



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14602 (13) A

(51) A 61 K 35/00

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДбез проведення експертизи по суті  
на підставі Постанови Верховної Ради України  
№ 3769 XII від 23 XII 1993 рПублікується  
в редакції зазначення

(54) ЗАСІБ ДЛЯ ВИВЕДЕННЯ РАДІОНУКЛІДІВ І НОРМАЛІЗАЦІЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ

(21) 94022983  
(22) 03.02.94  
(24) 20.01.97  
(46) 25.04.97. Бюл. № 2  
(47) 20.01.97  
(72) Жила Віра Антонівна, Гаценко Георгій Миколайович, Кургаєв Володимир Вікторович, Олексенко Світлана Іванівна, Михайлов Сергій Анатольєвич, Аркадьєв Вячеслав Георгієвич, Максимов Юрій Миколайович, Ліповський Іван Михайлович  
(73) Інститут фармакології та токсикології Академії медичних наук України (UA), Мале підприємство "Кристал" (UA)  
(57) Средство для выведения радионуклидов и нормализации иммунологической реактивности организма, содержащее биологически активные вещества природного происхождения, отличающееся тем, что в качестве средства использован состав природного происхождения, содержащий корневища айры обыкновенного, корневища лапчатки прямостоячей, траву чистотела большого, траву зверобоя продырявленного, соцветия липы, корневища и корни девясила высокого, траву череды трехраздельной, кору дуба, плоды аронии черноплодной, плоды шиповника, плоды боярышника, плоды калины обыкновенной, траву тимьяна обыкновенного, траву полыни горькой, соцветия ромашки обыкновенной, траву донника лекарственного, листья крапивы двудомной, мед натуральный, концентрат яблочного сока, концентрат ви-

ноградного сока, при следующем соотношении компонентов, г/л 50° спирта этилового:

Корневища айры обыкновенного	15-15,0
Корневища лапчатки прямостоячей	1,5-15,0
Трава чистотела большого	1,0-10,0
Трава зверобоя продырявленного	1,0-10,0
Соцветия липы	1,0-10,0
Корневища и корни девясила высокого	1,5-15,0
Трава череды трехраздельной	0,5-5,0
Кора дуба	2,0-20,0
Плоды аронии черноплодной	2,0-20,0
Плоды шиповника	4,0-40,0
Плоды боярышника	4,0-40,0
Плоды калины обыкновенной	1,5-15,0
Трава тимьяна обыкновенного	1,0-10,0
Трава полыни горькой	0,5-5,0
Соцветия ромашки обыкновенной	1,0-10,0
Трава донника лекарственного	1,0-10,0
Листья крапивы двудомной	2,0-20,0
Мед натуральный	1,0-10,0
Концентрат яблочного сока	16-16,0
Концентрат виноградного сока	16-16,0

(19) UA (11) 14602 (13) A

Изобретение относится к медицине, в частности к фармакотерапии поражений радионуклидами, и может быть использовано для выведения р.ч. нуклидов и нормализации иммунологической реактивности организма.

Катастрофа на Чернобыльской АЭС поставила перед человечеством новую важную задачу — поиск средств, выводящих радионуклиды из организма. При этом, в связи с тем, что большая часть населения Украины живет на территориях, загрязненных радионуклидами, необходимы лекарственные средства, которые могли бы применяться длительно, без ущерба для здоровья. Постоянное поступление радионуклидов, как правило, сопровождается иммунодефицитом [1, 2], следствием которого могут быть онкологические и инфекционные заболевания, нарушения функции печени и желудочно-кишечного тракта, легочной и нервной систем, заболевания крови и воспалительные процессы, в связи с чем наиболее оптимальным при поражении радионуклидами было бы применение лекарственных средств, не только выводящих радионуклиды, но и нормализующих иммунологическую реактивность организма.

Известно применение в качестве средства для выведения радионуклидов из организма ионообменных материалов, химических веществ биологических полимеров, продуктов природного происхождения [3, 4, 5, 6, 7]. Также известно применение препаратов, нормализующих иммунный статус [8, 9].

