



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106388** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2015 10321</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.10.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2016, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Наконечна Оксана Анатоліївна (UA), Маракушин Дмитро Ігорович (UA), Максимова Ірина Геннадіївна (UA), Жерновая Марина Євгеніївна (UA), Андросов Євген Дмитрович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ Й КОРЕКЦІЇ ПЕЧІНКОВО-КЛІТИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В РОБІТНИКІВ ВИРОБНИЦТВА ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН

(57) Реферат:

Спосіб профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності робітників виробництва хімічних речовин включає введення ентеросорбенту фібрабету, антиоксиданту крезацину, фосфатидилхолінових ліпосом з інкорпорованим крезацином та імуномодулятора тималіну. Робітникам виробництва простих полієфірів фібрабет призначають протягом 10 діб, як антиоксидантний препарат - авеол, як імуномодулятор - ехінацею пурпурову, а також додатково - гепатопротектор силібор, вітамінні препарати нікотинамід і триовіт.

UA 106388 U

Корисна модель належить до медицини праці й може бути використана в профілактиці й корекції печінково-клітинної недостатності в робітників виробництва хімічних речовин, зокрема простих поліефірів (ППЕ).

Актуальність корисної моделі пов'язана з широким розповсюдженням у господарській діяльності й побуті людини так званих ксенобіотиків, у тому числі й ППЕ, тривалий контакт з якими, а також вихідними речовинами в процесі їх виробництва призводить до виникнення багатьох захворювань і патологічних станів. У той же час, кількість та якість існуючих способів проведення антидотної терапії й профілактичних заходів останніх залишає бажати кращого. Значною мірою це стосується корекції зсувів метаболізму в такому важливому органі людини, як печінка, що відіграє провідну роль у детоксикації ксенобіотиків, і порушення функції якої може бути наслідком, поперед усього, пошкодження мембран гепатоцитів, у результаті чого відбувається накопичення в крові шкідливих метаболітів, що в свою чергу, призводить до дисфункції найважливіших систем організму й потребує додаткової відповідної корекції.

Найближчим аналогом є спосіб корекції печінкової недостатності, зокрема в щурів при комбінованій дії на них протягом тижня тетрахлорметану, нітриту натрію й одноразової низької дози радіації, який передбачає введення цим тваринам у шлунок за допомогою зонда ентеросорбенту фібрабету у вигляді крохмальної суспензії в дозі 1 г/кг маси тіла, а також внутрішньочеревно - антиоксиданту крезацину у вигляді водного розчину в дозі 20 мг/кг, суспензії ліпосом з інкорпорованим крезацином у дозі 100 мг ліпиду/кг та імуномодулятора тималіну в дозі 20 мг/кг протягом тижня [Фіра Л.С. Метаболічні порушення в організмі щурів, уражених нітритом натрію, тетрахлорметаном і низькими дозами радіації, та шляхи їх корекції. - Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 - біохімія. Інститут біології тварин УААН. - Львів, 2003].

Недоліками найближчого аналога є те, що в ньому акцент робиться на корекцію лише деяких змін гепатоцитів, а також не враховується багато інших порушень, які мають місце в організмі при дії хімічних речовин. Так, як показали наші попередні дослідження, у робітників виробництва ППЕ спостерігаються порушення мембран не тільки гепатоцитів, а й імунокомпетентних клітин (лейкоцитів); зміни не тільки гуморальної ланки імунітету й неспецифічної резистентності, а й клітинного імунітету, а також імунологічної реактивності; зміни активності не тільки антиоксидантної, а й оксидантної системи; зміни в протіканні основних нервових процесів у корі головного мозку; ендокринні порушення; синдром "метаболічної інтоксикації". Крім того, враховуючи дію на робітників підприємств, пов'язаних з синтезом хімічних речовин, екзогенних чинників зовсім іншої природи, ніж у разі найближчого аналога, слід очікувати й можливі особливості зсувів показників, які характеризують печінково-клітинну недостатність. Нарешті, не слід скидати з рахунків і факт особливостей перебігу метаболічних порушень саме в людей, у порівнянні з такими ж у щурів.

