

(11) Patent numeris: **4187**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 33/24**

(21) Paraiškos numeris: **95-092**

(22) Paraiškos padavimo data: **1995 08 14**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1997 02 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1997 07 25**

(72) Išradėjas:

Tamara Vasilievna Vorobieva, RU

(73) Patent savininkas:

Tamara Vasilievna Vorobieva, ul. Lenina 18-47, 185035 Petrozavodsk, RU

(74) Patentinis patikėtinis:

Otilija Klimaitienė, 35, A. Stanevičiaus g. 56-36, 2029 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Imunomoduliuojančio veikimo ir audinio ląstelių sutrikusio dauginimosi reguliavimo sistemos atstatymo medžiaga

(57) Referatas:

Imunomoduliuojančio veikimo ir audinio ląstelių sutrikusio dauginimosi reguliavimo sistemos atstatymo medžiaga susideda iš aktyvios medžiagos - gyvsidabrio dichlorido arba kalio arsenito, arba natrio arsenato 0,05-1,5 masės % ir skiediklio - iki 100 masės %. Skiedikliu pasirinktinai naudojamas baltas natūralus vynuogių vynas, turintis 3-4 masės % cukraus arba pieno išrūgos, turinčios 3-4 masės % cukraus.

Išradimas yra iš medicinos srities, o tiksliau, tai naujas imunomoduliuojančio veikimo ir audinio ląstelių sutrikusio dauginimosi reguliavimo atstatymo preparatas.

Plačiai žinomi įvairūs gydomieji preparatai, modeliuojantys imuniteto procesus. Pavyzdžiui, galintys stimuliuoti imunines organizmo reakcijas, yra nukleino rūgšties dariniai, galintys specifiskai aktyvuoti imunokompetentes ląsteles (T- ir B - limfocitus) yra pirogenaliai, prodigiozono ir kiti preparatai. Žinomas levamizolio preparatas [(-) 2, 3, 5, 6 - tetrahydro - 6 - fenilimidazo - (2, 1 - b) - tiazolo hidrochloridas]. (M.D. Maškovskij, Lekarstvenije sredstva, Maskva, "Medicina", 1992, t. 2, 169 -170 psl.) Šis preparatas gali specifiskai stimuliuoti T - limfocitų reguliacinę funkciją, stiprinti ląstelių imuniteto silpną reakciją, silpninti stiprias ir nepaveikti normalių reakcijų.

Taip pat žinomas timalino preparatas (sudarytas iš polipeptidinių frakcijų komplekso, išskirto iš raguočių užkrūčio liaukos) / M.D. Maškovskij, Lekarstvenije sredstva, Maskva, "Medicina", 1992, t. 2, 171 psl.), galintis reguliuoti T- ir B- limfocitų kiekį, stimuliuoti ląstelių imuniteto reakcijas, o taip pat regeneracijos procesus.

Minėtas preparatas naudojamas, kaip imunostimuliatorius ir biostimuliatorius gydant susirgimus, lydimus ląstelių imuniteto sumažėjimu, taip pat esant stipriems chroniškiems pūliniams procesams ir uždegimams, nudegimams, esant onkologinių ligonių imuniteto sumažėjimui ir kraujo gamybos sutrikimams po chemoterapijos arba spindulinio gydymo.

Vis dėlto, šie preparatai pasižymi specifiniu veikimu, toksiškumu, šalutiniais poveikiais ir kontraindikacija.

Žinoma, kad svarbiausia onkologinių susirgimų priežastimi yra ląstelių dalinimosi (dauginimosi) reguliavimo sistemos sutrikimai.

Žinomos įvairios priešnavikinės medžiagos, kurios turi įvairias chemines struktūras.

Tokie junginiai gali būti gaunami cheminiu būdu, o taip pat biologiniu būdu, išskiriant biologiškai aktyvias medžiagas iš augalinės ir gyvulinės kilmės žaliavos. / M.D. Maškovskij, Lekarstvenije sredstva, Maskva, "Medicina", 1992, t. 2, 423 - 468 psl).

Žinomos tokios priešnavikinės medžiagos, kaip ciklofosfanai, sarkolizinas, mustargenas, kariolizinas ir kt., kur pagrindinis poveikis organizme gaunamas dėl jų alkilinančių savybių. Jie gali reaguoti su nukleofiliniais baltymų molekulių centrais, pažeidžiami DNR sintezę, dėl ko paveikiamas ląstelių gyvybingumas ir blokuojamas jų mitotinis dalijimasis.

Taip pat žinomos priešnavikinės medžiagos, turinčios etilenimino grupes, tokios kaip tiofosfamidai, dipinas, benzotefas ir kitos, kurios slopina proliferuojančio, tame tarpe piktybinio, audinio atsiradimą.

Šių medžiagų poveikio mechanizme pagrindinis vaidmuo tenka nukleino rūgščių apykaitos sutrikimams ir mitotinio ląstelių dalijimosi blokada.

Plačiai naudojamos priešnavikinės medžiagos yra kai kurie antibiotikai, iš dalies pusiau sintetiniai, gaunami panaudojant žinomų antinavikinių antibiotikų molekulių branduolius.

Šių preparatų veikimo mechanizmas susijęs su specifiniu DNR slopinimu - priklausomo nuo RNR sintezės, dėl ko sutrinka nukleino rūgščių sintezė. Vis dėlto, nurodyti priešnavikiniai preparatai pasižymi dideliu toksiškumu, pašaliniu poveikiu (slopina kraujodarą).

Plačiai žinomi medicinoje naudojami gyvsidabrio preparatai, tokie kaip gyvsidabrio dichloridas, kaip antiseptinė priemonė, arseno preparatai (natrio arsenatas ir kalio arsenitas) hematologinių

ligonių gydymui, iššaukiantys kaulų čiulpų eritropoetinių funkcijų pakitimą ir leukopoezės slopinimą.

