

У організмі людей існує дві групи незамінних жирних кислот (EFAs). Ці кислоти називають "незамінними" тому що ссавцями вони синтезуватись *de novo* не можуть. Метаболічні шляхи цих кислот показано на Фіг.1. Ці жирні кислоти можуть взаємно перетворюватись у межах групи, однак у людей як група омега-6 (n-6) не може перетворюватись на групу омега-3, так і група омега-3 (n-3) не може перетворюватись на групу омега-6. Головними незамінними жирними кислотами у раціоні є лінолева кислота групи омега-6 і альфа-ліноленова кислота групи омега-3. Однак для здійснення більшості своїх біологічних функцій ці "батьківські" незамінні жирні кислоти повинні у ході обміну речовин перетворитись на інші жирні кислоти, показані на Фіг.1. Кожна жирна кислота, ймовірно, відіграє специфічну роль у організмі. Особливо важливими у групі n-6 є дигомогаммаліноленова кислота (DGLA, 20:3n-6) та арахідонова кислота (AA, 20:4n-6), у той час як особливо важливими у групі n-3 є ейкозапентенова кислота (EPA, 20:5n-3) та докозагексенова кислота (22:6n-3). Цей опис винаходу до патенту має особливе відношення до комбінацій AA та EPA.

AA є важливою складовою усіх клітинних мембран і, зокрема, клітинних мембран нервових клітин. Вона є важливою складовою багатьох систем трансдукції сигналів, які активуються багатьма різними формами стимулювання клітин. AA, як правило, знаходиться у клітинах у формі фосфоліпідів. Наслідком активації клітин є утворення ряду активних фосфоліпаз, які можуть виділяти AA як вільну кислоту. Вільна кислота має багато власних безпосередніх шляхів впливу на регулювання протеїназ та інших ферментів, на модулювання руху іонів кальцію тощо, на активацію рецепторів, наприклад, рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPARs), та на модулювання функції гена. Крім того, AA може перетворюватись на найрізноманітніші ще більш активні похідні, відомі під загальною назвою ейкозаноїдів. До них належать простагландини, лейкотриєни, тромбосани, оксикислоти різних типів, ліпоксини, гепоксиліни та багато інших сполук. Ці речовини часто залучаються до запальних та тромботичних реакцій і часто розглядаються як шкідливі за своїм загальним впливом. Цей шкідливий образ ілюструється тим, що інтравенозне введення AA часто є летальним унаслідок її тромботичних ефектів, а також тим, що стероїди, які широко застосовуються, зокрема, завдяки їх протизапальним ефектам, блокують виділення AA фосфоліпазами. Більше того, клас лікарських засобів, відомих як інгібітори циклооксигенази, який включає аспірин та багато інших добре відомих сполук, відомих своїми антитромботичними та протизапальними ефектами, пригнічує перетворення AA на простагландини та тромбосани.

Ця концепція потенційної токсичності AA стала широко відомою. Експертна організація у цій галузі, Міжнародна Спілка з Вивчення Жирних Кислот та Ліпідів (International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, ISSFAL), у 1999 році організувала семінар разом із Національним Інститутом Здоров'я (National Institutes of Health, NIH) (США). Підсумком семінару були рекомендації щодо використання незамінних жирних кислот людьми. Учасники, усі з яких є провідними експертами у цій галузі, не мали сумніву щодо шкідливих ефектів AA, і звернули на це особливу увагу у своїй заключній заяві [A.P.Сімопулос (A.P.Simopoulos) та інші, *Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids, Nutrition and Metabolism*, 1999; 43:127-130]. У повідомленні інформаційного бюлетеня ISSFAL про цей семінар вказувалося, що "після тривалого обговорення дійшли згоди щодо важливості для оптимального функціонування головного мозку та серцево-судинної системи зменшення поліненасичених жирних кислот (PUFAs) омега-6 саме тоді, коли у раціоні дорослих та новонароджених збільшується вміст поліненасичених жирних кислот омега-3. Це є необхідним для послаблення негативних ефектів арахідонової кислоти та її ейкозаноїдних продуктів".

У протилежність до цієї загальної думки щодо токсичності AA, експерти ISSFAL та NIH активно намагались сприяти підвищенню розуміння цінності незамінних жирних кислот n-3, зокрема, EPA та DHA, для людського здоров'я. Дійшли висновку, що EPA та DHA могли б замінити AA у фосфоліпідах клітинних мембран, а також зменшити синтез AA з лінолевої кислоти. Гадають, що зменшення рівнів AA за допомогою EPA та/або DHA може мати широкомасштабний цілющий вплив на людське здоров'я.

