



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **35660** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 35/66**  
**A61K 36/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ЯК ЦИТОПРОТЕКТОРІВ**

1

2

(21) u200806424  
(22) 14.05.2008  
(24) 25.09.2008  
(46) 25.09.2008, Бюл.№ 18, 2008 р.  
(72) САХАРЧУК ІВАН ІВАНОВИЧ, UA, ДУДКА ПЕТРО ФЕДОРОВИЧ, UA, ІЛЬНИЦЬКИЙ РОМАН ІВАНОВИЧ, UA, ДОБРЯНСЬКИЙ ДМИТРО ВІКТО-

РОВИЧ, UA, КУФТИРЕВА ТЕТЯНА ПАВЛІВНА, UA, БРЮЗГІНА ТЕТЯНА СЕМЕНІВНА, UA  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA  
(57) Застосування антигомотоксичних препаратів як цитопротекторів.

Корисна модель належить до визначення нових властивостей антигомотоксичних препаратів, що мають цитопротекторну дію на легеневу тканину, при пульмонологічних захворюваннях.

Антигомотоксичні препарати це багатокомпонентні фармакологічні засоби, що виробляються німецькою фірмою HEEL. Перспективним методом лікування ХОЗЛ є застосування антигомотоксичних препаратів (АГТП) з їх регулюючим впливом на механізми саморегуляції з активацією компенсаторних механізмів адаптації, що позитивно позначається на нормалізації метаболічних, захисних, білково-синтетичних та енергетичних процесах, а також є коректором імунологічних порушень [1, 3].

Проведені нами наукові дослідження щодо ефективності АГТП у лікуванні ХОЗЛ встановили мембраностабілізуючий ефект комплексної антигомотоксичної терапії, до складу якої входили Лімфоміозот, Мукоза композитум, Ехінацея композитум С та Убініон композитум, за рахунок підвищення енергетичного потенціалу основних клітин слизової оболонки бронхів, що було підтверджено позитивною динамікою жирнокислотного складу біомембран та відновленню клітинних структур слизової оболонки бронхів [1]. Встановлене збільшення кількості юних мітохондрій та відновлення війок на апікальній поверхні епітеліоцитів є підтвердженням зростання їхнього енергетично-пластичного потенціалу. Підвищення функціональної активності клітинно-опосередкованої та гуморальної ланок імунітету, а також зниження рівня інтерлейкінів з прозапальним ефектом є свідченням активізації місцевих імунних механізмів захисту та пригнічення запальних процесів [2]. Виявлений позитивний вплив АГТП на реологічний статус крові сприятливо позначається на перфузній

спроможності капілярів та лімфатичних судин, а також функціональній активності клітин слизової оболонки бронхів.

Ехінацея композитум С/Echinacea Compositum S

Форма випуску: розчин для ін'єкцій по 2,2мл в 1 ампулі.

Склад: нодоз стрептокока Д 8, нодоз стафілокока Д 18, нодоз грипу Д 13, пірогенний нодоз Д 198, ехінацея вузьколисна Д 3, борець ріпоподібний Д 3, сангвінарія канадська Д 4, індиго дикий Д 4, переступень білий Д 6, сідач Д 6, сон-трава Д 8, туя західна Д 8, лаконос американський Д 6, жасмин вічнозелений Д 6, сумах отруйний Д 4, арніка гірська Д 4, молочай смолоносний Д 6, двохлаориста ртуть Д 8, білий фосфор Д 8, цинк Д 10, срібло Д 8, отрута гадюки сурукуку Д 10, кортизон-21-ацетат Д 13 по 22мкг.

Фармакологічна дія:  
імунномодуюча;  
протимікробна;  
дезінтоксикаційна;  
протизапальна;  
знеболююча.

Показання: імуннодефіцитний стан.

Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів із Rhus toxiodendron

Побічні ефекти: можлива слюнотеча, в окремих випадках короточасне підвищення температури тіла.

Лімфоміозот/Lymphomyosot

Форма випуску: краплі для сублінгвального застосування; ампули препарату Лімфоміозот Н по 1,1мл для парентерального застосування.