Tačiau šių preparatų imunomoduliuojantis poveikis ir audinio ląstelių sutrikusio dauginimosi reguliavimo atstatymo poveikis nežinomas.

Išradimo tikslas sukurti naują preparatą su imunomoduliuojančiu veikimu ir audinio ląstelių sutrikusio dauginimosi reguliavimo sistemos atstatančiu veikimu.

Išradimo tikslas pasiekiamas, sukuriant preparatą, susidedantį iš veikliosios medžiagos ir skiediklio, o veiklią medžiagą yra gyvsidabrio dichloridas arba kalio arsenitas, arba natrio arsenatas, esant sekančiam komponentų santykiui, masės %:

gyvsidabrio dichloridas arba

kalio arsenitas, arba natrio arsenatas 0,01 - 1,5

skiediklis iki 100

Skiedikliu yra natūralus baltas vynuogių vynas, turintis 3 - 4 masės % cukraus arba pieno išrūgos, turinčios 3 - 4 masės % cukraus.

Natūraliame baltame vynuogių vyne esantys nedidelio kiekio grįžtamieji koaguluoti augaliniai baltymai su išlaisvintomis sulfhidrilinėmis grupėmis SH, o taip pat grįžtamieji koaguluoti baltymai pieno išrūgose grįžtamai blokuojami gyvsidabrio arba arseno jonais, dėl ko pašalinamas pareikšto preparato toksiškumas. Esantys vyne ir pieno išrūgose 3 - 4 masės % cukraus, palaiko preparate rūgdami rūgštinę aplinką, tuo pagerindami preparato skonio savybes.

Pareikštas preparatas pagal išradimą naudojamas sekančiais variantais.

Pareikštas preparatas išoriniam ir vidiniam vartojimui susideda iš šių komponentų, masės %:

gyvsidabrio dichloridas	0,01 - 0,1
-------------------------	------------

natūralus baltas

vynuogiu vinas, turintis

3 - 4 masės % cukraus

arba pieno išrūgos, turinčios

3 - 4 masės % cukraus	iki 100,0
-----------------------	-----------

Preparatas, skirtas vidiniam ir išoriniam vartojimui, skiedikliu naudojant kiaulių riebalų, natūralaus medaus ir etilo spirito mišinį, susideda iš komponentų, masės % :

gyvsidabrio dichloridas	0,03 - 0,13
-------------------------	-------------

kiaulių riebalai	0,7 - 37,3
------------------	------------

natūralus medus	30,7 - 37,3
-----------------	-------------

etilo spiritas	iki 100,0
----------------	-----------

Preparatas vidiniam vartojimui, skirtas gydyti aštrioms ir chroniškoms leukozėms, susideda iš sekančių komponentų, masės % :

natrio arsenatas arba

kalio arsenatas	0,05 - 0,15
-----------------	-------------

natūralus baltas

vynuogių vinas, turintis

3 - 4 masės % cukraus

arba pieno išrūgos, turinčios

3 - 4 masės % cukraus	iki 100,0
-----------------------	-----------

Šis preparatas turi pirmenybę gydant ūmines ir chronines leukozes, nes pagrindiniu arseno sukaupėju yra kraujas.

Preparatas išoriniam vartojimui susideda iš sekančių komponentų, masės % :

gyvsidabrio dichloridas	0,3 - 1,5
natūralus baltas	
vynuogių vinas, turintis	
3 - 4 masės % cukraus	
arba pieno išrūgos,	
turinčios 3 - 4 masės % cukraus	iki 100,0

Pareikštas preparatas yra netoksiškas dėl gyvsidabrio ir arseno jonų savybės grįžtamai blokuoti sulfhidrilines grupes, kurioms jos yra pačios giminiškiausios iš visų reaktingų grupių. Bendra visų organizmų ir visų navikų savybė yra jų dauginimasis (dalijimasis), o įsakymą dalintis perduoda specialios molekulės - augimo faktoriai per kitas baltymų molekules - receptorius.

Specifinė visų augimo faktorių ir imunoglobulinų, citokinų, limfocitų ir eritrocitų receptorių ir kai kurių hormonų (insulino, vazopresino ir kt) molekulių struktūros savybė yra disulfidinių ryšių, kurie turi savybę hidrolizuotis, esant gyvsidabrio jonams, nepriklausomai nuo kitų funkcinių grupių buvimo.

Visų citoplazminių receptorių ir daugiau dviejų dešimčių fermentų (įskaitant proteolitinius) specifinė savybė yra laisvų sulfhidrilinių grupių buvimas.

Navikų augimas pristabdomas augimo faktorių receptorių, stereoidinių hormonų receptorių ir adrenoenergetinių receptorių sulfhidrilinių grupių grįžtamuju blokavimu gyvsidabrio ar arseno jonais.

Dviguba navikų augimo apsauga pasiekama dėl augimo faktorių, imunoglobulino limfocitų ir eritrocitų receptorių disulfidinių ryšių nutraukimo, esant gyvsidabrio arba arseno jonams.

Imunoglobulinų, kai kurių hormonų (insulino, vazopresino), citokinų, limfocitų ir eritrocitų receptorių disulfidinių ryšių nutraukimas suteikia preparatui imunomoduliatoriaus savybių.

Fermentų ir receptorių sulfhidrilinių grupių grįžtamasis blokavimas preparatu apsaugo organizmą nuo radiacijos poveikio.

Išeinant iš to, kad naviko ląstelių paviršiuje yra 20 - 100 kartų daugiau augimo faktoriaus receptorių, negu ant kitų ląstelių, o funkcinė augimo faktorių receptorių grupė - sulfhidrilinė grupė, su kuria gyvsidabrio jonai labiausiai giminingi, tai ir poveikis į navikines ląsteles tampa 20 - 100 kartų stipresnis.