Цей винахід є наслідком нещодавніх несподіваних спостережень винахідника, які дозволяють зробити припущення про те, що ця точка зору може бути помилковою. У протилежність до загальної думки експертів, було встановлено, що AA скоріш є вкрай бажаною, аніж небажаною, і корисним може бути введення AA разом з EPA. Цей винахід надає такий комбінований спосіб лікувального впливу.

Цей винахід надає фармацевтичні композиції, до складу яких входить ейкозапентенова кислота або будь-яка придатна похідна (які у подальшому загалом згадуються як EPA) та арахідонова кислота (AA), як представлено у пунктах формули винаходу, що додається до цього опису. AA може замінюватись одним або декількома своїми попередниками, DGLA або GLA (гамма-ліноленова кислота). Відношення EPA:AA за варіантом, якому віддається перевага, знаходиться у межах від 1:1 до 20:1.

EPA за варіантом, якому віддається перевага, надається у дозі від 100мг/день до 10000мг/день. Композиція може представляти собою простий препарат, до складу якого входить 100-10000мг EPA. Альтернативна верхня межа становить 5000мг EPA. За варіантом, якому віддається перевага, до складу композицій за цим винаходом входить 1-4г EPA та 0,1-2,0г арахідонової кислоти (AA). Ще більша перевага віддається кількостям 1,5-3г EPA та 0,2-1г AA.

Композиція може бути препаратом у вигляді разової денної дози для введення вищезгаданих компонентів однією дозою або може мати форму зручних розділених доз, наприклад, форму денної дози, яка складається з чотирьох м'яких желатинових або інших капсул, кожна з яких містить 500мг EPA у придатній формі та 150мг AA у придатній формі.

Композиції за першим аспектом цього винаходу одержують шляхом комбінування EPA у біологічно засвоюваній формі, де EPA має як мінімум 50% чистоту, за варіантом, якому віддається перевага, як мінімум 90% чистоту, та арахідонової кислоти (AA) у будь-якій біологічно засвоюваній формі. Вихідні матеріали повинні включати матеріал, до складу якого входять значні кількості EPA. Те ж саме стосується AA, яка може мати як мінімум 30% чистоту, за варіантом, якому віддається перевага, як мінімум 90% чистоту.

За варіантом, якому віддається ще більша перевага, активний інгредієнт композицій за цим винаходом складається по суті повністю з EPA та AA або попередника AA. У цьому разі інші незамінні жирні кислоти у значних кількостях відсутні.

Щоб зробити композицію смачною, до її складу можуть включати коригенти або емульгатори. Можуть бути присутніми інші традиційні домішки, розріджувачі та наповнювачі. Препарат для внутрішнього застосування може мати форму капсули, сухого порошку, таблетки, масла, емульсії або будь-яку іншу придатну форму. Капсулами можуть бути тверді або м'які желатинові капсули, агарові капсули або будь-які інші придатні капсули.

ЕРА за варіантом, якому віддається перевага, складається із тригліцериду або етилового складного ефіру, який має 50% або вищу чистоту, за варіантом, якому віддається більша перевага, має вищу за 90% чистоту. Іншими формами жирних кислот, які можуть бути корисними, є вільні кислоти, солі, складні ефіри будь-якого типу, амідни, моно-, ди- або тригліцериди, фосфоліпіди або будь-яка інша форма, яка може забезпечити включення ЕРА до тканин тіла. Якщо розглядаються фосфоліпіди, з цього винаходу конкретно виключається застосування фосфоліпіду, до складу якого входять дві різні жирні кислоти, тобто до складу якого входить як ЕРА, так і АА (або попередник АА). У цих композиціях, однак, можуть застосовуватись фосфоліпіди, до складу яких входить ЕРА, у разі комбінування з фосфоліпідами, до складу яких входить АА або попередник АА.

