



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84302** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 36/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 06444</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Терьошина Ірина Федорівна (UA),</b> <b>Казакова Светлана Євгенівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>24.05.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.10.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Терьошина Ірина Федорівна,</b> кв. Шевченка, 27, кв. 32, м. Луганськ, 91033 (UA), <b>Казакова Светлана Євгенівна,</b> вул. Оборонна, 16, кв. 4, м. Луганськ, 91031 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2013, Бюл.№ 19</b>	

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД**

**(57) Реферат:**

Спосіб корекції імунного статусу у хворих на рекурентний депресивний розлад включає введення імуноактивних препаратів. Як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.

**UA 84302 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до психіатрії та клінічної імунології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі збільшенням частоти захворюваності на рекурентні депресивні розлади (РДР), тривалістю строку непрацездатності та високими показниками смертності внаслідок високого ризику суїцидальної поведінки. Відомо, що у генезі і прогресуванні хвороб психічної сфери, в тому числі рецидивуванні даного захворювання, вельми важливу роль відіграють зрушення з боку імунологічних показників, що потребує відповідної корекції.

Існує спосіб корекції імунного статусу у хворих на РДР шляхом призначення таким пацієнтам сучасного імуноактивного препарату поліоксидонію з урахуванням його позитивного впливу на імунний статус хворих (Фролов В.М. Клиническая иммунология заболеваний психиатрической сферы / В.М. Фролов, И.И. Кутько, Г.С. Рачкаускас. - Харьков; Луганск: Элтон, 2005.-620 с.).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому вибраний як найближчий аналог.

До недоліків найближчого аналога належить те, що у частини хворих, особливо при наявності тривалого тяжкого епізоду РДР, зберігаються порушення імунологічного гомеостазу, а саме збільшення концентрації у сироватці крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та дисбаланс їхнього фракційного складу. Тому відомий спосіб потребує подальшого удосконалення.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення відомого способу корекції імунного статусу в хворих на РДР, саме попередження виникнення рецидиву захворювання та нормалізації показників імунологічного гомеостазу, а саме концентрації ЦІК та їхнього фракційного складу. Вказана задача вирішується шляхом використання як імуноактивного препарату нуклеїнату.

Нуклеїнат є високоочищеною, низькомолекулярною дріжджовою рибонуклеїновою кислотою з молекулярною масою 7000 дальтон та з послідовністю 23-25 нуклеотидів. Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті. У людей з набутими імунодефіцитами різного походження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендогенного інтерферону. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис.

Наша пропозиція щодо використання нуклеїнату при корекції імунного статусу у хворих на РДР базується на встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах і потім підтвердженої в клініці закономірності, що нуклеїнат у хворих на РДР обумовлює нормалізацію концентрації ЦІК та співвідношення фракцій ЦІК у сироватці крові пацієнтів з наявністю даної патології, що в клінічному плані обумовлює попередження рецидивування патологічного процесу.

Заявлений спосіб корекції імунного статусу в хворих на РДР здійснюється таким чином. Хворому на РДР, який потребує імунокорекції, призначають імуноактивний препарат нуклеїнат всередину по 0,25 г (1 капсулі) 2-3 рази на день після вживання їжі протягом 14-16 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Вищевказані дози та курси введення нуклеїнату були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення нуклеїнату забезпечується максимальне зниження ЦІК у сироватці крові. Отже, новим є як сам препарат, який нами вперше використовується з метою корекції імунного гомеостазу у хворих на РДР, так і схема його застосування.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих на РДР - основна (44 особи) і група зіставлення (40 осіб). Хворі основної групи одержували корекцію імунного статусу відповідно до відомого способу-найближчого аналога, хворі групи зіставлення - додатково отримували нуклеїнат відповідно до заявленого способу. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, тяжкістю клінічного перебігу захворювання й загальною тривалістю захворювання на РДР.

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що до початку корекції імунного статусу у хворих на РДР обох груп - основній та зіставлення, відзначалися однотипові зсуви з боку вивчених імунологічних показників, які характеризувалися насамперед істотним зростанням концентрації загального рівня ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярної (11S-19S) та дрібномолекулярної (<11S) фракцій (табл. 1).