Pareikšta preparato veiklioji medžiaga - gyvsidabrio dichloridas, tirpinant yra nelaidus elektros srovei (nejonizuotas), o nejonizuotos molekulės lengvai prasiskverbia pro membranas, tame tarpe ir į smegenis, o prasiskverbęs patenka į citoplazmą su žemesniu pH, o tuo tarpu patogeninės ląstelės, įskaitant navikines, turi anomaliai mažą pH ir dėl padidėjusio rūgštingumo, būtent patogeninės ląstelės absorbuoja gyvsidabrį, t. y. užtikrinamas specifinis poveikis į ląsteles.

Pareikštas preparatas dėka aprašyto veikimo mechanizmo, turi galimybę atstatyti sutrikusią audinių ląstelių dauginimosi sistemos reguliaciją. Pareikštas preparatas turi imunomoduliuojančių savybių.

Dėka pareikšto preparato poveikio įvyksta vidinio reguliavimo mechanizmų pertvarka, imunoląstelių susijungimas į vieningą sistemą ir imunologinių parametrų normalizacija.

Pareikštas preparatas, sutinkamai su išradimu, kaip pagrindinę veikliąją medžiagą turi gyvsidabrio dichloridą arba kalio arsenitą, arba natrio arsenatą 0,01 - 1,5 masės % kiekiu su tinkamu farmaciniu skiedikliu. Vidiniam ir išoriniam vartojimui pareikštas preparatas turi gyvsidabrio dichlorido 0,01 -

0,1 masės %, skiedikliu naudojant natūralų vynuogių vyną, turintį 3 - 4 masės % cukraus arba pieno išrūgas su 3 - 4 masės % cukraus; arba naudojamas gyvsidabrio dichloridas 0,03 - 0,13 masės %, atitinkamai skiedikliu naudojamas kiaulių taukų, natūralaus medaus ir etilo spirito mišinys.

Nurodyti kiekiai parinkti eksperimentiškai ir pasiekia pareikšto preparato efektyvų poveikį. Gyvsidabrio dichlorido kiekio sumažinimas arba padidinimas virš nurodytų ribų nesuteikia preparatui laukiamo rezultato.

Sunkių ir chroniškų leukozių gydymui tikslinga pareikštą preparatą vartoti vidiniai, kaip pagrindinę veikliąją medžiagą naudojant natrio arsenatą arba kalio arsenitą 0,05 - 0,15 masės % kiekiu, su skiedikliu - natūraliu baltu vynuogių vynu, turinčiu 3 - 4 masės % cukraus arba pieno išrūgų su 3-4 masės % cukraus.

Nurodyti kiekiai veikliosios medžiagos taip pat parinkti eksperimentiškai ir užtikrina pareikšto preparato efektyvų poveikį. Pareikštas preparatas stimuliuoja daugelį organizmo funkcijų, silpnina oksidacijos procesus, padidina azoto ir fosforo įsisavinimą, ribojant baltymų skilimą, gerina apykaitą audiniuose ir ląstelėse, ir tokiu būdu suteikia bendrą tonizuojantį poveikį, pagerina bendrą būklę, padidina hemoglobino procentą ir eritrocitų kiekį kraujyje.

Pareikštas preparatas skirtas išoriniam vartojimui turi pagrindinę veikliąją medžiagą - gyvsidabrio dichlorido 0,13 - 1,5 masės % ir atitinkamai skiediklio - natūralaus balto vynuogių vyno turinčio 3 - 4 masės % cukraus, arba pieno išrūgų, turinčių 3 - 4 masės % cukraus.

Baltas natūralūs vynuogių vynas gali būti naudojamas "MUCVANI", "SAVINJON" ir kitų rūšių. Tokių vynų gamybos technologijoje naudojamas pašildymas iki 60⁰ C, reikalingas nutraukti dalies cukraus rauginimą. Nurodytoje temperatūroje vyksta augalinių baltymų, esančių nedideliais kiekiais

vyne, grįžtama koaguliacija, dėl ko išlaisvinamos sulfhidrilinės baltymų grupės - SH, kurios grįžtamai blokuojamos gyvsidabrio ar arseno jonais ir dėl to pašalinamas tirpalo toksiškumas.

Į pieno išrūgas taip pat įeina grįžtamai koaguliuojami baltymai su išlaisvintomis sulfhidrilinėmis grupėmis - SH, kurie grįžtamai blokuojami gyvsidabrio ar arseno jonais, dėl ko tirpalo toksiškumas sumažėja iki nulio.

Pareikšta priemonė rekomenduojama šių ligų gydymui: visų rūšių gerybinių auglių; visų rūšių piktybinių auglių; įvairios kilmės imunodeficitų; reumatizmo; reumatinio artrito; poliartrito; bronchinės astmos; sisteminės raudonosios vilkligės; skrandžio opos; trofinės opos; psoriazės; žarnyno infekcijų; neurodermitų ir kitų ligų gydymui.

Priklausomai nuo susirgimo formos, ligos stadijos, tolerancijos preparatui ir kitų individualių organizmo savybių, preparato panaudojimo parinkimas ir laikas gali keistis, ir tuo pačiu reikia prisilaikyti tam tikrų gydymo principų. Pavyzdžiui, reikia laikytis dietos, ir atsisakyti tokių produktų kaip mėsa, žuvis, kiaušiniai, nes gydant siūlomu preparatu sistemoje blokuojamos proteolitinių fermentų sulfhidrilinės grupės, tai yra sumažėja organizmo galimybės įsisavinti baltyminį maistą.

