



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79479** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61B 5/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 11835</b>	(72) Винахідник(и): <b>Золотарьова Тетяна Ананіївна (UA), Павлова Олена Семенівна (UA), Бахолдіна Олена Іванівна (UA), Олешко Олексій Яковлевич (UA), Родомакін Михайло В'ячеславович (UA), Алексієнко Наталія Олексіївна (UA), Гуща Сергій Генадійович (UA), Ярошенко Наталя Олександрівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>15.10.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2013</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2013, Бюл.№ 8</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ТА КУРОРТОЛОГІЇ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ", пров. Лермонтовський, 6, м. Одеса, 65014 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ СТРЕС-ІНДУКОВАНОЇ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

### (57) Реферат:

Спосіб корекції стрес-індукованої ендогенної інтоксикації шляхом застосування бальнеотерапії. Протягом 15 діб здійснюють вільний питний прийом слабомінералізованої мінеральної води "Березівська".

UA 79479 U



Корисна модель належить до експериментальної медицини і стосується створення способу профілактики стрес-індукованої ендогенної інтоксикації (EI).

EI - це неспецифічний універсальний синдром, який супроводжує практично всі гострі та хронічні захворювання і значно погіршує їх перебіг. Синдром ендогенної інтоксикації розвивається внаслідок порушення обміну речовин і накопичення в організмі проміжних і кінцевих продуктів метаболізму та появи токсичних речовин на фоні зниження функціональної активності природних систем ендогенної детоксикації (метаболічна функція печінки, вивідна функція нирок, ключові ланки імунної системи тощо). Формування прояв EI в умовах хронічного стресу (ХС) є наслідком недосконалості механізмів адаптації організму до дії стресових факторів, накопиченням продуктів незавершеного метаболізму, а також переваженням процесів катаболізму.

Встановлено, що в умовах моделі емоційно-імобілізаційного хронічного стресу (EIXC), який відтворюється шляхом утримання щурів у камерах по 3 години на добу протягом 30 днів із використанням допоміжних стресогенних факторів визначають ознаки EI. Наявність EI підтверджено підвищенням рівня молекул середньої маси ( $MCM_{254}$  та  $MCM_{280}$ ), величини лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), суттєвим підвищенням вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Виявлено також активацію продуктів вільного радикального окиснення ПОЛ - одного з головних патогенетичних механізмів розвитку EI, накопичення токсичних продуктів метаболізму (сечовина, креатинін, білірубін тощо). Ці процеси розгортаються на тлі обмеження функціональної активності природних систем ендогенної детоксикації - зниження активності АОС (каталаза та СОД), обмеження функціональної активності ключових клітинних та гуморальних ланок імунної системи, вивідної функції нирок (зниження добового діурезу та виведення креатиніну та сечовини за добу) тощо.

Отримані дані були використані для створення способу профілактики прояв EI в умовах ХС.

Слід підкреслити, що існуючі методи лікування ендотоксикозу, такі як інтракорпоральні (дезінтоксикаційна терапія) та екстракорпоральні (еферентна детоксикація), розроблені переважно для хворих з таким тяжкими хворобами як опіки, травми, септичні стани тощо, на підставі застосування медикаментозних чинників. У той же час, практично відсутні патогенетично обґрунтовані методи профілактики побічних проявів ХС.

Так, існує засіб корекції EI у потерпілих з тяжкою термічною травмою [1]. З метою елімінації токсинів, які накопичуються в крові хворих, використовують комплексу інфузійну терапію (застосування субстратних антигіпоксантив - ресмберіт 1,5 % - 800 мл на добу) та перфторуглеродну емульсію (перфторан) у дозі 4,0 мл/кг маси тіла потерпілого.

Призначення комплексної терапії у хворих, які одержували перфторан, у порівнянні з даними контрольної групи (інфузійна терапія без перфторану), викликало суттєве зниження вмісту речовини низькомолекулярної та середьомолекулярної маси (PHCMM) на еритроцитах та у плазмі крові, яке спостерігалось вже на першу добу лікування, тоді як у групі контролю рівень MCM залишався підвищеним протягом 15 діб. Аналогічна різниця спостерігалась у динаміці інших маркерів EI. Суттєве зменшення вмісту олігопептидів, рівень яких нормалізувався на еритроцитах у хворих основної групи на 15 добу лікування, у хворих контрольної групи залишався підвищеним ( $p < 0,001$ ) ( $0,26 \pm 0,02$  - основна група,  $0,67 \pm 0,10$  - контрольна група і  $0,27 \pm 0,03$  - норма). Аналіз динаміки ЛІІ в обох групах виявив зниження цього показника у хворих основної групи на 2-у добу, а у хворих контрольної групи - на 4-у добу.