В основу корисної моделі поставлено задачу уточнення й розширення арсеналу профілактично-оздоровчих заходів для робітників, працюючих у виробництві хімічних речовин, зокрема ППЕ, шляхом зменшення в них проявів печінково-клітинної недостатності.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності в щурів при комбінованій дії на них тетрахлорметану, нітриту натрію й низьких доз радіації, що включає введення цим тваринам ентеросорбенту фібрабету, антиоксиданту крезацину, фосфатидилхолінових ліпосом з інкорпорованим крезацином та імуномодулятора тималіну, згідно з корисною моделлю, робітникам виробництва ППЕ курс введення ентеросорбенту фібрабету в тій же дозі продовжують до 10 діб, як антиоксидантний препарат призначають фітопрепарат авеол, як імуномодулятор - ехінацею пурпурову, а додатково - гепатопротекторний препарат силібор, а також вітамінні препарати нікотинамід і триовіт, які мають мембрано-стабілізуючим та антиоксидантним ефектом, покращують обмін речовин в гепатоцитах, енергозабезпечення клітин і метаболічну функцію печінки, запобігають окислювальному пошкодженню ліпідних і білкових компонентів біомембран, а також захищають клітини від пошкодження.

Технічний ефект способу профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності в робітників виробництва ППЕ обумовлений високою терапевтичною ефективністю препаратів комплексу, який заявляється, а також відсутністю їх негативного впливу на організм.

Спосіб виконують наступним чином.

Робітникам виробництва ППЕ призначають наступні профілактично-оздоровчі заходи: 1. Ентеросорбцію препаратом фібрабет - у дозі 1 г/кг маси тіла протягом 10 діб, оскільки нами доказана досить виражена токсична дія ППЕ; 2. Фітотерапію з використанням рослинного препарату авеолу на основі вівса посівного, компоненти трави якого сприяють покращенню енергозабезпечення тканин і клітин, підвищенню їх функціональної активності,

5 мембраностабілізуючим та антиоксидантним ефектам - призначають по 15-20 крапель 2-3 рази на добу за 30 хвилин до їжі протягом 1 місяця, прийом повторюють через 6 місяців; 3. Імуномодуляцію препаратом рослинного походження ехінацея пурпурова, яка діє не тільки на клітинну, а й на гуморальну ланку імунітету, а також фактори природженої резистентності -
 10 настоянку трави (1 столову ложку трави залити склянкою кип'ятку й кип'ятити на водяній бані 10-15 хвилин) призначають по 1/3 склянки 3 рази на добу, курсом 30 діб, прийом препарату повторюють через 6 місяців. 4. Гепатопротекцію з використанням гепатопротектора на основі розторопші плямистої, зокрема препарату силібору, що має мембраностабілізуючу й антиоксидантну активність, покращує обмінні процеси в гепатоцитах - призначають по 1
 15 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи курс через 3 місяці; 5. Вітамінотерапію нікотинамідом (препарат, який позитивно впливає на функціонування головного мозку за умов хімічної інтоксикації, нормалізує вільнорадикальні й пероксидні процеси, запобігає окислювальному пошкодженню ліпідних і білкових компонентів біомембран) - призначають внутрішньо по 0,05 г 2 рази на добу після прийому їжі протягом 12 діб, повторюючи прийом через 6 місяців, а також триовітом (препарат, що має антиоксидантну дію, захищає клітини й тканини від пошкодження, покращує роботу імунної системи й загальну опірність організму) - призначають внутрішньо по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 місяця після прийому їжі, повторюючи курс через 6 місяців.