Dažniausiai pradedama gydyti geriant siūlomą preparatą pirmas tris dienas po 5 ml [arba 5 g] tris kartus per dieną, toliau po 10 ml [arba 10 g] tris kartus per dieną visą mėnesį. Paraleliai vidiniam vartojimui arba nepriklausomai nuo jo, jis vartojamas vietiskai: kompresų, tamponų, praplovimų, klizmų pavidalu. Priklausomai nuo proceso lokalizacijos, poveikio zona veikiama skirtingai - uodegikaulis, pažastinė dalis, stuburas, sąnariai, dengiamieji audiniai ir kitur. Pavyzdžiui, gydant pieno liaukos arba moterų ginekologinius susirgimus, kartu su vidiniu preparato vartojimu, galima dėti vietinius kompresus, tamponus į makštį arba statyti klizmas.

Gydant skrandžio susirgimus, kartu su vidiniu preparato vartojimu, dedami kompresai pažastyse ir ant uodegikaulio arba statomos klizmos.

Esant prostatos susirgimams, preparatas vartojamas į vidų ir dedami kompresai ant kirkšnio ir pažastų limfmazgių ir uodegikaulio.

Mieloleukozės atveju kartu su vidiniu vartojimu, dedami kompresai ant uodegikaulio, krūtinės ir ant pažastų limfmazgių, stuburo ir sąnarių.

Esant pažeistiems minkštiesiems audiniams ir osteogeninėms sarkomoms - pareikštas preparatas vartojamas į vidų ir dedami kompresai ant krūtinės srities, kirkšnio ir pažastų limfmazgių, stuburo ir sąnarių.

Pareikštas preparatas su padidinta gyvsidabrio koncentracija naudojamas gydyti piktybinius plaučių susirgimus, esant išskyrose pūlių arba kraujo, o taip pat apleistų ligų atveju.

Pareikštas preparatas su pagrindine veikliąja medžiaga - gyvsidabrio dichloridu gerai užsirekomendavo gydant odos susirgimus, tokius kaip psoriazė ir neurodermitas.

Tai matyt, yra susiję su imunomoduliuojančiu pareikšto preparato veikimu, nes vartojant jį išoriškai, jis pasižymi ir priešūždegiminėmis ir reparacinėmis savybėmis.

Pareikštas preparatas su gyvsidabrio dichloridu kaip veikliąja medžiaga, panaudojamas gydant apatinių galūnių trofines žaizdas. Preparatas vartojamas į vidų pagal bendrą schemą ir dedant kompresus. Gydomo kursas - vienas mėnuo. Esant būtinybei, gydymą galima kartoti po mėnesio.

Pareikštas preparatas gaminamas pagal žinomą metodiką sumaišant išeiginius komponentus.

Pareikštas preparatas buvo eksperimentiškai ištirtas su gyvūnais ir išbandytas klinikose su žmonėmis.

Pareikštos medžiagos ūminis toksiškumas buvo nustatytas su 180- 220 g svorio 192 žiurkių patelėmis, kurios buvo laikomos standartinėse sąlygose ir standartiniu būdu maitinamos. 24 valandas iki bandymų, gyvūnai buvo laikomi vivariume pastovioje temperatūroje ir ventiliacija. Dvi valandas iki bandymų gyvūnams nebedavė vandens ir maisto.

Ūminio toksiškumo parametras LD_{50} visoms vaisto formoms buvo nustatomas Litčfildo ir Vilkoksono metodu, įvedant preparatą peroraliniu būdu pagal paskirtį ir į pilvo ertmę, pasiekiant didelį toksiškumo efektą. Atrankos ir svėrimo keliu buvo atrinkta 10 žiurkių grupių, kurioms turėjo būti suleistas tiriamas pareikštas preparatas (dviem variantais - skysta forma vyno pagrindu ir pieno išrūgų pagrindu). Kiekvieną grupę sudarė 6 gyvūnai. Atitinkamoms žiurkių grupėms į pilvo ertmę įvesta 5, 4, 3, 2 ir 1 ml pareikšto preparato, o tai atitinka 1,65, 1,32, 0,99, 0,66 ir 0,33 mg/kg veikliosios medžiagos. Peroraliniu būdu įvesta 2, 1,5, 1 ir 0,5 ml, kas atitinka 0,66, 0,495, 0,33 ir 0,165 mg/kg veikliosios medžiagos.

Kontroliniams gyvūnams buvo įvestas tik skiediklis - natūralus baltas vynuogių vynas ir pieno išrūgos.

Gyvūnai buvo stebimi 14 dienų po pareiškiamo preparato įvedimo. Be to, buvo įvertinta bendra gyvūnų būklė, jų elgesys ir kūno masė.

Po preparato įvedimo žiurkėms nurodytų dozių, buvo pastebėtas judėjimo aktyvumo sumažėjimas, mieguistumas. Šie reiškiniai buvo labiau išreikšti žiurkėms, kurioms buvo įvestas preparatas į pilvo ertmę. Be to, pirmas kelias dienas nebuvo pastebėta gyvūnų mirtingumo.

Be to, žiurkėms, kurioms pareikštas preparatas [variantai su vynu ir pieno išrūgomis] buvo įvestas peroraliniu būdu, mirtingumo nebuvo pastebėta visą stebėjimo laiką. Be to, masės skirtumų, elgesio ir bendros būklės skirtumų, palyginus su kontroliniu, nebuvo užfiksuota.

Analogiški rezultatai buvo gauti įvedant preparatą (variantas su vynu) į pilvo ertmę. Mirties atvejų nebuvo pastebėta, ir palyginus su kontroline, kūno masė nepadidėjo ir elgesys nepakito.

Mirtingumo atvejų nebuvimas, nežiūrint į tai, kad tiek peroraliniu, tiek į pilvo ertmę buvo įvestas maksimaliai leidžiamas preparato kiekis (skysta forma vyno pagrindu), neleido nustatyti pagrindinį ūmaus toksiškumo parametą LD_{50} , o tai parodo mažą preparato toksiškumą, įvedant aukščiau nurodytas dozes nurodytais būdais.