Однако невозможность длительного применения одних веществ (из-за токсичности и побочных эффектов) и малая широта терапевтического действия других, а также невозможность обеспечить их необходимое количество (из-за трудоемкости технологии, малой доступности сырья, его дороговизны и т.д.) ограничивает их применение [4, 5, 10]. Кроме того, в литературе отсутствуют данные о препаратах, обладающих комплексным действием, т.е. сочетающих в себе радионуклидывыводящие способности и иммунокорректирующий эффект.

В качестве прототипа выбрана работа [10], в которой показано, что в условиях хронического эксперимента аминокислота метионин (224 и 560 мг на крысу) в комплексе с кальцием фосфорнокислым трехзамещенным (256 мг на крысу), включенная в диету экспериментальных животных, снижает накопление цезия-137 на 21–52%. Вместе с тем для получения метионина необходимо дорогостоящее сырье, кроме того, обеспечить таким препаратом значительное количество лиц, пострадавших в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС или про-

живающих на загрязненных территориях, практически невозможно. Использование метионин-кальциевой диеты эффективно лишь в отношении инкорпорированных радионуклидов, ее влияние на иммунитет не выявлено.

Институтом фармакологии и токсикологии, в соответствии с заказом работников Чернобыля и 30-километровой зоны (Постановление Верховного Совета Украины прилагается) разработан препарат растительного происхождения, предназначенный для элиминации радионуклидов из организма и нормализации иммунитета.

В основу изобретения поставлена задача создать такое лекарственное средство природного происхождения, которое выводило бы радионуклиды и нормализовало иммунологическую реактивность организма, нарушенную вследствие постоянного поступления радионуклидов и могло применяться длительно, без ущерба для здоровья, а сырье для его производства было бы доступно.

Поставленная задача достигается применением состава природного происхождения, содержащего корневища аира обыкновенного, корневища лапчатки прямостоячей, траву чистотела большого, траву зверобоя продырявленного, соцветия липы, корневища и корни девясила высокого, траву череды трехраздельной, кору дуба, плоды аронии черноплодной, плоды шиповника, плоды боярышника, плоды калины обыкновенной, траву тимьяна обыкновенного, траву полыни горькой, соцветия ромашки обыкновенной, траву донника лекарственного, листья крапивы двудомной, мед натуральный, концентрат яблочного сока, концентрат виноградного сока, при следующем соотношении компонентов, г/1 л 50° спирта:

Серия I    Серия II    Серия III

Корневища аира обыкновенного	1,5	7,5	15,0
Корневища лапчатки прямостоячей	1,5	7,5	15,0
Трава чистотела большого	1,0	5,0	10,0
Трава зверобоя продырявленного	1,0	5,0	10,0
Соцветия липы	1,0	5,0	10,0
Корневища и корни девясила высокого	1,5	7,5	15,0
Трава череды трехраздельной	0,5	2,5	5,0
Кора дуба	2,0	10,0	20,0
Плоды аронии черноплодной	2,0	10,0	20,0
Плоды шиповника	4,0	20,0	40,0
Плоды боярышника	4,0	20,0	40,0
Плоды калины обыкновенной	1,5	7,5	15,0

Трава тимьяна обыкновенного	1,0	5,0	10,0
Трава полыни горькой	0,5	2,5	5,0
Соцветия ромашки обыкновенной	1,0	5,0	10,0
Трава донника лекарственного	1,0	5,0	10,0
Листья крапивы двудомной	2,0	10,0	20,0
Мед натуральный	1,0	5,0	10,0
Концентрат яблочного сока	1,6	8,0	16,0
Концентрат виноградного сока	1,6	8,0	16,0

Достижимый эффект обеспечивается за счет синергического действия вышеперечисленных компонентов, что подтверждено экспериментально.

Предлагаемое средство получают следующим образом.

I этап. Приготовление экстракта.

Растительное сырье измельчают, помещают в закрывающийся отстойник и, после добавления 5-кратного объема, экстрагента (50° этиловый спирт), настаивают при 15–20°С, время от времени перемешивая, в течение 3 сут, затем фильтруют. Повторно заливают сырье таким же количеством экстрагента, повторяют процесс. Оба фильтрата соединяют и фильтруют, используя вакуумный насос и фильтр-пресс.