20 Ефективність способу встановлена експериментально. Корекцію печінково-клітинної недостатності застосовували в 67 робітників цехів хімічного виробництва ППЕ, в яких були вивчені біохімічні маркери до й після застосування способу корекції, що заявляється. Середній вік робітників основної групи становив $44 \pm 11,8$ роки. Усі обстежені були особами чоловічої статі. Серед обстежуваних 28 чоловік за професією були апаратниками синтезу, 22 - апаратниками перегонки, 17 - апаратниками окислення й гідратації. Професійний стаж коливався від 5 до 20
 25 років (у середньому $12 \pm 7,8$ роки). Контрольну групу склали 29 науково-технічних робітників, які не мали прямого контакту зі шкідливими факторами хімічного виробництва.

Відомо, що одним із важливіших процесів в організмі, який визначає біологічну активність ксенобіотиків, є їх біотрансформація. У цьому процесі приймають участь різні органи й тканини, але найбільш активно біотрансформація чужорідних сполук відбувається в печінці в системі мікосомального окислення, яка здійснює процеси детоксикації, елімінації, а в деяких випадках, і метаболічної активації речовин.
 30

Тому в обстежуваних робітників до корекції, поперед усього, спостерігалися вірогідні зсуви біохімічних показників, попередньо встановлених як найбільш інформативних для характеристики функціонального стану гепатоцитів та їх мембран при дії досліджуваних ксенобіотиків, а саме - активності γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), а також вмісту альбуміну в сироватці крові. Виявлено підвищення активності ГГТП у 2,0 рази, АлАТ - в 1,7 рази й АсАТ - в 1,4 рази, що вказує на суттєве пошкодження гепатоцитів, зокрема їх мембран на тлі зниження концентрації альбуміну (табл.).
 40

Таблица

Інформативні біохімічні показники функціонального стану гепатоцитів у робітників, зайнятих у виробництві ППЕ, до й після корекції ($M \pm m$)

Показник	Контроль	До корекції	Після корекції
ГГТП, мккат/л	$0,24 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,02^*$
АлАТ, мкмоль/год.-мл	$0,52 \pm 0,05$	$0,89 \pm 0,09^*$	$^x 0,68 \pm 0,07^*$
АсАТ, мкмоль/год.-мл	$0,36 \pm 0,03$	$0,52 \pm 0,07^*$	$0,41 \pm 0,03$
Альбумін, г/л	$54,72 \pm 3,76$	$43,1 \pm 4,5^*$	$50,40 \pm 4,82$

Примітка: * - вірогідність порівняно з контролем ($p < 0,05$), ^x - вірогідність порівняно з показниками до корекції ($p < 0,05$).

Після проведення профілактично-оздоровчих заходів активність ГГТП зменшувалася на 28,9 %, порівняно з їх відсутністю, але залишалася збільшеною на 33,3 %, порівняно з контролем. Активність АлАТ знижувалася вірогідно (на 23,6 %), порівняно з відсутністю профілактично-оздоровчих заходів, хоча й залишалася вірогідно підвищеною (на 30,8 %) у порівнянні з контролем. Активність АсАТ зменшувалася на 21,2 % й залишалася невірогідно
 45

підвищеною (на 13,9 %), порівняно з контролем. При цьому вміст альбуміну збільшувався на 16,9 % й досягав контрольних значень (див. табл.).

Отже, використання запропонованого способу профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності сприяє її зменшенню в працівників виробництва ППЕ, підвищенню питомої ваги осіб, в яких протягом 6 місяців зберігаються нормальні показники печінкових проб.

Тому, отримані дані дозволяють вважати перспективним заявлений спосіб для широкого використання в медицині праці для профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності в робітників, праця яких безпосередньо пов'язана з виробництвом ППЕ.

Наводимо конкретний приклад використання заявленого способу.

Приклад.

Робітник В., 50 років, працює апаратником синтезу ППЕ, професійний стаж складає 21 рік. В анамнезі рецидивні бронхіти, хронічний гепатит з частими загостреннями. Скаржаться на нудоту, болі в правому підребер'ї, швидку втому. При аналізі крові: активність ГГТП - $0,47 \pm 0,02$ мккат/л, АлАТ - $0,93 \pm 0,10$ мкмоль/год·мл, АсАТ - $0,53 \pm 0,03$ мкмоль/год·мл, концентрація альбуміну в сироватці крові - 41 г/л, що свідчило про можливість порушень структури й функціональну недостатність гепатоцитів.