На підставі одержаних даних автор робить висновок, що включення перфторану супроводжується суттєвим зниженням рівня EI.

Але, слід підкреслити, що цей спосіб розроблено для хворих в гострому періоді захворювання та здійснюється на підставі застосування цілої низки медикаментозних препаратів, які можуть мати тяжкий побічний ефект, для організму хворих із наслідками тяжкої опікової травми, і не може бути рекомендовано для хворих з іншими патологічними процесами, при яких прояви EI визначаються в меншій мірі. Це також відноситься до проблеми профілактики EI як побічного прояву хронічного стресу.

Як наведено в наших дослідженнях, у щурів в умовах моделі EIXC рівень  $MCM_{280}$  підвищується на 28 %, що являється показником початкової стадії формування EI, що обумовлює доцільність використання чинників з більш м'якою дією та відсутністю побічних проявів. Це в повній мірі відноситься до застосування природних чинників, для яких характерна помірна нормалізуюча дія на процеси метаболізму та стимулюючий вплив на функціональний стан систем ендогенної детоксикації.

Після завершення курсу внутрішнього прийому бішофіту у щурів відтворювали модель імобілізаційно-холодового стресу (IXC) [2]. У щурів, які одержували профілактичний курс внутрішнього прийому бішофіту, у порівнянні із щурами контрольної групи (щури з моделлю IXC,

які не одержували природний фактор) встановлена нормалізація величини одного з основних маркерів EI - ЛІІ, середні показники якого значно підвищені у щурів, які не одержували бішофіт ( $(0,213 \pm 0,013)$  ум. од. - контроль та  $(0,055 \pm 0,007)$  ум. од. дослід). У щурів, які одержували профілактичний курс бішофіту, величина ЛІІ не відрізняється від інтактних щурів ( $p > 0,5$ ). Також внутрішній прийом бішофіту сприяє обмеженню (нормалізації) таких маркерів EI, як вміст ЦІК та активність ПОЛ.

Таким чином, як це доведено даними авторів розробки, внутрішній прийом бішофіту у розведенні 5 г на 1000 мл дистильованої води проявляє антитоксичну активність та попереджає розвиток прояв EI у щурів із ІХС.

Поряд з цим, цей метод має ряд недоліків, що обмежують використання внутрішнього прийому бішофіту як універсального засобу профілактики проявів EI.

1. Спосіб розроблений для профілактики прояв EI в умовах гострого стресу (моделі ІХС) і не може бути рекомендовано для застосовуватися у щурів із хронічним процесом.

2. Ефективність засобу доведена на підставі окремих показників EI; для визначення ефективності не досліджувалися основні маркери EI -  $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$ .

Найбільш близьким є спосіб корекції проявів ендогенної інтоксикації [3], який передбачає застосування дезінтоксикаційної терапії на підставі використання інфузії медикаментозних препаратів (реосарбілакт, сорбілакт, ксилат) та питних мінеральних вод (МВ) різних бальнеологічних груп як ентерсорбентів.

Засіб рекомендований для вживання у реабілітаційних відділеннях санаторно-курортних засобів для хворих із кардіологічною патологією, гематологічних хворих, ендокринної патології, гострим порушенням мозкового кровообігу, посттравматичних патологій тощо.

Автори відмічають, що даний засіб поєднаної дезінтоксикаційної терапії сприяє уникненню проявів інтоксикації, покращує мікроциркуляцію, збільшує діурез, покращує функцію печінки та нирок.

Але слід підкреслити, що цей засіб має ряд суттєвих недоліків:

1. Засіб рекомендований для застосування у широкого кола хворих з різноманітними патологічними станами, кожний із котрих характеризуються різним рівнем прояв EI, що потребує диференційований підхід до методу детоксикації, які призначаються.

2. Ефективність засобу не підтверджена дослідженнями таких інтегральних показників ендогенної інтоксикації як визначення ЛПІ, МСМ, ЦІК тощо.

3. Засіб призначений для застосування на етапі санаторно-курортної реабілітації і не може бути використаний для профілактики стрес-індукованої інтоксикації в умовах хронічного стресу.

4. Автори вважають, що в умовах застосування засобу має місце активація систем ендогенної детоксикації, але це не підтверджується конкретними даними досліджень.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу корекції прояв EI у щурів із ХС шляхом внутрішнього введення слабомінералізованої МВ з підвищеним вмістом кременію та органічних речовин, що дозволяє значно обмежити прояви EI та посилити методи її профілактики при ХС.