II этап. Приготовление средства.

К полученному извлечению добавляют мед, концентрат цикория обыкновенного, а также виноградного и яблочного соков, и, после отстаивания в течение 2–3 сут и фильтрования, доводят до 50° содержания этилового спирта.

Полученное средство применяется в виде 5% водного раствора.

Пример 1. Влияние лекарственного средства на содержание инкорпорированного цезия-137 в организме животных.

Каждая серия состоит из 6–8 мышей массой 18–24 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Изотоп (цезий-137 – азотнокислый) в виде водного раствора вводят ежедневно перорально в течение всего срока эксперимента в следующих количествах: с 1 по 5 день – по 1,8 МБк/кг, с 6 по 15 день – по 0,92 МБк/кг, с 16 по 34 день – по 0,44 МБк/кг. Лекарственное средство в виде 5% водного раствора вводят ежедневно перорально в течение всего срока эксперимента по 1 мл/кг 2 раза в день. Контролем служат животные, которым в тех же условиях эксперимента наряду с изотопом вводят физиологический раствор. На 15-, 25- и 35-й день эксперимента, через 24 ч после последнего введения вещества, берут образцы кро-

ви, мышц, кишечника, мочи и кала животных обрабатывают (11, 12) и подвергают радиометрии на жидкостном сцинтилляционном счетчике фирмы "ЛКВ-Приборы" (Швеция). Различия между контролем (цезий-137) и каждой серией (цезий-137+лекарственное средство) считается достоверным при  $P < 0,05$  [13].

Результаты исследований представлены в табл. 1–3.

Установлено, что применение различных серий (I–III) лекарственного средства приводит к снижению содержания цезия-137 в органах и тканях животных, возрастая – в моче и кале. Применение лекарственного средства в меньших количествах, чем в серии I, не приводит к положительному результату, в больших количествах, чем в серии III, нецелесообразно, так как возрастания эффекта не отмечено.

Таким образом, проведенные исследования показали, что лекарственное средство снижает содержание инкорпорированного цезия-137 в организме.

Пример 2. Влияние лекарственного средства на активность иммунной системы животных в условиях хронического поступления цезия-137.

Каждая серия состоит из 10 мышей массой 18–24 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Изотоп (цезий-137-азотнокислый) в виде водного раствора вводят ежедневно перорально в течение всего срока эксперимента в следующих количествах: 1–5 день – 1,8 МБк/кг, 6–15 день – 0,92 МБк/кг, 16–34 день – 0,92 МБк/кг. Лекарственное средство вводят в виде 5% водного раствора ежедневно перорально в течение всего срока эксперимента по 1 мл 2 раза в день. Контролем служат интактные животные, а также животные, которым, наряду с изотопом, вводят физиологический раствор. С целью определения активности иммунной системы организма в условиях хронического поступления радионуклида, а также выявления возможного лечебного эффекта лекарственного средства при данной патологии, проведено изучение гуморального иммунного ответа, как наиболее интегрального показателя, отображающего участие всех клеточных структур иммунной системы и их взаимодействие в процессе ответной иммунной реакции организма. В качестве тимус-зависимого антигена служат эритроциты барана –  $10^8$  клеток в 0,2 мл на 20 г массы животных, иммунизацию проводят внутрибрюшинно. Реакцию оценивают по титрам циркулирующих антител (гемолизины и геммагглютинины) на 15-, 25- и 35-й день после начала эксперимента – через 7 сут после иммунизации, на микропанелях по утвержденным ме-

тодам (14,15). Весь цифровой материал подвергается статистической обработке (16).

Результаты исследований представлены в табл.4.

Установлено, что во все сроки эксперимента у животных, получавших только изотоп, регистрируется снижение титров циркулирующих антител. В то же время применение различных серий (I-III) лекарственного средства оказывает положительное влияние на гуморальный иммунный ответ – уровень циркулирующих антител возрастает по отношению к контролю (цезий-137). Применение лекарственного средства в меньших количествах, чем в серии I, не приводит к положительному результату, в больших количествах, чем в серии III, нецелесообразно, так как возрастание эффекта не отмечено.