Склад: польова незабудка Д 3, вероніка аптечна Д 3, самосил Д 3, сосна звичайна Д 4, тирлич жовтий Д 5, хвощ зимуючий Д 4, сарсапарил Д 6,

(13) **U**  
(11) **35660**  
(19) **UA**

раннік вузликів Д 3, грецький горіх Д 3, гідрогенфосфат кальцію Д 12, глауберова сіль Д 4, рутка лікарська Д 4, тироксин Д 12, хрестоподібний павук Д 6 по 5мл; журавець Д 4, настурція лікарська Д 4, йодоване залізо Д 12 по 10мл.

Фармакологічна дія:

лімфодренажна;

детоксикаційна;

імунномодуюча.

Показання: зниження дренажної активності лімфатичної системи бронхів.

Протипоказання: гіпертиреоз, тиреотоксикоз.

Мукоза композитум/*Mucosa compositum*

Форма випуску: розчин для ін'єкцій по 2,2мл в 1 ампл.

Склад: інгредієнти слизових оболонок очей, носа, ротової порожнини, дихальних шляхів, жовчного і сечового міхура, стравоходу, шлунку, 12-палої кишки, підшлункової залози, тонкого і товстого кишечника здорових тварин кожного по Д 10, беладона Д 10, кислиця Д 6, семекарпус анакардій Д 6, блювотний корінь Д 8, блювотний горіх Д 13, чемериця біла Д 4, сон-трава Д 6, кондуранго Д 6, мандрагора Д 10, момордіка Д 6, цеанотус американський Д 4, гідратис канадський Д 4, нітрат срібла Д 6, білий фосфор Д 8, крезол Д 10, сірка Д 8, біхромат калію Д 8, оксалоацетат натрію Д 8, отрута змії сурукуку Д 10, нодоз із культивованої кишкової палички Д 8 по 22мкл.

Фармакологічна дія:

репаративна;

муколітична;

секретомоторна;

протизапальна;

спазмолітична;

детоксикаційна;

дренуючи.

Показання: зниження регенеративної активності слизової оболонки бронхів.

Протипоказання: відсутні.

Побічні ефекти: в рідких випадках термальні реакції.

Траумель С/*Traumel C*

Форма випуску: розчин для ін'єкцій по 2,2мл в 1ампл., пігулки 50шт. в упаковці.

Склад: гірська арніка Д 2, гамамеліс віргинський Д 2 нагідки Д 2, деревій Д 3 по 15мг; беладона Д 4 - 75мг; борець ріпоподібний Д 3, розчинна ртуть Ганемана Д 8 по 30мг; ромашка аптечна Д 3, живокіст аптечний Д 8 по 24мг; стокротка Д 2, ехінацея вузьколистна Д 2, ехінацея пурпурова Д 2 по 6мг; звіробій продірявлений Д 2 - 3мг.

Фармакологічна дія: протизапальна, регенеративна, протинабрякова.

Показання: запальні процеси в дихальних шляхах.

Протипоказання відсутні.

Побічні ефекти: в рідких випадках можливі місцеві термальні реакції (почервоніння та свербіж шкіри).

Убіхінон композитум/*Ubichinon compositum*

Форма випуску: розчин для ін'єкцій по 2,2мл в 1 ампл.

Склад: коензим Д 10, гідрохінон Д 8, антрахінон Д 10, трихінон Д 10, нафтохінон Д 10, бензо-

хінон Д 10, коензим А Д 10, діетілоксалоацетат натрію Д 8, вітаміни С, В1, В2, В6, РР, чорниця Д 4, пізноцвіт Д 4, подофілум Д 4, болиголов Д 4, гідратис Д 4, підмаренник чіпкий Д 6, сірка Д 8, магнію глюконат Д 10, фосфорнокислий магній Д 8, гідрохінон Д 8, діетілоксалоацетат натрію Д 8, тріхінон Д 10, антрахінон Д 10, нафтохінон Д 10, пара-бензохінон Д 10, ацетилсаліцилова кислота Д 10, гістамін Д 10, НАД Д 10, АТФ Д 10, ізомер молочної кислоти Д 6 по 22мкл кожного.

Експієнти: ізотонічний розчин NaCl g.s.

Фармакологічні властивості: метаболічна; антиоксидантна; детоксикаційна.

Показання: пригнічення біокаталітичних процесів.

Протипоказання: вагітність, лактація.

Побічні ефекти: можливе відчуття печіння в місці введення.

Задачі корисної моделі, що заявляється, визначення властивостей антигомтоксичних препаратів, які здійснюють цитопротекторну дію на легенева тканину, при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Поставлена задача досягається тим, що у хворих на ХОЗЛ, до та після лікування антигомтоксичними препаратами оцінювали комплекс показників жирнокислотного спектру мембран еритроцитів та електронномікроскопічну структуру слизової оболонки бронхів.