Як відображено у табл. 1, у хворих з РДР при проведенні імунологічного дослідження до початку корекції було виявлено підвищення загального рівня ЦІК в сироватці крові в осіб, які

склали основну групу, в середньому в 1,77 разу стосовно відповідного показника норми, що дорівнювало  $(3,32 \pm 0,06)$  г/л ( $P < 0,001$ ). У пацієнтів групи зіставлення до початку корекції збільшення загального рівня ЦІК у сироватці крові відмічалось в середньому в 1,75 разу стосовно норми, що складало  $(3,29 \pm 0,08)$  г/л ( $P < 0,05$ ).

5

Таблиця 1

Рівень ЦІК та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на РДР до початку корекції імунного статусу ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=40)	
ЦІК заг., г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,32 \pm 0,06^{***}$	$3,29 \pm 0,08^{***}$	$> 0,05$
в тому числі: великомолекулярні г/л	$44,5 \pm 1,3$	$22,0 \pm 1,2^{**}$	$22,8 \pm 1,3^{**}$	$> 0,05$
	$0,84 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,03^*$	$0,75 \pm 0,03^*$	$> 0,05$
середньомолекулярні г/л	$30,5 \pm 1,1$	$47,3 \pm 1,3^{***}$	$46,9 \pm 1,3^{***}$	$> 0,05$
	$0,57 \pm 0,02$	$1,57 \pm 0,03^{***}$	$1,54 \pm 0,02^{***}$	$> 0,05$
Дрібномолекулярні г/л	$25,0 \pm 1,2$	$30,7 \pm 0,8^{**}$	$30,4 \pm 0,6^{**}$	$> 0,05$
	$0,47 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,04^{***}$	$1,0 \pm 0,03^{***}$	$> 0,05$

В подальшому під час вивчення фракційного складу ЦІК було виявлено, що збільшення концентрації ЦІК відбувалося здебільшого за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів. Дійсно, вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) в основній групі був підвищеним до початку корекції у абсолютному вираженні в середньому в 2,75 разу, що дорівнювало  $(1,57 \pm 0,03)$  г/л ( $P < 0,001$ ). В групі зіставлення до початку корекції рівень середньомолекулярної фракції (11S-19S) був збільшений в середньому в 2,7 разу стосовно норми, що складало  $(1,54 \pm 0,02)$  г/л ( $P < 0,001$ ). У відносному вираженні в осіб основної групи до початку корекції вміст середньомолекулярної фракції дорівнював в середньому  $(47,3 \pm 1,3)\%$ , що було більше відповідного значення норми для даного показника в середньому в 1,55 разу ( $P < 0,001$ ), а у пацієнтів групи зіставлення -  $(46,9 \pm 1,3)\%$ , що було вище норми в 1,54 разу ( $P < 0,001$ ). Стосовно концентрації дрібномолекулярних імунних комплексів, то в основній групі рівень даної фракції до початку корекції був збільшений в абсолютному вираженні в 2,17 разу стосовно норми, що складало  $(1,02 \pm 0,04)$  г/л, в групі зіставлення - в 2,13 разу, що складало  $(1,0 \pm 0,03)$  г/л ( $P < 0,001$ ). У відносному вираженні рівень дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів складав у пацієнтів основної групи в середньому  $(30,7 \pm 0,8)\%$ , що було вище норми в 1,23 разу ( $P < 0,05$ ), а у пацієнтів групи зіставлення -  $(30,4 \pm 0,6)\%$ , що перевищувало відповідний показник норми в 1,22 разу ( $P < 0,05$ ). Зауважимо, що в той же час абсолютна концентрація великомолекулярних імунних комплексів (>19S) у більшості обстежених хворих обох груп була нижче за нижню межу норми ( $P > 0,05$ ). Отже, у обстежених хворих на РДР до початку проведення корекції імунного статусу відзначено підвищення ЦІК в сироватці крові за рахунок найбільш суттєвого збільшення концентрації середньо- та дрібномолекулярної фракції імунних комплексів.

Після завершення курсу корекції імунного статусу в основній групі хворих на РДР була відмічена позитивна динаміка рівня ЦІК в сироватці крові, а саме зниження загальної концентрації ЦІК до верхньої межі норми та нормалізація молекулярного складу імунних комплексів (табл. 2).

Як відображено у табл. 2, в основній групі пацієнтів з РДР на момент завершення корекції нормалізувався вміст ЦІК у сироватці крові, тобто дорівнював  $(1,91 \pm 0,04)$  г/л (табл. 2).