Pareikštą preparatą (variantas su pieno išrūgomis) įvedus į pilvo ertmę, buvo stebimi žiurkių mirtingumo atvejai 5, 6, 7, 8 ir 9 parą po preparato įvedimo. Gyvūnams prieš mirtį buvo stebima apatija, galūnių paralyžius, o taip pat kailiuko pasikeitimas. Likusioms gyvoms žiurkėms šie pakitimai nebuvo stebimi ir 14 parą jų elgesys ir kūno masė nesiskyrė nuo kontrolinio.

Kritimo dažnių atvejų analizė, atlikta Litčfildo ir Vilkoksono metodu, leido apskaičiuoti pareikštam preparatui (variantas su pieno išrūgomis) LD_{50} , preparatą įvedus į pilvo ertmę.

LD_{50} dydis žiurkėms, įvedus preparatą (variantas su pieno išrūgomis) į pilvo ertmę sudaro 5,8 (1,98 - 8,8) mg/kg gyvūno svorio.

Buvo atlikti priešnavikinio aktyvumo bandymai su piktybinių ląstelių kultūromis.

Bandymai buvo atlikti su skiepytomis linijos L - 41 leukocitarinėmis navikų kultūromis.

Kultūrų kultivavimas buvo atliktas įprastu metodu. Ląstelių sėjinio tankumas sudarė - $1 \cdot 10^5$ ląstelių 1 ml terpės. Maitinamąją terpę vienodu santykiu pasirinkta 199 terpė ir Iglo terpė, pridedant 10% galvijų serumo ir antibiotikų: 100 vienetų penicilino ir 50 vienetų sterptomicino 1 ml terpės. Pareikšta medžiaga ir atskirai skiediklis - vinas "ERETI" ir veiklioji medžiaga - gyvsidabrio dichloridas, skiedžiami bebaltyminėje maitinamojoje terpėje ir įvairiomis koncentracijomis įvedama į 3 - 4 kultūras kontaktui su ląstelių monosluoksniu. Kadangi kaip veiklioji medžiaga naudojamas

gyvsidabrio dichloridas, tai jau priešlaikiniame bandyme nustatyta, kad gyvsidabrio dichlorido ED_{50} , stabdanti navikinių kultūrų linijos L - 41 augimą, sudaro 10 mg/ml.

Antrąją bandymų parą pagal 4 balų sistemą atliko mikroskopinį preparato veikimo įvertinimą ir apskaičiavo baltymų turinį kultūrose Lourio ir modifikuotais Ojamo ir Iglo metodais.

Preparato citostatinio aktyvumo kriterijus - kultūrų augimo stabdymo procentas pagal baltymų sintezės sumažėjimą. Bandymų duomenys parodyti 1 lentelėje.

Pagal atitinkamus priešnavikinių preparatų atrinkimo standartus - preparatas laikomas aktyviu, jeigu jo ED_{50} yra mažesnis arba lygus 100 mg/ml.

Bandymai parodė, kad pareikšto preparato ED_{50} lygus 10 mg/ml ir 10 kartų viršija standartus, o tai liudija apie jo išreikštą citostatinį poveikį į navikines kultūras.

1 lentelė

Palyginamas ir pareikšto preparato, skiediklio (natūralaus vynuogių vyno, turinčio 4 masės % cukraus), veikliosios medžiagos - gyvsidabrio dichlorido biologinio aktyvumo tyrimas, atliktas su skiepytos navikinės kultūros linija L - 41.

Preparatas	Gyvsidabrio dichlorido koncentracija, mg/ml	Spirito kiekis, %	Baltymų kiekis mg/ml	Kultūrų augimo stabdymas arba stimuliacija	Patikimumas, P
1	2	3	4	5	6
1.Kontrolinis	-	-	294,0±10,4	-	
2.Pareikštas preparatas	1,1	0,03	318,0±0	7,5 stimuliacijos	
3.Pareikštas preparatas	3,3	0,1	238,3±9,1	18,9 stabdymo	>0,05
4.Pareikštas preparatas	4,8	0,15	224,0±0	23,8 stabdymo	>0,05
5.Pareikštas preparatas	6,6	0,2	214,0±0	27,2 stabdymo	>0,05

1	2	3	4	5	6
7.Baltas natūralus	-	0,03	316,0±25,1	6,9	
vynuogių vinas				stimuliacijos	
8.Baltas natūralus	-	0,1	318,0±0	7,5	
vynuogių vinas				stimuliacijos	
9.Baltas natūralus	-	0,15	318,0±0	7,5	
vynuogių vinas				stimuliacijos	
10.Baltas	-	0,2	322,5±5,6	8,8	
natūralus				stimuliacijos	
vynuogių vinas					
11.Baltas	-	0,3	307,0±13,8	4,2	
natūralus				stimuliacijos	
vynuogių					
vinas					
12 Gyvsidabrio	1,0	-	390,3±2,6	1,2 stabdymo	<0,05
dichloridas					
13. Gyvsidabrio	3,3	-	279,0±27,3	5,1 stabdymo	>0,05
dichloridas					

1	2	3	4	5	6
14.Gyvsidabrio dichloridas	5,0	-	256,0±5,2	12,9 stabdymo	>0,05
15.Gyvsidabrio dichloridas	8,0	-	154,0±5,0	47,6 stabdymo	>0,05

Iš pateiktų duomenų matome, kad pareikštas preparatas išreiškia stabdantį veikimą į navikines kultūras esant 9,9 mg/ml, koncentracijai, kas atitinka jo ED₅₀, o gyvsidabrio dichloridas - 8 mg/ml.

Vynas tyrinėjamose koncentracijose nežymiai stimuliuoja kultūras 4,2 - 8,8 % ribose.

Atlikti pareikšto preparato imunofarmakologinių savybių tyrimai.