Останніми роками значна увага у розвитку і прогресуванні ХОЗЛ приділяється композиційній перебудові ліпідного бішару фосфоліпідів біологічних мембран, в складі яких порушується співвідношення між насиченими жирними кислотами (ЖК) і ненасиченими ЖК в бік переважання насичених ЖК, а також метаболізму ключової ненасиченої ЖК - арахідонової, яка служить субстратом для синтезу прозапальних ейкозаноїдів [4, 14].

Об'єктом дослідження були 39 хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 65 років, які поступили в пульмонологічне відділення КМКЛ №3 із нетяжким загостренням. Усі особи - чоловічої статі. Середній вік обстежених - 57,5±3,4 років. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та функціональних даних згідно з наказом МОЗ України №499 від 28.10.2003 року. Контрольну групу склали 23 практично здорові особи чоловічої статі співставимі за віком з клінічною групою.

У першу клінічну групу увійшли 19 пацієнтів, які отримували 2 АГТП: Лімфоміозот сублінгвально по 10 крапель тричі на добу та препарат Мукоза композитум по 2,2мл в/м тричі на тиждень. У другу клінічну групу увійшли 20 пацієнтів, які отримували 4 АГТП: Лімфоміозот сублінгвально по 10 крапель тричі на добу, Траумель С по 2,2мл в/м тричі на тиждень, Ехінацея композитум С по 2,2мл в/м тричі на тиждень, Бронхаліс-Хеель сублінгвально по 1табл. тричі на добу. Курс лікування АГТП в обох клінічних групах склав 20 діб.

Екстракцію ліпідів, гідроліз, метилування вищих жирних кислот (ЖК) еритроцитів та газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювали із застосуванням хроматографа серії „Цвет-500" [16]. Електронно мікроскопічне дослідження

біопатів власної пластинки слизової оболонки бронхів з використанням електронного мікроскопа EMB-100 БР за стандартною методикою. Біоптати отримували під час проведення фібробронхоскопії і фіксували формаліном. Рівень біопсії - шпори сегментарних бронхів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у програмний пакет Microsoft Office Professional 2003, на персональному комп'ютері Celeron 1700 у програмі Excel [8].

Електронномікроскопічне дослідження біоптатів слизової оболонки бронхів проводився у 8 хворих на ХОЗЛ в динаміці лікування - 4 хворих I клінічної групи і 4 хворих II клінічної групи. Проведений аналіз висхідного стану досліджуваного матеріалу показав, що основні патологічні зміни відмічаються в епітеліальному шарі і підслизовій основі. Ці зміни мають однакову спрямованість, але дещо відрізняються у різних хворих за ступенем інтенсивності та розповсюдженості. Найбільш характерними змінами епітеліального покриву є: змінені розміри та форми епітеліоцитів, втрата ними війок, зменшення кількості мікрроворсинок на апікальній поверхні, розходження латеральних поверхонь, мікроклазматозні вирости з рідиною набряку (Фіг.1, 2). Клітини в епітеліальному пласті досить часто втрачають свою специфічність, стають однотиповими, серед яких важко розрізнити війчасті, келихоподібні і базальні епітеліоцити. Такі клітини містять незначну кількість каналців ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі, секреторних гранул; мітохондрії дещо збільшені у розмірах з матриксом підвищеної електронної щільності (Фіг.1, 2, 3). Досить часто епітеліальні клітини, які втратили зв'язок одна з одною, вип'ячуються у просвіт бронхів, де відбувається їх десквамація, внаслідок чого багаторядний епітелій перетворюється в однорядний (Фіг.3). Як правило, клітини в таких ділянках мають електронощільну цитоплазму, де важко розрізняються окремі органели.

У власній пластинці слизової оболонки розташовані колагенові волокна, які подекуди формують цілі поля, фібробласти, окремі лімфоцити та кровоносні мікросудини (Фіг.4). Останні щільно оточені колагеновими волокнами, що суттєво перешкоджає обміну речовин. Іншою особливістю будови гемомікросудин є значне потовщення та розшарування базальних мембран, які оточують ендотеліальні клітини (Фіг.4), що погіршує транс-ендотеліальне перенесення речовин. Просвіт повсюди звужений або заповнений клітинним детритом та дрібнодисперсним електронощільним вмістом (Фіг.4).