Поставлена задача вирішується тим у способі корекції стрес-індукованої EI шляхом використання бальнеотерапії, згідно з корисною моделлю, здійснюють вільний питний прийом мінеральної води "Березівська" протягом 15 діб.

Суть способу полягає в наступному.

Відтворюють модель ЕІХС у щурів шляхом утримання тварин в окремих клітинах, що обмежують їх рух, протягом 3-х годин щодня протягом 30 діб. Починаючи з 15 доби експерименту, щурам вводили МВ "Березівська" за допомогою зонду в об'ємі 1 % від маси тіла тварин до кінця відтворення моделі, тобто протягом 15 діб. Спосіб корекції ефективний в умовах курсу МВ на тлі відтворення експериментальної патології.

Для оцінки прояв EI використовували загальноприйняті показники для її верифікації - визначення лейкоцитарного індексу (ЛІІ), вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), молекул середньої маси  $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$  та процесів перекисного окиснення ліпідів ПОЛ.

Для оцінки стану систем ендогенної детоксикації визначали активність СОД та каталази, вивідну функцію нирок (добовий діурез, виведення сечовини та креатиніну за добу) досліджували ключову ланку системи ендогенної детоксикації - фагоцитарну активність лейкоцитів периферійної крові (кількість активних фагоцитів, ФІ, та НСТ-тест).

Проведені експерименти показали, що використання МВ "Березівська" в обсязі 1 % від маси тіла тварин із ЕІХС на добу протягом 15 діб суттєво зменшує прояви EI у щурів з ЕІХС. Водночас спостерігається стимулювання систем ендогенної детоксикації (антиоксидантної, вивідної функції нирок, окремих показників імунної системи). Вода вводилась шляхом застосування зонду.

Ефективність способу ілюструється наступним прикладом.

Дослід виконувався на трьох групах тварин, 12 тварин у кожній групі.

Першу групу складали інтактні тварини (контроль) (у яких визначали біохімічні, імунологічні та фізіологічні показники, що характеризують ознаки ЕІ та стан систем відповідальних за детоксикаційні процеси в організмі).

У тварин другої групи відтворювали модель ЕІХС. На 30 добу відтворення моделі визначали показники ЕІ та показники, що характеризують стан систем ендогенної детоксикації. У тварин третьої групи відтворювалась модель ЕІХС і, починаючи із 15-ої доби моделювання, призначалась МВ "Березівська". Як наведено у табл. 1 "Вплив внутрішнього прийому МВ "Березівська" на показники ЕІ у щурів з моделлю ЕІХС", у тварин з моделлю ЕІХС визначаються зсуви показників, які свідчать про розвиток ЕІ. У порівнянні з інтактними щурами суттєво майже у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) підвищується величина ЛІІ; рівень ПОЛ у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ); МСМ<sub>254</sub> у 1,7 та МСМ<sub>280</sub> у 1,3 рази ( $p < 0,05$ ); вміст ЦІК у 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). У таблиці 1 наведено внутрішньошлункове введення МВ "Березівська", що сприяє обмеженню прояв ЕІ та про що свідчить нормалізація рівня МСМ<sub>254</sub>, МСМ<sub>280</sub>, величини ЛІІ, рівню ЦІК. Встановлено зниження величини показника ПОЛ, але все ж його рівень залишається вище даних інтактних тварин. Таким чином, курс МВ "Березівська" обмежує прояви ЕІ, що супроводжується відновленням функціональної активності систем природної детоксикації.

Таблиця 1

Показники	Інтактні	Стрес 30-та доба		Стрес + зонд Березівська		
	(M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub> )	(M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub> )	p <sub>1</sub>	(M <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub> )	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
МСМ <sub>254</sub> , у. од.	0,34±0,02	0,59±0,02	<0,05 ↑	0,30±0,01	>0,1	<0,05 ↓
МСМ <sub>280</sub> , у. од.	0,22±0,01	0,28±0,02	<0,05 ↑	0,21±0,01	>0,1	<0,05 ↓
ЛІІ, у. од.	0,08±0,01	0,14±0,01	<0,05 ↑	0,078±0,005	>0,5	<0,05 ↓
ЦІК, мг/мл	5,7±0,2	6,62±0,16	<0,05 ↑	5,24±0,22	>0,5	<0,05 ↓
ПОЛ (МДА), нмоль/(хв. · м)	5,94±0,21	8,54±0,32	<0,05 ↑	7,11±0,26	<0,05 ↑	<0,05 ↓

Поряд з обмеженням прояв стрес-індукованої ЕІ у щурів, які одержували курс МВ, спостерігається відновлення стану систем ендогенної детоксикації, функції яких обмежені у щурів з ЕІХС.