Робітнику В. була призначена корекція виявлених морфофункціональних змін в печінці, а саме: внутрішньо фібрабет - у дозі 1 г/кг маси тіла, курсом 10 діб, авеол - по 15-20 крапель 2-3 рази на добу протягом 1 місяця за 30 хвилин до їжі, ехінацея пурпурова - по 1/3 склянки 3 рази на добу, протягом 30 діб, силібор по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 1 місяця до прийому їжі, нікотинамід - по 0,05 г, 2 рази на добу протягом 12 діб поспіль після прийому їжі, триовіт - по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 місяця після прийому їжі.

При повторному обстеженні після завершення курсу корекції були отримані такі результати аналізу крові: активність ГГТП - $0,35 \pm 0,02$ мккат/л, АлАТ - $0,69 \pm 0,09$ мкмоль/год·мл, АсАТ - $0,42 \pm 0,03$ мкмоль/год·мл, концентрація альбуміну в сироватці крові - 51 г/л.

Отже, під впливом проведеної корекції, стосовно до запропонованого способу, у робітника В. було досягнуто практично повне відновлення печінково-клітинного гомеостазу з наближенням відповідних показників до меж контрольної групи. Для закріплення позитивного результату йому було рекомендовано через 3 місяці після завершення корекції повторити курс прийому силібору, а через 6 місяців - авеолу, ехінацеї пурпурової, нікотинаміду й триовіту.

Проведення диспансерного обстеження протягом 6 місяців після завершення повторного курсу корекції дозволило встановити, що весь цей час загострень хронічного бронхіту й хронічного гепатиту в робітника В. не було, алергій також не зазначено. Показники крові, що характеризують стан печінки, у робітника В. зберігалися в межах норми.

Таким чином, заявлений спосіб профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності в робітників виробництва, зокрема ППЕ, має суттєві переваги стосовно найближчого аналога. Він не потребує дефіцитних або коштовних ліків, останні є препаратами рослинного походження, а тому менш токсичні, ніж хіміопрепарати, і не викликають алергій. Спосіб може застосовуватися в амбулаторних умовах. Він сприяє покращенню порушених метаболічних процесів в організмі робітників у результаті тривалого впливу чужорідних хімічних сполук і зменшенню в подальшому в них частоти загострень супутніх хронічних захворювань. Спосіб корисний для медицини захворювань хімічної етіології й може бути рекомендований для широкого впровадження в практику роботи профпатологічної служби, профільних науково-дослідних інститутів для надання медичної допомоги робітникам, які безпосередньо пов'язані з виробництвом ППЕ.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб профілактики й корекції печінково-клітинної недостатності в робітників виробництва хімічних речовин, що включає введення ентеросорбенту фібрабету, антиоксиданту крезацину, фосфатидилхолінових ліпосом з інкорпорованим крезацином та імуномодулятора тималіну, який **відрізняється** тим, що робітникам виробництва простих поліефірів фібрабет призначають протягом 10 діб, як антиоксидантний препарат - авеол, як імуномодулятор - ехінацею пурпурову, а також додатково - гепатопротектор силібор, вітамінні препарати нікотинамід і триовіт.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що авеол призначають по 15-20 крапель 2-3 рази на добу протягом 1 місяця за 30 хвилин до їжі, повторюючи прийом через 6 місяців.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що настоянку трави ехінацеї пурпурової призначають по 1/3 склянки 3 рази на добу протягом 30 діб поспіль, повторюючи курс через 6 місяців.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що силібор призначають по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі протягом 1 місяця, повторюючи прийом через 3 місяці.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нікотинамід призначають по 0,05 г 2 рази на добу протягом 12 днів після прийому їжі, а триовіт - по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 1 місяця після прийому їжі, повторюючи курс через 6 місяців.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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