Після проведеного 20-х денного лікування у хворих обох клінічних груп супроводжувалось покращенням жирнокислотного спектру мембран еритроцитів у хворих обох клінічних груп. Причому кращі результати лікування спостерігалися у хворих II клінічної групи. У обстежених хворих відмічалось вірогідне збільшення питомої ваги лінолевої (C18:2) ЖК - до  $(16,0 \pm 3,0)\%$  у хворих I групи і до  $(16,1 \pm 0,8)\%$  у хворих II групи. Збільшення питомої ваги арахідонової (C20:4) ЖК у хворих II кліні-

чної групи з  $(10,6 \pm 0,9)\%$  до  $(12,0 \pm 0,6)\%$  може свідчити про зменшення її вивільнення з біологічних мембран внаслідок протизапальної дії проведеного лікування. Покращилося також співвідношення між насиченими та ненасиченими ЖК в мембранах еритроцитів. Причому, зниження суми НЖК і збільшення суми ННЖК та ПНЖК було вірогідним у хворих II клінічної групи (див. табл.). У хворих I клінічної групи спостерігалась тенденція до зменшення суми НЖК з  $(68,4 \pm 2,9)\%$  до  $(60,9 \pm 3,5)\%$ , збільшення суми ННЖК з  $(31,6 \pm 2,9)\%$  до  $(39,1 \pm 3,5)\%$ , суми ПНЖК з  $(24,3 \pm 1,56)\%$  до  $(29,3 \pm 1,03)\%$ .

Вказані позитивні зміни жирнокислотного спектру фосфоліпідів біологічних мембран під впливом лікування свідчать про мембранопротекторну дію комплексної антигомотоксичної терапії.

Після комплексної антигомотоксичної терапії у хворих обох клінічних груп відмічається покращення ультраструктурної організації клітинних компонентів слизової оболонки бронхів, в першу чергу внаслідок активної регенерації епітеліальних клітин. Епітеліоцити здебільшого формують суцільний пласт клітин, щільно прилягаючи латеральними поверхнями один до одного (Фіг.5). Серед них значну кількість складають келихоподібні клітини. На апікальній поверхні розташовуються мікрроворсинки, відновлюються війки (Фіг.5). В цитоплазмі містяться каналці ендоплазматичної сітки, діктіосоми комплексу Гольджі, мультівезикулярні тілця, секреторні гранули та велика кількість невеликих за розмірами, витягнутих або овальних за формою мітохондрій. Останні мають гомогенний матрикс помірної електронної щільності та кристи і, скоріше усього, є юними формами (Фіг.5).

На фоні активних регенераторних процесів спостерігаються апоптозно змінені епітеліоцити (Фіг.6). Слід відмітити, що такі клітини зустрічаються не в усіх хворих, а лише у тих, де розповсюдженість деструктивно-дистрофічних змін була значною. Це може бути пов'язано з необхідністю видалення клітин із значними порушеннями структури, які не підлягають відновленню, у хворих із значними деструктивно-дистрофічними змінами епітеліального покриву.

Суттєво покращується після проведеного лікування і ультраструктура кровоносних мікросудин. По-перше, кровоносні мікросудини, які до лікування були деструктивно змінені і функціонально неактивні, після двотижневої терапії мають чітко розрізнений просвіт, їх ендотеліальні клітини містять ядра з рівномірно розташованим еухроматином, добре розвинуті органели біосинтетичного плану (Фіг.7). По-друге, зустрічаються мікросудини, головним чином прекапіляри, капіляри та посткапіляри, які можна віднести до новоутворених. Базальна мембрана таких судин нормальної товщини і структури, ендотеліоцити мають електрононеуцільнену цитоплазму, в якій містяться добре структуровані органели та ядро з рівномірно розташованим хроматином (Фіг.8).

Треба відмітити той факт, що суттєвої різниці виявлених позитивних змін ультраструктурної організації слизової оболонки бронхів після проведеного лікування у хворих обох клінічних груп не бу-

ло.

Таким чином, проведений електронномікроскопічний аналіз свідчить, що у хворих на ХОЗЛ в слизовій оболонці бронхів розвиваються деструктивно-дистрофічні зміни як в епітеліальному шарі, так і у власній пластинці, в першу чергу, в кровоносних мікросудинах. Значно поширені у хворих також процеси склерозування бронхів, які мають генералізований характер. Причому, ці зміни торкаються не лише інтерстиціального простору власної пластинки, але й розповсюджуються на епітеліальний шар та ендотеліальні клітини.