Композиції за цим винаходом можуть застосовуватись для лікування різноманітних захворювань та розладів, у тому числі:

будь-якого психічного, неврологічного або іншого захворювання центральної або периферичної нервової системи, зокрема, шизофренії, депресії, біполярного розладу та дегенеративних розладів головного мозку, у тому числі хвороби Альцгеймера та інших різновидів деменцій і хвороби Паркінсона;

астми та інших захворювань дихальних шляхів;

захворювань шлунково-кишкового тракту, у тому числі запальної хвороби кишечника та синдрому подразнення товстої кишки;

запального захворювання, яке вражає будь-яку систему;

захворювання серцево-судинної системи;

дисліпідемії, будь-якої форми діабету або будь-якої форми хвороб обміну речовин;

дерматологічних захворювань;

хвороб нирок або сечових шляхів;

захворювань печінки;

захворювань чоловічих або жіночих органів розмноження, наприклад, грудної або передміхурової залози;

раку або ракової кахексії;

хвороб голови та шиї, у тому числі хвороби ротової порожнини та зубів, очей або вух;

інфекції, викликані вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими або іншими мікроорганізмами.

Вони можуть застосовуватись також як загальна живильна домішка.

Цим винаходом додатково надається спосіб лікування або запобігання будь-яких із вищезгаданих захворювань або станів, зокрема, неврологічних та психічних розладів, особливо шизофренії, депресії, біполярного розладу та дегенеративних розладів головного мозку, у тому числі хвороби Альцгеймера та інших різновидів деменцій і хвороби Паркінсона. Спосіб лікування або запобігання полягає, наприклад, у комбінованому застосуванні ЕРА та АА за схемою прийняття лікарського засобу у межах від 100мг/день до 10000мг/день ЕРА і при відношенні ЕРА:АА у межах від 1:1 до 20:1. Замість АА може застосовуватись попередник АА, який вибирають з-поміж DGLA та GLA. Перевага віддається діапазону відношень ЕРА:АА (або її попередника) від 1:1 до 5:1.

Цей винахід додатково надає спосіб лікування або запобігання будь-якого захворювання, яке вибирають із групи, до складу якої входять:

астма та інші захворювання дихальних шляхів;

захворювання шлунково-кишкового тракту, у тому числі запальна хвороба кишечника та синдром подразнення товстої кишки;

запальне захворювання, яке вражає будь-яку систему;

захворювання серцево-судинної системи;

будь-яка форма дисліпідемії, будь-яка форма діабету або будь-яка форма хвороб обміну речовин;

будь-яка форма дерматологічних захворювань;

будь-яка форма хвороби нирок або сечових шляхів;

будь-яка форма захворювання печінки;

будь-яка форма захворювання чоловічих або жіночих органів розмноження або споріднених вторинних статевих органів, наприклад, грудної або передміхурової залози;

будь-яка форма раку або ракової кахексії;

будь-яка хвороба голови та шиї, у тому числі хвороби ротової порожнини та зубів, очей або вух; та

будь-яка форма інфекції, викликані вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими або іншими мікроорганізмами,

наприклад, шляхом комбінованого застосування ЕРА та АА за схемою прийняття лікарського засобу у межах від 100мг/день до 10000мг/день ЕРА і при відношенні ЕРА:АА у межах від 1:1 до 20:1. Замість АА може застосовуватись попередник АА, DGLA або GLA. Перевага віддається діапазону відношень ЕРА:АА (або її попередника) від 1:1 до 5:1.

До цього винаходу включено застосування композицій за цим винаходом для виготовлення лікарського засобу для лікування або запобігання будь-якого захворювання або розладу, у тому числі тих, що були згадані перед тим.

Конкретними запропонованими терапевтичними композиціями є композиції, які надають не менше ніж 100мг і не більше ніж 10000мг ЕРА на день у комбінації з АА, DGLA або GLA дозами у межах від 100мг/день до 10000мг/день. Альтернативна верхня межа жирних кислот дорівнює 5000мг/день. Особлива перевага віддається кількості 1-4г/день ЕРА у комбінації з 0,1-2,0г/день арахідонової кислоти або одного з її попередників, GLA або DGLA. Ще більша перевага віддається композиції, яка містить 1,5-3г ЕРА та 0,2-1г АА. Цей винахід додатково надає композицію, наприклад, у формі однократної дози, яка містить 1,5-3г ЕРА та 0,1-

2,0г арахідонової кислоти або одного з її попередників.

