії гідрокортизону ацетатом [6]. В експериментах використовували клінічний штам *K. pneumoniae*. Було проведено 2 серії дослідів. В кожній серії було сформовано по 6 груп тварин. Кожна група нараховувала 15 щурів. Середньодобові дози пробіотичних і антимікробних препаратів розраховували відповідно масі тварин: *S.boulardii*- $1,6 \cdot 10^5$ КОЕ, *L.acidophilus*- $2,5 \cdot 10^5$ КОЕ, ципрофлоксацин - 14 мг, ампіокс - 20 мг. Тваринам вводили всі препарати через оральний зонд. В першій серії експериментів застосовували пробіотичний препарат клітин *S.boulardii* і антимікробний препарат ципрофлоксацин, іммобілізовані в гранулах гелів альгілату натрію або карагінану. В другій серії дослідів застосовували пробіотичний препарат клітин *L.acidophilus* і антимікробний препарат ампіокс, також іммобілізовані в гранулах гелів альгілату натрію або карагінану. Тварин контрольних груп із експериментальною інфекцією не лікували. В групах 1 проводили лікування лише антимікробними препаратами відповідно до схем введення, приведеним в анотаціях на препарати. В групах 2 лікування проводили неіммобілізованими антимікробними і пробіотичними препаратами. В групах 3 лікування проводили пробіотичним препаратом клітин *S.boulardii*, іммобілізованим в гелі альгілату натрію, або пробіотичним препаратом клітин *L.acidophilus*, іммобілізованим в гелі карагінану. В групах 4 лікування проводили антимікробними і пробіотичними препаратами, іммобілізованими в гелі альгілату натрію. В групах 5 лікування проводили антимікробними і пробіотичними препаратами, іммобілізованими в гелі карагінану. Іммобілізовані препарати вводили один раз на добу. Результати наведені в таблицях 1 і 2.

З Таблиці 1 видно, що в першій серії дослідів при експериментальній клебсієльозній інфекції без лікування антимікробними і пробіотичними препаратами загинули усі інфіковані тварини

(контрольна група). В дослідній групі 3, в якій лікування проводили іммобілізованим в гелі альгілату натрію пробіотичним препаратом *S.bouardii*, із 15 тварин загинуло 6. В дослідних групах 1, 2, 4, 5, де лікування проводили антимікробним препаратом цiproфлораксацином без пробіотичного препарату (група 1), антимікробним препаратом цiproфлораксацином і пробіотичним препаратом *S.bouardii* у вигляді окремих препаратів (група 2), та антимікробним препаратом цiproфлораксацином і пробіотичним препаратом *S.bouardii*, іммобілізованими в гранулах гелю альгілату натрію (група 4) або карагінану (група 5) усі інфіковані тварини вижили. Найбільш короткий термін вилучення збудника із організму тварин був в дослідних групах 4, 5 (відповідно, 4,0 і 4,3 доби). В групі 2 термін вилучення збудника становив 7,1 доби, в групі 1-8,3 доби, в групі 3-10,6 доби.

Такою ж була і динаміка відновлення кишкової мікрофлори. В групах 4, 5 кишкова мікрофлора відновилася відповідно через 14,5 і 14,2 доби, в інших групах - достовірно пізніше.

В Таблиці 2 наведені результати, які були отримані в другій серії експериментів, де для терапії експериментальної інфекції використовували антимікробний препарат ампіокс і пробіотичний препарат *L. acidophilus*.

В контрольній групі, без лікування, загинули усі інфіковані тварини. В дослідній групі 3, в якій лікування проводили іммобілізованим в гелі карагінану пробіотичним препаратом *L. acidophilus*, із 15 тварин загинули 8. В дослідних групах 1, 2, 4, 5, де лікування проводили антимікробним препаратом ампіоксом без пробіотичного препарату (група 1), антимікробним препаратом ампіоксом і пробіотичним препаратом *L. acidophilus* у вигляді окремих препаратів (група 2), та антимікробним препаратом ампіоксом і пробіотичним препаратом *S.bouardii*, іммобілізованими в гелі альгілату натрію (група 4) або карагінану (група 5), усі інфіковані тварини вижили. Найбільш короткий термін вилучення збудника із організму тварин був в дослідних групах 4,5 (відповідно, 4,6 і 5,0 діб). В групі 2 термін вилучення збудника становив 7,0 діб, в групі 1-9,0 діб, в групі 3-12,0 діб.