Проведена комплексна антигомотоксична терапія, з одного боку, сприяє процесам диференціювання та спеціалізації клітин в епітеліальному пласті, а з іншого боку – внутрішньоклітинним регенераційним процесам, що призводить до відновлення цілісності та стабілізації мембранних структур. При застосованих схемах лікування регенераційні процеси розповсюджуються також на кровоносні мікросудини. Як і в епітеліальному шарі, проведене лікування стимулює не тільки процеси новоутворення, а й внутрішньоклітинне відновлення.

Таким чином, проведені дослідження вказують

на доцільність застосування антигомотоксичних препаратів, як цитопротекторів при запальних процесах для прискорення регенерації та відновлення внутрішньоклітинних структур.

Література:

1. Вплив антигомотоксичних препаратів на процеси відновлення слизової оболонки бронхів при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень// Дудка П.Ф., Ільницький Р.І., Добрянський Д.В. та ін.// Біол. терапія. - 2006. - №2. - С.13-16.

2. Дворецкий Л.И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких// Consilium Medicum. - 2001. - №3 (12). - С.587-595.

3. Костромина В.П., Яроцук Л.Б. Заболевания органов дыхания: взгляд на проблему с точки зрения гомотоксикологии и возможности антигомотоксической терапии в лечении заболеваний дыхательной системы// Укр. пульмонолог. журн. - 2006. - №2 (52). - С.21-23.

4. Sherrill D.L., Lebowitz M.D., Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease// Clin. Chest. Med. - 1990. - Vol. 11. - P.375-388.

Таблиця

Жиринокислотний склад мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ в динаміці лікування

Назва жирної кислоти (ЖК)	Здорові особи n = 20(%)	Хворі на ХОЗЛ			
		I група n = 19		II група n = 20	
		До лікування (%)	Після лікування (%)	До лікування (%)	Після лікування (%)
C14:0 міристинова ЖК	сліди	17,4±2,7	15,2±2,4	10,7±0,8	10,6±0,8
C15:0 пентодеканова ЖК	сліди	6,1±1,8	2,8±1,0	2,4±0,3	2,3±0,3
C16:0 пальмітинова ЖК	33,6±0,8	31,9±2,5	31,1±1,9	38,8±1,2	35,1±1,1
C17:0 гептадеканова ЖК	сліди	3,5±0,9	2,4±0,5	1,18±0,06	0,99±0,05**
C18:0 стеаринова ЖК	17,6±0,6	9,5±0,9*	9,6±0,5	9,0±0,4*	8,3±0,3
C18:1 олеїнова ЖК	20,5±0,9	11,0±1,4*	9,2±1,3	13,4±0,5*	13,5±0,4
C18:2 лінолева ЖК	14,5±1,1	9,2±1,3	16,0±3,0**	12,8±0,9	16,1±0,8**
C20:3 дигомо-γ-ліноленова ЖК	сліди	2,0±0,5	1,3±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1
C20:4 арахідонова ЖК	13,9±0,7	9,8±2,3	9,8±1,3	10,6±0,9*	12,0±0,6
Сума насичених жирних кислот (НЖК)	51,2±1,4	68,4±2,9*	60,9±3,5	62,0±1,8*	57,2±1,2**
Сума ненасичених жирних кислот (ННЖК)	48,8±1,4	31,6±2,9*	39,1±3,5	38,0±1,8*	42,8±1,2**
Сума поліненасичених жирних кислот (ПНЖК)	28,4±1,0	20,3±2,6*	27,1±3,1	24,3±1,5*	29,3±1,03**

Примітка: \* - різниця показника у порівнянні з аналогічним показником у здорових осіб вірогідна (p<0,05);

\*\* - різниця показника після лікування у порівнянні з аналогічним показником до лікування вірогідна (p<0,05)