Відношення EPA до жирної кислоти омега-6 є важливим, оскільки наслідком занадто великої кількості EPA, ймовірно, буде втрата AA з мембран, у той час як наслідком занадто великої кількості AA можуть бути негативні явища із причини надмірного перетворення AA на ейкозаноїд. Відношення EPA до AA або DGLA чи GLA, таким чином, ніколи не повинно бути меншим за 1:1, за варіантом, якому віддається перевага, повинно бути у межах 20:1-1:1, і за варіантом, якому віддається ще більша перевага, повинно бути у межах 5:1-1:1. Ці комбінації забезпечать те, що цілющі ефекти EPA будуть підсилюватись та підтримуватись навіть при відносно високих дозах EPA, оскільки надання AA та її попередників буде запобігати вичерпанню AA, яке може відбутись у тому разі, коли буде надано занадто багато однієї EPA.

Під час абсорбування з кишечника та у межах організму, складові EPA легко трансформуються непошкодженими з однієї хімічної форми до іншої. Елементарні складні ефіри, наприклад, етиловий або метиловий складні ефіри, легко розщеплюються естеразами, після чого вивільнені жирні кислоти можуть зв'язуватись альбуміном або іншими зв'язувальними або транспортувальними білками або включатись до складних ліпідів, наприклад, фосфоліпідів, холестеринового складного ефіру або гліцеридів. Жирні кислоти у цих композиціях можуть, таким чином, вводитись у будь-якій формі, наприклад, у формі гліцеридів, складних ефірів, вільних кислот, солей, фосфоліпідів, амідів або будь-якій іншій формі, яка забезпечить їх включення до складу крові та клітинних мембран.

EPA, AA, DGLA або GLA можна одержувати з будь-якого придатного джерела, у тому числі з олій з насіння рослин, мікробних олій з водоростей або грибів або жирів морського походження з риби або інших морських тварин. Вони можуть застосовуватись у формі природної олії, якщо ця олія задовольняє необхідним вимогам до чистоти вихідного матеріалу або може очищатись з одержанням продуктів, до складу яких входить 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% або більше жирної кислоти. Особливо придатною формою EPA є високочистий етиловий складний ефір, опис якого наведено у заявці на патент, основу якої становить попередня [заявка Великобританії 9901809.5]. Можливим, хоча на цей час економічно нездійсненим, є також одержання жирних кислот синтетичними шляхами.

Після одержання та необхідного очищення олій, до складу яких входять окремі жирні кислоти, вихідні матеріали можуть змішуватись з одержанням необхідних співвідношень EPA до AA, DGLA або GLA, які описувались перед тим.

Після цього змішані композиції жирних кислот можуть включатись до складу будь-якої придатної дозованої лікарської форми для введення пероральним, ентеральним, парентеральним, ректальним, вагінальним, черезшкірним або іншим шляхом. Придатними способами введення продуктів є м'які або тверді желатинові капсули, ароматизовані суміші олій, емульгатори або інші рідкі форми та мікрокапсульовані порошки або інші носії сухих форм.

Ілюстративні лікарські форми

(а) М'які або тверді желатинові капсули, кожна з яких містить 500мг або 1000мг суміші 10 частин 95% чистоти етилейкозапентеноату до 2 частин 95% чистоти AA;

(б) Як у (а), однак де AA та етилові складні ефіри EPA замінюють жирними кислотами у будь-якій іншій придатній біозасвоюваній формі, наприклад, у формі вільної кислоти, три-, ди- або моногліцериду, інших складних ефірів, солей, наприклад, солей натрію, калію або літію, амідів, фосфоліпідів або будь-яких інших придатних похідних;

(с) Як у (а) або (б), однак де EPA або похідна EPA має 50%, 60%, 70%, 80% або 90% чистоту та де AA або похідна AA має 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% або 90% чистоту;

(d) Як у (а)-(с), однак де відношення EPA до AA знаходиться десь у межах від 1:1 до 20:1;

(е) Як у (а)-(d), однак де матеріал є у формі уміщеного у мікрокапсули порошку, який може застосовуватись як порошок або пресуватись у таблетки. Такі порошки можна одержати різноманітними технологічними способами, відомими фахівцям у цій галузі;

(f) Як у (а)-(d), однак де лікарська форма є рідиною або емульсією, відповідно коригованою для смачного перорального введення;

(g) Як у (а)-(d), однак де матеріал вводиться до складу композиції, придатної для місцевого нанесення, наприклад, крему або мазі;

(h) Як у (а)-(g), однак де AA замінюють одним з її попередників, GLA або DGLA.