Atliktas pareikšto preparato poveikio tyrimas į pagrindinių imun sistemos organų masę.

Bandymai atlikti su CBA ir C57B1 linijos pelėmis ir jų pirmos kartos hibridais.

Pareikštas preparatas (dviejų variantų: skiediklis-vynas ir skiediklis-pieno išrūgos) buvo įvedama C57B1 pelėms ir jų pirmos kartos hibrido CBAXC57B1 linijai 10 dienų. Po paros po paskutinio įvedimo gyvūnus svėrė, užmušo, išėmė blužnis ir nustatė jų masę.

Svėrimo rezultatai ir masės koeficientų skaičiavimų duomenys parodyti 2 lentelėje.

2 lentelė

Blužnies masė, paveikus pareikštu preparatu

Eil. Nr.	Preparatas	Gyvūnų skaičius grupėje	Blužnies masė			
			mg	Nukrypimo nuo kontrolės patikimumas (P)	Masės koeficientas	Nukrypimų nuo kontrolės patikimumas (P)
1	2	3	4	5	6	7
C57B1 linija						
1	Kontrolinė	23	86	-	0,55	
2	Pareikštas preparatas (skiediklis-pieno išrūgos)	9	90	>0,05	0,56	0,05
3	Pareikštas preparatas (skiediklis-vynas)	10	87	>0,05	0,51	>0,05

Pirmos kartos hibrido CBA C57B1 linija

1	2	3	4	5	6	7
2	Pareikštas preparatas (skiediklis-pieno išrūgos)	11	112	>0,05	0,48	>0,05
3	Pareikštas praparatas (skiediklis - vynas)	12	114	>0,05	0,46	>0,05

Gauti duomenys parodo, kad pareikštas preparatas neveikia į blužnies masę ir į šio organo masės koeficientą leidžiant preparatą 10 dienų.

Sekančiuose bandymuose pareikštas preparatas buvo įvedamas 30 dienų ir po to sveriamas užkrūčio liauka. Bandymai atlikti su CBA linijos pelėmis.

Iš 3 lentelėje pateiktų rezultatų matome, kad į užkrūčio liaukos svorį preparatas neveikė.

3 lentelė

Užkrūčio liaukos masė, paveikus pareikštu preparatu (skiediklis-vynas)

Preparatas	Gyvūnų grupėje	kiekis	Užkrūčio liauka		
			mg	(P)	nukrypimai nuo kontrolinio
Kontrolinis	8		174		
Pareikštas preparatas	7		170	>0,05	

Buvo ištirtas pareikšto preparato poveikis reakcijai "transplantantas prieš šeimininką".

Šie tyrimai atlikti pagal sekančią metodiką.

Pelėms-pirmos kartos linijos CBA ir C57B1 hibridams į vienos užpakalinės letenelės pagalvėlę po oda įvedė pelių linijos C57B1 limfinių mazgų ląsteles, į paralelinę leteną įvedamas tas pats kiekis hibridų limfmazgių singeninių ląstelių. Aštuntą parą po limfmazgių ląstelių įvedimo, nustatyta abiejų letenų limfmazgių masė. Reakcija vertinama pagal reakcijos indeksą / IR/, apskaičiuotą pagal formulę:

limfmazgio svoris, įvedant C57B1 ląsteles

IR = -----

limfmazgio svoris, įvedant hibridų ląsteles

Pareikštas preparatas (du variantai: skiediklis - pieno išrūgos ir skiediklis - vynos) buvo įvedama 10 dienų ir 20 dienų donorams ir recipientams.

Šių bandymų rezultatai parodyti 4 - 5 lentelėse.

4 lentelė

Pareikšto preparato (skiediklis - pieno išrūgos) poveikis į pakinklio limfmazgių masę reakcijoje
“transplantantas prieš šeimininką”

Pareikšto chema	preparato įvedimo	Gyvūnų grupėje	kiekis	Limfmazgių masė	Reakcijos indeksas (IR)
recipientams, (dienos)	donorams, (dienos)			kontrolinės letenėlės, mg	bandymų letenėlės, mg
1	2	3	4	5	6
Kontrolinis		8	2,8	9,2	3,35
14	10	9	7.2	7,7	1,10

LT 4187 B

1	2	3	4	5	6
Kontrolinis		11	3,3	7,1	2,4
14	-	9	5,2	6,6	1,3
-	10	10	6,0	7,0	1,3
14	10	10	5,2	6,6	1,4

5 lentelė

Pareikšto preparato (skiediklis - vynas) poveikis į pakinklio limfmazgių masę reakcijoje
 “transplantantas prieš šeimininką”

Pareikšto chema	preparato įvedimo	Gyvūnų grupėje	kiekis	Limfmazgių masė		Reakcijos indeksas (IR)
recipiantams, (dienos)	donorams, (dienos)			kontrolinės letenėlės, (mg)	bandymų letenėlės, (mg)	
1	2	3	4	5	6	
Kontrolinis		11	3,3	7,2	2,4	
14	-	9	6,7	8,2	1,3	
-	10	10	4,6	6,2	1,4	
14	10	9	5,1	6,3	1,2	

Kaip matome iš duomenų, parodytų 4 ir 5 lentelėse pareikštas preparatas labai veikia į ląstelių imunitetą reakcijoje “transplantantas prieš šeimininką”.

Pareikšto preparato veikimo išskirtinumas pasireiškia tuo, kad efektas pasiekiamas tiek preparatą įvedant recipiantams, tiek donorams. Visais atvejais limfmazgių masė padidėja persodinant tos pačios linijos pelių ląsteles. Šie "kontroliniai" limfmazgiai pasidaro "bandomųjų" limfmazgių dydžio, tai yra tų, reakciją, kuriuose atlieka limfoidinės giminingos linijos ląstelės prieš hibridų genotipo ląsteles. Šių "bandomųjų" limfmazgių masė praktiškai vienoda visose gyvūnų grupėse, įskaitant ir peles, negavusias pareikšto preparato. Todėl preparato įvedimas 10 dienų tiek donorams, tiek recipientams, neveikia limfmazgių masės, kuriuose vyksta limfocitų donorų reakcija prieš svetimkūnų ląsteles. Esant tokiam preparato poveikio charakteriui, reakcijos indeksas tik nežymiai viršija 1 pirmoje bandymų grupėje.