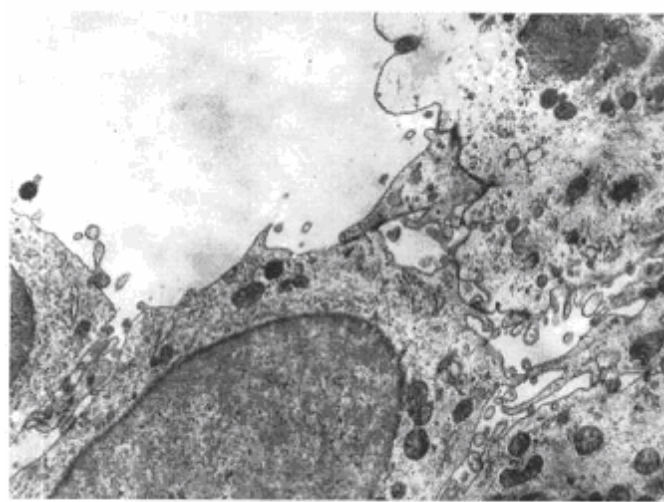


Fig. 1

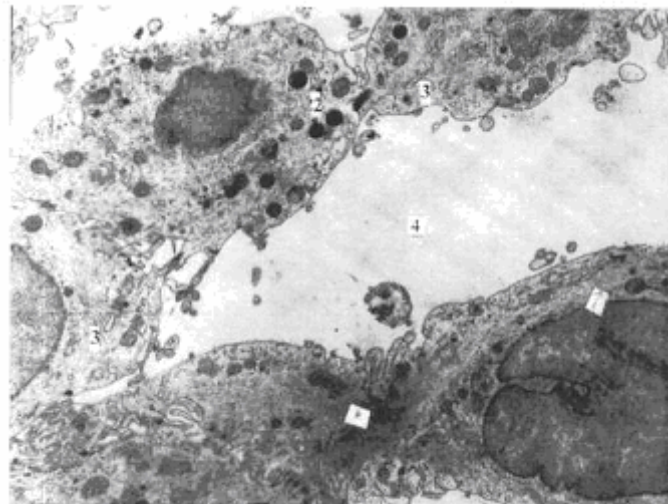


Fig. 2

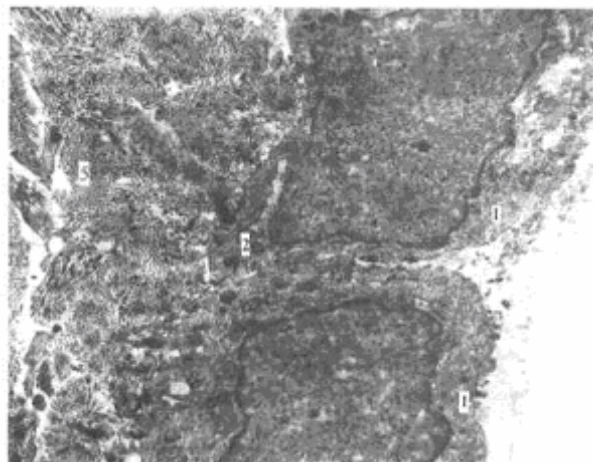
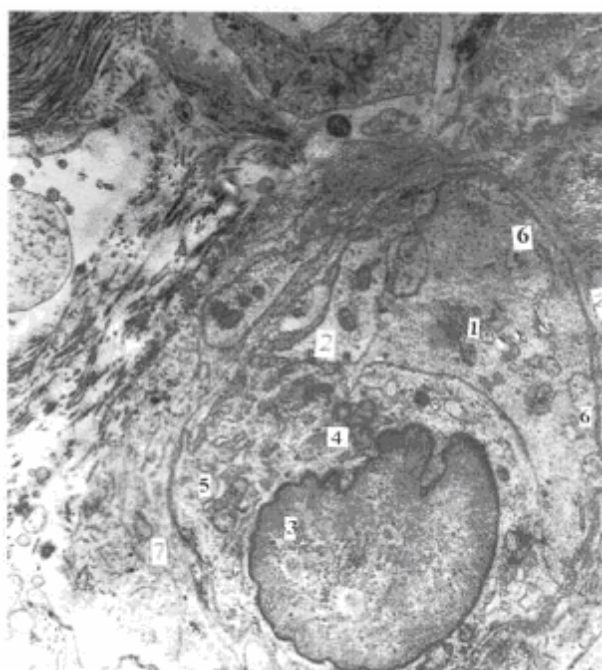
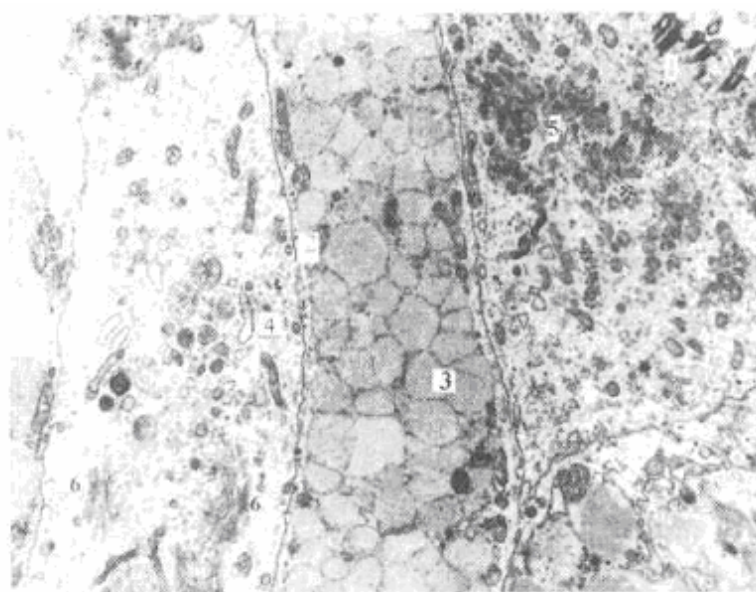