Короткий опис фігур

Фіг.1 - метаболічні шляхи двох груп незамінних жирних кислот.

Експериментальні дані

Було проведено експеримент із введення плацебо та трьох різних доз EPA, 1г/день, 2г/день та 4г/день, при лікуванні шизофренії у пацієнтів, які приймали також антишизофренічний лікарський засіб клозапін. Результати попередніх експериментальних досліджень дозволяли висунути припущення про те, що EPA буде мати бажані ефекти і очікувалось, що результат буде тим кращим, чим вищою буде доза EPA. До експерименту, тривалість якого становила 12 тижнів, залучили 31 пацієнта. Стан пацієнтів оцінювали на вихідному рівні та через 12 тижнів за допомогою Шкали позитивних та негативних симптомів при шизофренії (Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia, PANSS). Ступінь поліпшення (у відсотках), порівняно з вихідним рівнем, показано у таблиці 1. Плацебо викликав незначний ефект, більший ефект спостерігався у разі введення 1г/день, доза у 2г/день викликала великий ефект, який оцінювався у 26,0%, порівняно зі звичайним 15-20% поліпшенням за цією Шкалою, що забезпечувалось існуючими лікарськими засобами для шизофренії. Очікувалось, що доза у 4г/день викличе найбільший ефект, однак цього не трапилось. Ефект дози у 4г/день у цьому експерименті був значно меншим, аніж ефект дози у 2г/день і порівняним з ефектом дози у 1г/день.

Відсоткове поліпшення
від вихідного рівня до 12 тижнів
за Шкалою позитивних та негативних симптомів при
шизофренії (PANSS) у пацієнтів, що одержували
плацебо, 1г/день, 2г/день або 4г/день
етилейкозапентеноату

	Плацебо	1г	2г	4г
Кількість	7	9	9	6
Поліпшення	6,0%	18,3%	26,0%	16,3%

У цих пацієнтів, а також у додаткової групи пацієнтів, перед початком лікування та через 12 тижнів визначали рівні DGLA, AA, EPA та DHA у еритроцитах. Результати, які частково очікувались, а частково були неочікуваними, наведено у таблиці 2. Як і очікувалось, спостерігалось дозозалежне підвищення EPA, яке було тим більшим, чим більшою була доза. Очікувалось також прогресуюче зменшення вмісту AA, причому це зменшення вмісту AA повинно було бути тим більшим, чим більшою була доза EPA. Однак цього не трапилось. Доза EPA у 1г/день викликала невелике збільшення вмісту AA, у той час як доза у 2г/день викликала велике збільшення. Доза EPA у 4г/день викликала очікуване зменшення вмісту AA.

Таблиця 2

Зміни концентрації
(у мкг/г) ейкозапентенової кислоти (EPA) та
арахідонової кислоти (AA) у еритроцитах від
вихідного рівня до 12 тижнів у чотирьох групах
пацієнтів, хворих на шизофренію, які одержували
плацебо або етил-EPA у дозі 1г/день, 2г/день або
4г/день + означає підвищення та - означає зменшення

	Плацебо	1г	2г	4г
EPA	-0,6	+2,4	+33,7	+49,0
AA	-12,6	+2,7	+29,4	-26,5

Видається, що поліпшення симптомів шизофренії більшою мірою пов'язувалось зі змінами вмісту AA, аніж зі змінами вмісту EPA. Це перевірялось на більшій групі пацієнтів, де поліпшення за PANSS корелювали зі змінами вмісту усіх найважливіших незамінних жирних кислот. У таблиці 3 наведено значення r , коефіцієнта кореляції, а також статистична значущість співвідношення. Значення $r=1,0$ означає, що два параметри повністю пов'язуються між собою, у той час як значення $r=0$ означає повну відсутність будь-якого зв'язку.