35

Таблиця 2

Рівень ЦІК та їхній молекулярний складу сироватці крові хворих на РДР після корекції імунного статусу ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=40)	
ЦІК заг., г/л	1,88±0,03	1,91±0,04	2,62±0,05**	<0,05
в тому числі:	44,5±1,3	42,4±1,3	29,8±1,3*	<0,05
великомолекулярні г/л	0,84±0,02	0,81±0,02	0,78±0,02	>0,05
середньомолекулярні г/л	30,5±1,1	31,4±1,0	40,5±1,2*	<0,05
	0,57±0,02	0,60±0,02	1,06±0,03***	<0,01
дрібномолекулярні г/л	25,0±1,2	26,1±1,1	29,7±0,8*	<0,05
	0,47±0,02	0,50±0,02	0,78±0,03**	<0,01

Одночасно у цих хворих спостерігалася нормалізація співвідношення молекулярних фракцій імунних комплексів та їх абсолютної концентрації.

Дійсно, як відображено у табл. 2, вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) в основній групі становив на момент завершення корекції у абсолютному вирахованні в середньому (0,60±0,02) г/л ( $P < 0,001$ ). У відносному вирахованні в осіб основної групи у цей період дослідження рівень середньомолекулярної фракції складав в середньому (31,4±1,0) %, що вірогідно від норми не відрізнялося. Концентрація дрібномолекулярних імунних комплексів в основній групі хворих після завершення курсу корекції із застосуванням заявленого способу в абсолютному вирахованні дорівнювала в середньому (0,50±0,02) г/л, у відносному вирахованні - в середньому (26,1±1,1) %, що вірогідно від норми не відрізнялося. Абсолютна та відносна концентрації великомолекулярних імунних комплексів (>19S) у більшості обстежених хворих з основної групи знаходилися біля нижньої межі норми ( $P > 0,05$ ).

При дослідженні загального рівня ЦІК та їхнього молекулярного складу в обстежених хворих з РДР, що склали групу зіставлення, було встановлено, що на момент завершення корекції із застосуванням загальноприйнятої терапії, незважаючи на деяку позитивну тенденцію, не відбулося повного відновлення вивчених показників до нормальних значень (табл. 2). Так, загальний рівень ЦІК в сироватці крові обстежених осіб групи зіставлення знижувався в динаміці лікування в 1,26 разу та складав в середньому (2,62±0,05) г/л, що перевищувало норму в 1,39 разу та відповідний показник у основній групі в 1,37 разу ( $P < 0,01$ ). Рівень середньомолекулярної фракції (11S-19S) на момент завершення корекції в абсолютному вирахованні знижувався в 1,45 разу та складав в середньому (1,06±0,03) г/л, що перевищувало значення норми даного показника в 1,86 разу та відповідний показник у пацієнтів основної групи у 1,77 разу ( $P < 0,001$ ). У відносному вирахованні вміст середньомолекулярної фракції знижувався у порівнянні з вихідним в 1,2 разу та дорівнював в середньому (40,5±1,2) %, що перевищувало нормальні значення у 1,33 разу ( $P < 0,05$ ). Концентрація дрібномолекулярних ЦІК в обстежених осіб групи зіставлення після завершення корекції зменшувалася в абсолютному вирахованні в 1,19 разу та складала в середньому (0,76±0,03) г/л та була більш норми в 1,62 разу та відповідного показника у основній групі в 1,52 разу ( $P < 0,01$ ); у відносному вирахованні рівень фракції дрібномолекулярних імунних комплексів (<11S) знижувався в 1,05 разу та складав (29,0±0,8) %, що було більш норми у 1,2 разу ( $P < 0,05$ ).

За даними диспансерного нагляду в основній групі обстежених (яка отримувала корекцію за допомогою запропонованого способу) рецидиви РДР виникли у 4 осіб (9,1 %) при їхній помірній клінічній маніфестації та помірному порушенню психічного стану хворих. У групі зіставлення частота розвитку рецидивів РДР була суттєво більшою і складала 27,5 % (11 осіб з 40), тобто у 3,0 рази частіше ( $P < 0,001$ ).

Отже, отримані дані свідчать, що застосування з метою корекції імунного статусу хворих на РДР сучасного імунокорегуючого препарату нуклеїнату сприяє нормалізації як загальної концентрації ЦІК, так і їхнього молекулярного складу, та поперед усього, забезпечує зниження вмісту у крові найбільш патогенних середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракції імунних комплексів. Таким чином, запропонований нами курс корекції при даній патології є цілком патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним та перспективним.