Таким чином було показано, що лікування експериментальної кишкової інфекції у щурів одночасним введенням антимікробних препаратів (цiproфлораксацину або ампіоксу) і мікроорганізмів-пробіотиків (*S. bouardii* або *L. acidophilus*), іммобілізованих в одному гелевому носії (гель альгілату натрію або гель карагінану) забезпечує достовірне скорочення термінів вилучення збудника (*K. pneumoniae*) та відновлення кишкової мікрофлори.

Таблиця 1

Результати лікування щурів з експериментальною
клебсієльозною інфекцією цiproфлораксацином і *S. bouardii*

Групи експериментальних тварин, n=15		Термін вилучення <i>K. pneumoniae</i> із кишечнику, доби, $\bar{X} \pm Sx$	Термін відновлення кишкової мікрофлори, доби, $\bar{X} \pm Sx$	Летальність, кількість тварин, $\bar{X} \pm Sx$
Контроль (експериментальна інфекція)		0	0	15
Група 1 (лікування цiproфлораксацином)		8,3 ± 0,9	24,0 ± 2,0	0
Група 2 (лікування цiproфлораксацином + <i>S.bouardii</i>)		7,1 ± 1,5	20,0 ± 1,0	0
Група 3 (лікування <i>S. bouardii</i> , іммобілізованими в гелі альгілату натрію)		10,6 ± 0,5	16,0 ± 1,0	6
Лікування заявленим способом	Група 4 (<i>S.bouardii</i> + цiproфлораксацин в гранулах альгілату натрію)	4,0 ± 0,3	14,5 ± 1,2	0
	Група 5 (<i>S. bouardii</i> + цiproфлораксацин в гранулах карагінану)	4,3 ± 0,8	14,2 ± 2,0	0

Таблиця 2

Результати лікування щурів з експериментальною
клебсієльозною інфекцією ампіоксом і *L.acidophilus*

Групи експериментальних тварин, n=15		Термін вилучення <i>K. pneumoniae</i> із кишечнику, доби, $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Термін відновлення кишкової мікрофлори, доби, $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Летальність, кількість тварин, $\bar{X} \pm S\bar{x}$
Контроль (експериментальна інфекція)		0	0	15
Група 1 (лікування ампіоксом)		9,0±0,3	25,2±1,1	0
Група 2 (лікування ампіоксом + <i>L.acidophilus</i>)		7,0±0,8	19,0±1,3	0
Група 3 (лікування <i>L.acidophilus</i> , імобілізованими в гелі карагану)		12,0±1,5	18,5±1,4	8
Лікування заявленим способом	Дослідна група 4 (<i>L.acidophilus</i> + ампіокс в гранулах альгілату натрію)	4,6±0,5	15,0±1,4	0
	Група 5 (<i>L. acidophilus</i> + ампіокс в гранулах карагану)	5,0±0,5	15,2±1,2	0
Примітки: \bar{X} - середнє арифметичне; $S\bar{x}$ - середнє квадратичне відхилення.				

Джерела інформації:

1. Дисбіоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. - 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. - СПб.: ИнформМед, 2009. - С. 87-105; 246-270.
2. Протокол лікування гострих кишкових інфекцій у дітей (Затверджено наказом МОЗ України 10.12.07 № 803).
3. Billoo A.G., Memon M.A., Khaskheli S.A., Murtaza G., Iqbal K., Saeed Shekhani M, Siddiqi A.Q. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea // World J Gastroenterol.-2006. - Vol. 12, Issue 28. - P. 4557-4560.
4. Патент України № 76130, МПК А61Р 1/00. Спосіб корекції дисбіозу кишечника / Висеканцев І.П., Бабінець О.М., Марценюк В.П.: заявл. 05.06.2012; опубл. 25.12.2012. Бюл. № 24.
5. Klein S. M., Elmer G. W., McFarland L. V. et al Recovery and elimination of the biotherapeutic agent, *Saccharomyces boulardii*, in healthy human volunteers //Pharm. Res. - 1993.-Vol. 10.- P. 1615-1619.
6. Патент РФ № 2279721, МПК G09В 23/28. Способ моделирования кишечной инфекции у мелких лабораторных животных /Васильева О. В. Путалова И. Н. и др.: заявл.09.01.2004; опубл. 10.07.2006. Бюл. №19.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування кишкових інфекцій, що передбачає одночасне використання антимікробного препарату і пробіотичного препарату мікробних клітин, який **відрізняється** тим, що зазначені препарати використовують сумісно імобілізованими в одному гелевому носії.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601