Таблиця 3

Кореляції між
змінюю загальної бальної оцінки
за PANSS від вихідного рівня до 12 тижнів
та змінюю концентрації різних незамінних жирних
кислот у еритроцитах від вихідного рівня до 12 тижнів.
Представлені значення r , коефіцієнта
кореляції, за результатами лінійного регресійного
аналізу, p - статистична значущість співвідношення

Жирна кислота	Коефіцієнт кореляції r	Статистична значущість p
Дигомогаммаліноленова (DGLA)	-0,51	0,09
Арахідонова (AA)	-0,81	0,001
Ейкозапентенова (EPA)	-0,07	0,84
Докозапентенова (DPA)	-0,12	0,76
Докозагексенова (DHA)	-0,35	0,13

Виходячи з таблиці, очевидно, що найсильніший взаємозв'язок існує з AA, у той час як взаємозв'язок з DGLA є дещо слабкішим. Підвищення вмісту цих двох жирних кислот сильно пов'язується з поліпшенням симптомів шизофренії, про що свідчить зменшення бальної оцінки за PANSS, звідси негативні кореляції. У протилежність до цього, взаємозв'язок з EPA є майже відсутнім, оскільки високі дози EPA пов'язуються зі зменшенням рівнів AA у еритроцитах і втратою клінічного ефекту.

Ці результати були повністю неочікуваними. Не говорячи вже про те, що сама EPA є найбажанішою жирною кислотою у клітинних мембранах, видається, що AA та DGLA є більш корисними. Найімовірнішим тлумаченням цього факту є те, що AA є бажаною у тому разі, коли вона утримується у фосфоліпідах мембрани і не перетворюється на потенційно небезпечні ейкозаноїди. Ефект EPA може полягати у пригніченні фосфоліпаз і утримуванні, завдяки цьому, AA у формі фосфоліпідів. Дуже високі дози EPA, однак, витісняли AA, і терапевтичний ефект втрачався.

Це тлумачення було підтверджено результатами експериментального дослідження, під час якого саму AA давали п'яти пацієнтам, хворим на шизофренію. Очікували, що їх стан поліпшиться, однак фактично він погіршився. Наслідком введення AA, без EPA для пригнічення фосфоліпаз, може бути збільшення утворення ейкозаноїдів, а не включення AA до фосфоліпідів.

Висновок на основі результатів цих досліджень полягає у тому, що ЕРА є бажаною не сама по собі, але тому, що вона підвищує рівень АА у фосфоліпідах мембрани. Високі дози ЕРА, які майже не мають цінності самі по собі, можуть бути небажаними, оскільки вони ведуть до надмірної втрати АА з мембран. Спосіб подолання цієї проблеми та підсилення явно бажаних ефектів ЕРА полягає у застосуванні відносно низьких доз ЕРА, але також у підвищенні рівня АА шляхом введення ЕРА або з АА, або з одним з її попередників, DGLA або гамма-ліноленовою кислотою (GLA). Коли АА у дозі 1г/день вводили двом пацієнтам, які вже приймали ЕРА у дозі 2г/день впродовж 3 місяців, у них спостерігали значне додаткове поліпшення без будь-якого погіршення, яке спостерігалось у разі введення лише АА.

[Патент США №4,977,187] надає комбінації жирних кислот n-3 та жирних кислот n-6 і вітаміну Е при лікуванні шизофренії. Цей патент, однак, не спрямовує уваги конкретно на АА, конкретно на ЕРА, на конкретну комбінацію ЕРА з АА або її безпосередніми попередниками, на конкретні дози та співвідношення ЕРА та АА, опис яких наведено у цьому патенті. За описом [до патенту США №4,977,198] та відповідних патентів, будь-яка жирна кислота n-6 може комбінуватись із будь-якою жирною кислотою n-3 у будь-якому співвідношенні.

Огляд літератури дозволяє висунути припущення про те, що феномен, опис якого наведено, має відношення не тільки до шизофренії, але також до декількох розладів, де ЕРА є терапевтично придатною. Існує багато досліджень з описом значення низьких доз продуктів, які містять ЕРА, при захворюваннях серцево-судинної системи, при запальних хворобах та при інших розладах. Однак, коли дослідники перейшли до більш високих доз, ці бажані терапевтичні ефекти були втрачені. Наведемо два приклади. Високі дози ЕРА не мали жодного цілющого ефекту у пацієнтів, яких було піддано пластичній операції на судинах у зв'язку з захворюванням коронарних судин, та у пацієнтів із запальною хворобою кишечника, хоча результати раніше проведених досліджень із меншими дозами ЕРА показали значний цілющий ефект. Автори не мали реального пояснення невдачі цих експериментів і не розглядали можливості того, що причиною могло бути надмірне вичерпання АА.

Застосування композицій за цим винаходом може бути дуже широкомасштабним.



ФІГ. 1