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение лекарственного средства нормализует гуморальный иммунный ответ, нарушенный вследствие хронического поступления цезия-137 в организм.

**Пример 3.** Определение острой токсичности лекарственного средства.

Острая токсичность лекарственного средства (серия-III) изучена на белых мышах (17-25 г) и крысах (180-220 г) содержащихся на стандартном рационе вивария. Лекарственное средство вводят перорально в виде 5% водного раствора.

Результаты исследований представлены в табл.5.

Установлено, что при введении в максимально возможных дозах лекарственное средство не приводит к гибели животных.

Изучение хронической токсичности 5% водного раствора лекарственного средства (серия III) в дозе 2 мл/кг в течение 2-месячного ежедневного перорального введения не выявило какие-либо отрицательные эффекты со стороны жизненно важных систем организма (центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, почки, кровь) как на функциональном, так и на морфологическом уровнях; гибель животных отсутствовала.

Таким образом, лекарственное средство нетоксично и при длительном поступлении в организм не оказывает негативного влияния.

Все вышеизложенное свидетельствует, что лекарственное средство выводит радиоактивные вещества, оказывая при этом нормализующее влияние на иммунную систему, нетоксично и при длительном применении не оказывает отрицательного влияния на жизненно важные системы организма.

По сравнению с прототипом предлагаемое средство обладает следующими преимуществами: более широким спектром фармакологического действия (не только выводит радионуклиды, но и нормализует иммунологическую реактивность организма), общедоступно и технологично.

Предлагаемое средство может найти применение в качестве лечебно-профилактического средства в здравоохранении у лиц, находящихся на территориях, загрязненных в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС, а также у лиц, работающих с радиоактивными веществами.

Таблица 1

Содержание цезия-137 в тонком кишечнике, плазме крови, мышцах, моче и кале леченых животных, I серия, МБк/кг, МБк/л, n = 6-8

Условия эксперимента	Статистические показатели	Тонкий кишечник	Плазма крови	Мышцы	Моча	Кал
15-й день						
Контроль	M ± m	1,84 ± 0,12	0,17 ± 0,013	2,70 ± 0,21	0,71 ± 0,04	0,21 ± 0,01
Опыт	M ± m	1,07 ± 0,06*	0,11 ± 0,01*	2,37 ± 0,21*	2,02 ± 0,12*	0,25 ± 0,02*
25-й день						
Контроль	M ± m	5,02 ± 0,25	0,23 ± 0,02	5,77 ± 0,37	3,35 ± 0,16	0,45 ± 0,02
Опыт	M ± m	3,76 ± 0,20*	0,11 ± 0,01*	3,74 ± 0,23*	6,14 ± 0,21*	0,61 ± 0,03*
35-й день						
Контроль	M ± m	3,73 ± 0,16	0,28 ± 0,02	5,40 ± 0,11	0,18 ± 0,07	0,73 ± 0,04
Опыт	M ± m	2,84 ± 0,10*	0,20 ± 0,02*	3,78 ± 0,17*	1,99 ± 0,26*	0,97 ± 0,08*

\* - P < 0,05

Таблица 2

Содержание цезия-137 в тонком кишечнике, плазме крови, мышцах, моче и кале леченых животных, II серия, МБк/кг, МБк/л, n = 6-8

Условия эксперимента	Статистические показатели	Тонкий кишечник	Плазма крови	Мышцы	Моча	Кал
15-й день						
Контроль	M ± m	1,88 ± 0,14	0,19 ± 0,01	3,04 ± 0,24	0,79 ± 0,05	0,23 ± 0,02
Опыт	M ± m	1,20 ± 0,07*	0,13 ± 0,01*	2,67 ± 0,24*	2,46 ± 0,73*	0,31 ± 0,02*
25-й день						
Контроль	M ± m	5,57 ± 0,30	0,25 ± 0,02	6,42 ± 0,43	3,92 ± 0,19	0,50 ± 0,03
Опыт	M ± m	4,34 ± 0,23*	0,12 ± 0,02*	4,19 ± 0,26*	6,91 ± 0,26*	0,62 ± 0,03*
35-й день						
Контроль	M ± m	4,04 ± 0,16	0,31 ± 0,03	6,00 ± 0,31	0,21 ± 0,09	0,79 ± 0,04
Опыт	M ± m	3,18 ± 0,11*	0,22 ± 0,03*	0,43 ± 0,19*	4,07 ± 0,24*	0,98 ± 0,04*