Ilginant pareikšto preparato įvedimo kursą iki 20 dienų, abiejų limfmazgių ("bandomųjų" ir "kontrolinių") masė padidėja ir tampa didesnė, negu grupės gyvūnų, kurie negavo pareiškiamo preparato (4 lentelė). Be to, tarp savęs šie limfmazgiai mažai skiriasi ir todėl reakcijos indeksas lygus 1,24.

Ištirtas pareikšto preparato poveikis į rozetes formuojančių ląstelių kiekį pelių blužnyje. Rozetes formuojančių ląstelių populiacija yra mišri, bet praktika parodė, kad jų nustatymas yra vienas iš jautriausių testų, tiriant pačių įvairiausių cheminių junginių imunoterapinį poveikį.

Šis poveikis buvo ištirtas su opozitinės linijos pelėmis, imunizuotomis avino eritrocitais. Pareikšto preparato įvairios trukmės įvedimo kursus pradėjo vykdyti iki gyvūnų imunizacijos test-antigenais ir tęsė įvedimą dar 5 dienas po imunizacijos. 7-tą parą po antigeninės stimuliacijos, pelės užmušamos ir jų blužnyje nustatomas kiekis ląstelių, surišančių avino eritrocitus.

Gauti duomenys parodė, kad pareikšto preparato, įvedamo pelėms peroraliai, terapinė dozė po 10 ir 20 dienų sumažina pelių blužnyje antigenus surišančias ląsteles tiek žemo, tiek ir aukšto atsako linijose. Be to, žemo atsako gyvūnų linijose imuninio atsako sumažėjimas labiau juntamas.

Tiriamo preparato poveikis į antikūnus gaminančių ląstelių kiekį pelių blužnyje, nustatytas tiriant pareikšto preparato poveikį į hemoliziną produkuojančias ląsteles šiame organe, imunizuotas avino eritrocitais. Pareikšto preparato įvairios trukmės įvedimo kursus pradėjo vykdyti iki gyvūnų imunizacijos test-antigenais ir tęsė įvedimą dar 3 dienas po imunizacijos. Gyvūnams preparatą įvesdavo peroraliai kasdien dozė, ekvivalentišką terapinei dozei. 5-tą parą po pelių imunizacijos avino eritrocitais, gyvūnus užmušdavo ir jų blužnyje nustatydamo antikūnus produkuojančių ląstelių kiekį.

Gauti duomenys parodė, kad pareikštas preparatas sumažina antikūnus sudarančių ląstelių kiekį pelių blužnyje, tiek žemo, tiek ir aukšto atsako linijose, imunizuojant gyvūnus avino eritrocitais, kaip test-antigenus. Be to, hemoliziną produkuojančių ląstelių kiekio sumažėjimas priklauso nuo preparato įvedimo trukmės. Vedant preparatą 20 dienų, šis sumažėjimas tampa statistiškai reikšmingu abiejų linijų gyvūnams.

Pareikšto preparato poveikis į cirkuliuojančių kraujyje antikūnų kiekį tirtas po 10 ir 20 dienų, įvedus preparatą ir po 7 dienų, imunizavus peles avino eritrocitais. Pareikšto preparato įvairios trukmės įvedimo kursus pradėjo vykdyti iki gyvūnų imunizacijos test-antigenais ir tęsė įvedimą dar 5 dienas po imunizacijos.

Gauti rezultatai parodė, kad nei žemo, nei aukšto atsako linijose pareikštas preparatas neveikė į šią humoralinio imuniteto reakciją, tiriant imuninio atsako intensyvumo rodiklius, įvedant peroraliai preparatą po 10 ir 20 dienų terapinėmis dozėmis.

Tokiu būdu, antikūnų kiekis, kuris yra labiausiai integralinis imuninio atsako intensyvumo rodiklis, įvedant pareikštą preparatą, išlieka normos (kontrolės) ribose.

Taip pat buvo tiriamas pareikšto preparato poveikis į heksenalio sukeltą miego trukmę, kaip organizmo monooksigenazinės sistemos funkcinės būsenos rodiklį.

Bandymai atlikti su 20 - 22 g masės paprastomis pelėmis - patinėliais. Gyvuliukams įvedė preparatą kasdien peroraliai savaitės ir trijų savaitių laikotarpyje; kontrolinei grupei davė tą patį turį fiziologinio tirpalo. Testą-metabolitą (heksenalį) įveda į pilvo ertmę 70 mg/kg doze ir įvertina pelių narkotinės būsenos trukmę.

Gauti rezultatai parodė, kad pareikšto preparato terapinės dozės įvedimas vieną arba tris savaites, neveikia į heksenalio metabolizmo trukmę, kas patvirtina, kad nėra esminių reakcijų iš organizmo fermentų mikrosomatinės sistemos pusės, kai veikia šis preparatas.

Tokiu būdu, remiantis pareikšto preparato kai kurių imunofarmakologinių savybių atliktais tyrimais, pastebėtas pareikšto preparato žymus imunoterapinis poveikis ląstelių imuniteto reakcijos atžvilgiu - t. y. reakcijos "transplantantas prieš šeimininką". Veikiant pareikštam preparatui, vyko limfocitų stimuliacija, tiek prieš svetimų ląstelių (įvedant preparatą 3 savaites) reakciją, tiek ir prieš to paties genotipo ląsteles, bet esančių kitame asmenyje (įvedant preparatą 10 ir 20 dienų). Šie rezultatai buvo gauti įvedant pareikštą preparatą tiek recipientams, tiek donorams.