Як наведено у табл. 2 "Вплив внутрішнього прийому МВ "Березівська" на показники систем детоксикації у щурів з моделлю ЕІСС", зменшується кількість активних фагоцитів, їх поглинальна та метаболічна функції (НСТ-тест). Після завершення курсу прийому МВ "Березівська" спостерігалась нормалізація кількості активних фагоцитів, величина ФІ, спонтанного НСТ-тесту.

В умовах введення щурам з ЕІХС МВ відновлюється знижена у щурів вивідна функція нирок, як це наведено у табл. 3 "Вплив внутрішнього прийому МВ "Березівська" на вивідну функцію нирок у щурів з моделлю ЕІСС".

Таблиця 2

Показники	Інтактні	Стрес 30-та доба		Стрес+зонд Березівська		
	(M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub> )	(M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub> )	p <sub>1</sub>	(M <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub> )	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Фагоцитоз, кількість активних фагоцитів, %	39,3±0,5	37,2±0,4	<0,05 ↓	39,07±0,4	>0,5	<0,05 ↑
ФІ, у.од.	2,10±0,04	1,90±0,04	<0,05 ↓	2,00±0,04	>0,1	>0,1
НСТ-тест, мг/мл						
Спонтанний	0,039±0,001	0,030±0,001	<0,05	0,040±0,001	>0,5	<0,001
Стимул-й	0,090±0,002	0,063±0,001	<0,001	0,083±0,001	<0,05	<0,001
АОС (СОД), %	46,4±1,08	40,16±1,22	<0,05 ↓	44,19±1,18	>0,2	<0,05 ↑

У тварин з моделлю ЕІХС, які одержували курс МВ, значно зростає добовий діурез ( $p > 0,5$ ), виведення сечовини ( $p > 0,5$ ) та креатиніну ( $p > 0,5$ ).

Таблиця 3

Показники	Інтактні	Стрес 30-та		Стрес+зонд Березівська		
	(M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub> )	(M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub> )	p <sub>1</sub>	(M <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub> )	p <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>
Добовий діурез, мл/см <sup>2</sup>	1,28±0,07	1,13±0,001	<0,01	1,30±0,006	>0,5	<0,01
Виведення сечовини за добу, ммоль	0,76±0,03	0,68±0,005	<0,01	0,78±0,004	>0,5	<0,01
Виведення креатиніну за добу, ммоль	0,008±0,001	0,006±0,005	<0,01	0,008±0,001	>0,5	<0,01

Таким чином, корисна модель корекції стрес-індукованої ЕІ є ефективним профілактичним заходом, застосування якого значно обмежує прояви ЕІ в умовах хронічного стресу за рахунок стимуляції систем ендогенної детоксикації.

Спосіб, на відміну від існуючих, відрізняється тим, що використовується МВ "Березівська", яка містить кремнієві сполуки, а також органічні, біологічно активні речовини.

Ефективність засобу доведена на підставі визначення комплексу основних маркерів ЕІ (ЛПІ, ЦИК, МСМ, ПОЛ), а також дослідження функціонального стану систем ендогенної детоксикації (вивідна функція нирок, АОС, імунологічні показники).

Спосіб не має побічних ушкоджень, його застосування не сприяє виділенню з організму корисних речовин, що спостерігаються при інших методах профілактики ЕІ.

Джерела інформації:

1. Филиппова О.В. Использование перфторана при коррекции эндогенной интоксикации у пострадавших с тяжелой термической травмой: Диссер. канд.мед.наук: 14.00.27, 14.00.15 // Санкт-Петербург, МАПО, 2008.

2. Защитное действие органических веществ воды "Нафтуса" на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе / И.Л. Попович, С.В. Ивасивка. А.П. Ясевич [и др.] // Физиологический журнал.-1990. - Т. 36, № 4. - С. 68-76.

3. Можливості поєднаної детоксикаційної терапії хронічних хворих в умовах бальнеологічних курортів / Лемко І.С., Гайсак М.О., Попович Є.В. / www.uf.ua/lib/340-прототип.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції стрес-індукованої ендогенної інтоксикації, що здійснюють шляхом застосування бальнеотерапії, який **відрізняється** тим, що протягом 15 діб здійснюють вільний питний прийом слабомінералізованої мінеральної води "Березівська".

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

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