\* - P < 0,05

Таблица 3

Содержание цезия-137 в тонком кишечнике, плазме крови, мышцах, моче и кале леченых животных, III серия, МБк/кг, МБк/л, МБк/л, n = 6-8

Условия эксперимента	Статистические показатели	Тонкий кишечник	Плазма крови	Мышцы	Моча	Кал
15-й день						
Контроль	M ± m	1,67 ± 0,12	0,17 ± 0,01	2,70 ± 0,21	0,71 ± 0,04	0,20 ± 0,01
Опыт	M ± m	1,07 ± 0,06*	0,11 ± 0,01*	2,37 ± 0,21*	2,18 ± 0,11*	0,27 ± 0,02*
25-й день						
Контроль	M ± m	5,00 ± 0,27	0,22 ± 0,02	5,75 ± 0,38	3,52 ± 0,17	0,45 ± 0,02
Опыт	M ± m	3,89 ± 0,20*	0,11 ± 0,01*	3,76 ± 0,23*	6,20 ± 0,23*	0,56 ± 0,03*
35-й день						
Контроль	M ± m	3,63 ± 0,14	0,28 ± 0,02	5,39 ± 0,27	0,19 ± 0,08	0,71 ± 0,03
Опыт	M ± m	2,86 ± 0,10*	0,20 ± 0,03*	3,79 ± 0,02*	3,16 ± 0,21*	0,88 ± 0,04*

\* - P < 0,05

Таблица 4

Влияние лекарственного средства на активность иммунной системы животных  
в условиях хронического поступления цезия-137.  $M \pm m$ ,  $n = 10$

Сывороточные антитела, $10^2$	Норма	Контроль (цезий-137)	Цезий-137+лекарственное средство		
			I серия	II серия	III серия
15-й день					
гемолизины	$12,0 \pm 0,01$	$10,0 \pm 0,5^*$	$10,3 \pm 0,3^*$	$11,0 \pm 0,5$	$11,3 \pm 0,5$
гемагглютинины	$9,0 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,6^*$	$7,3 \pm 0,4^{**}$	$7,1 \pm 0,4^{**}$	$7,9 \pm 0,3^{**}$
25-й день					
гемолизины	$11,2 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,4^*$	$8,0 \pm 0,57^*$	$8,4 \pm 0,2^{*, **}$	$8,8 \pm 0,17^{*, **}$
гемагглютинины	$8,8 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,33^*$	$5,4 \pm 0,4^*$	$6,0 \pm 0,01^{*, **}$	$7,4 \pm 0,1^{*, **}$
35-й день					
гемолизины	$11,5 \pm 0,3$	$8,15 \pm 0,25^*$	$9,1 \pm 0,08^*$	$10,5 \pm 0,25^{**}$	$11,0 \pm 0,2^{**}$
гемагглютинины	$8,6 \pm 0,35$	$5,70 \pm 0,33^*$	$7,9 \pm 0,44^{**}$	$7,7 \pm 0,12^{**}$	$8,1 \pm 0,2^{**}$

\* -- достоверность по отношению к норме.

\*\* -- достоверность по отношению к контролю (цезий-137)

Таблица 5

Определение токсичности лекарственного средства

Доза мл/кг	Вид введения	Кол-во вве- дений	Вид живо- тных	Кол-во живо- тных	Леталь- ность, %
10,0	внутрибрюшинно	1	мыши	10	0
25,0	перорально	1	мыши	10	0
15,0	перорально	1	крысы	10	0
20,0	перорально	1	крысы	10	0

Упорядник

Техред М.Моргентал

Корректор М. Куль

Замовлення 4139

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкриття зяціонерів: господарство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101