Заявлений спосіб добре переноситься хворими, нами не було виявлено жодних побічних ефектів від проведення лікування, алергічні реакції на вживання нуклеїнату також були відсутні.

Заявлений спосіб не потребує використання коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах психіатричної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

5 Хвора С., кондитер, 24 роки, страждає на РДР протягом останніх 4 років. За цей період неодноразово лікувалася в умовах психіатричних стаціонару, остання госпіталізація була 3 місяці тому. Знаходиться на диспансерному обліку з приводу РДР у лікаря-психіатра. За заявою родичів хворої протягом останніх 3-4 днів її психічний стан суттєво погіршився: з'явилася загальна слабкість, нездужання, тужливо-тривожний настрій, подумки про безцінність життя.

10 При експертній оцінці психічного стану хворої було констатовано наявність в неї передрецидиву РДР. Проведення імунологічного обстеження дозволило встановити підвищення загального рівня ЦІК до 3,27 г/л, рівень великомолекулярної фракції - 0,75 г/л, рівень середньомолекулярної фракції - 1,53 г/л, рівень дрібномолекулярної фракції - 1,0 г/л. Це свідчило про наявність в хворой порушень імунологічного гомеостазу, та в патогенетичному

15 плані обумовлювало високу ймовірність розвитку рецидиву хвороби.

Хворій було призначено корекцію імунного статусу згідно з заявленим способом, а саме імуноактивний препарат нуклеїнат всередину по 0,25 г (1 капсулі) 2 рази на день після вживання їжі протягом 14 діб поспіль.

20 Під впливом корекції, що було призначено хворій згідно з заявленим способом, загальний стан і самопочуття суттєво покращилися, настрої нормалізувалися. Повторне обстеження після завершення корекції згідно з заявленим способом, дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників - вміст загального рівня ЦІК - 1,89 г/л, рівень великомолекулярної фракції - 0,85 г/л, рівень середньомолекулярної фракції - 0,57 г/л, рівень дрібномолекулярної фракції - 0,47 г/л.

25 Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну стан хворої С. залишався задовільним.

#### Приклад 2

30 Хворий З., вчитель, 40 років, страждає на РДР протягом останніх 10 років. За цей період неодноразово лікувався в умовах психіатричних стаціонарів, остання госпіталізація була 3 місяці тому. Знаходиться на диспансерному обліку з приводу РДР у лікаря-психіатра. За заявою родичів хворого протягом останніх дві доби його психічний стан суттєво погіршився: з'явилися апатія, нездатність заосередитися, плаксивість, думки про марність самогубство. При експертній оцінці психічного стану хворого було констатовано наявність в нього передрецидиву РДР. Проведення імунологічного обстеження дозволило встановити підвищення загального

35 рівня ЦІК до 3,34 г/л, рівень великомолекулярної фракції - 0,74 г/л, рівень середньомолекулярної фракції - 1,59 г/л, рівень дрібномолекулярної фракції - 1,01 г/л. Це свідчило про наявність в хворого порушень імунологічного гомеостазу, та в патогенетичному плані обумовлювало високу ймовірність розвитку рецидиву РДР.

40 Хворому було призначено корекцію імунного статусу згідно з заявленим способом, а саме імуноактивний препарат нуклеїнат всередину по 0,25 г (1 капсулі) 3 рази на день після вживання їжі протягом 16 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

45 Під впливом корекції, що було призначено хворому згідно з заявленим способом, його загальний стан і самопочуття суттєво покращилися, настрої нормалізувалися. Повторне обстеження після завершення корекції згідно з заявленим способом, дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників - вміст загального рівня ЦІК - 1,90 г/л, рівень великомолекулярної фракції - 0,84 г/л, рівень середньомолекулярної фракції - 0,60 г/л, рівень дрібномолекулярної фракції - 0,46 г/л.

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну стан хворого З. залишався задовільним.

50 Слід підкреслити, що авторами корисної моделі не було відмічено жодного випадку небажаної побічної дії від призначення препаратів стосовно заявленого способу й, поперед усього, нуклеїнату. Алергічні реакції на введення нуклеїнату були відсутні. Виходячи з вищесказаного, заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці для корекції імунного статусу дорослих хворих на РДР.

55

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Спосіб корекції імунного статусу у хворих на рекурентний депресивний розлад, що включає введення імуноактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять нуклеїнат.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нуклеїнат вводять всередину по 0,25 г (1 капсулі) 2-3 рази на день після вживання їжі протягом 14-16 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.
- 10

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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