Fig. 3



**Fig. 4**

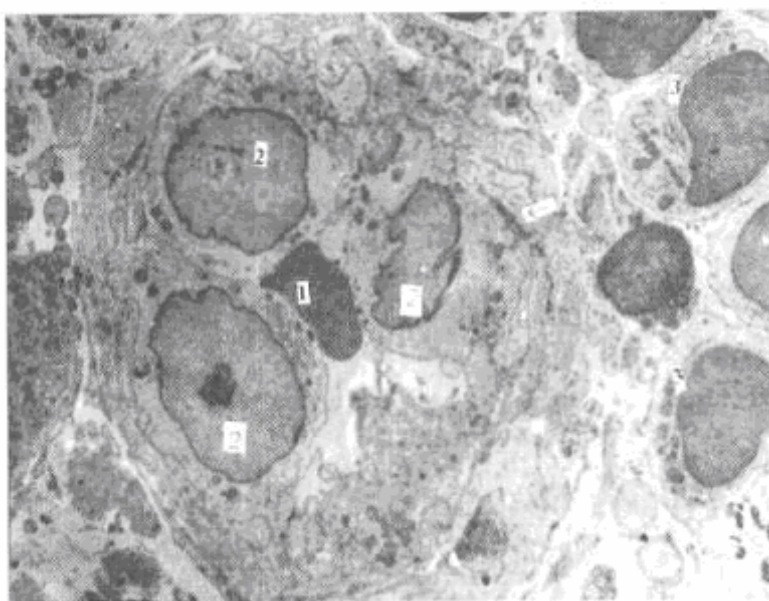


**Fig. 5**

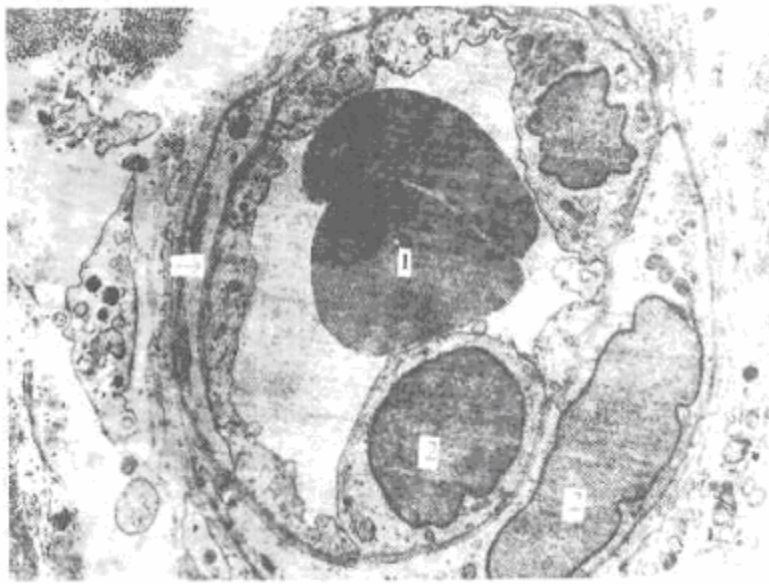




**Fig. 6**



**Fig. 7**

**Fig. 8**