Eksperimento sąlygomis preparatas inhibavo imuninių rozečių formavimąsi ir sumažino antikūnus sudarančių ląstelių kiekį pelių blužnyse. Vienok, humoralinio imuniteto integraliniai rodikliai - kraujyje cirkuliuojančių antikūnų titrai - bandymų grupėse liko šių charakteristikų tame pačiame lygmenyje kaip ir kontrolinių gyvūnų.

Pareikšto preparato terapinės dozės neturėjo įtakos monooksigenazinės fermentinės sistemos funkciniam aktyvumui, kartu su imuniniu, esančiu dalimi vieningos organizmo sistemos, užtikrinančios jo atsaką į išorinius poveikius. Tai taip pat liudija apie pareikšto preparato švelnų imunoterapinį poveikį.

Pareikšto preparato sugebėjimas indukuoti genų mutacijas tirtas su standartiniais test-kamienais *S.typhimurium* TA 100, TA 98, TA 1537 Eimso metodu parodė, kad pareikštas preparatas nepasižymi mutageniniu aktyvumu.

Atlikti pareikšto preparato imunotropinių savybių klinikiniai bandymai. Bandymai atlikti su savanoriais (78 pacientai): su įvairiais navikiniais susirgimais- 56 pacientai; su reumatinio artritu (II - III rentgenologinė stadija ir II - III aktyvumo laipsnis) - 22 pacientai.

Buvo tiriama šie rodikliai: bendras limfocitų skaičius; B-limfocitų ir T-limfocitų skaičius; T-helperių ir T-supresorių santykis; C, M, A ir E imunoglobulinų kiekis ir cirkuliuojančių imuninių kompleksų kiekis, T-limfocitų (T-helperių ir T-supresorių) ir B-limfocitų funkcinis aktyvumas su įvairiais mitogenais blastomos transformacijos reakcijose; fagocitinis aktyvumas ir imunokompetentinių ląstelių fermentinio aktyvumo citocheminės charakteristikos.

Gydymas pareikštu preparatu vykdomas pagal naudojamą schemą. Imunologinius tyrimus atliko prieš gydymo pradžią, gydymo eigoje: po pirmų dviejų savaičių preparato vartojimo ir po vieno gydymo kurso (keturios savaitės nuo gydymo pradžios), - ir po 2 - 3 mėnesių, nustojus vartoti preparatą. Kai kuriais atvejais tyrimus atliko pakartotinai vartojant preparatą ir po 6 mėnesių nuo preparato vartojimo pradžios.

Pagrindinio susirgimo eigos dinamika gydant pareikštu preparatu atliktų tyrimų metu tapo teigiama, vartojant preparatą daugiau negu dvi savaites.

Onkologiniai ligoniai po gydymo kurso pareikštu preparatu subjektyviai pastebėjo žymų bendros būklės pagerėjimą. Objektyviai - pastebėti auglio dydžio sumažėjimo atvejai, o taip pat ir limfmazgių, žarnyno praeinamumo atsistatymas. Po 2 - 3 gydymo kursų pareikštu preparatu ligoniai teigiamai vertino savo savijautą, liko darbingi, jaučiamą tam tikrą silpnumą surišdavo su būtinybe laikytis dietos.

Daugumai ligonių, sergančių reumatinio artritu, gydytojai nustatė sąnarių sindromo teigiamą dinamiką, kadangi sumažėjo po vieno gydymo kurso pareikštu preparatu sąnarių sąstingis.

Šiomis sąlygomis vienai ligonei buvo pastebėtas išorinių lytinių organų fibromos išnykimas.

Apžiūrint ligonius iki gydymo pareikštu preparatu, konstatuotas imunologinio statuso pakitimų mozaikinis charakteris tiek pas ligonius sergančius įvairiomis ligomis, tiek pas vienos grupės ligonius. Be to, ištirtų imuniteto parametrų rodikliai neišėjo iš vidutinių - fiziologinių rodiklių ribų pas praktiškai sveikus žmones. Vienok, pas didelę dalį onkologinių ligonių buvo pažeistas T-helperių : T-supresorių subpopuliacijų santykis.

Vienintelis rodiklis, viena laikais pakitęs pas visus pacientus, yra cirkuliuojančių imuninių kompleksų kiekis, kuris padidėjęs ir pas onkologinius ligonius ir pas pacientus, sergančius reumatinio artritu.

Po dviejų savaitių nuo pareikšto preparato vartojimo pradžios, tiriant imuniteto rodiklius, pas pacientus buvo atrasta ryški imuninės sistemos reakcija.

Pas abiejų grupių didžiosios daugumos ligonius pastebėtas bendras limfocitų skaičiaus sumažėjimas, T- ir B-limfocitų sumažėjimas, T-helperių sumažėjimas ir žymus T-supresorių sumažėjimas, įvairių klasių imunoglobulino kiekio sumažėjimas pas įvairius ligonius turėjo nevienodumo charakterį, pas onkologinius ligonius pastebėtas monocitų ir leukocitų fagocitinio aktyvumo padidėjimas, o

cirkuliuojančių imuninių kompleksų kiekis sumažėjo ir pas onkologinius ligonius ir pas sergančius reumatinio artritu.

Svarbu pažymėti, kad pas onkologinius ligonius sutrikus T-helperių : T-supresorių santykiui, sumažėjus T-limfocitų skaičiui, jų subpopuliacijos skaitlingumo sumažėjimas vyko įvairiais laipsniais. Dėl to pasiektas T-helperių : T-supresorių santykio atstatymas, nors ir žemame funkciniam lygyje.

B-limfocitų kiekio pakitimai ir ypatingai įvairių klasių imunoglobulino kiekio pakitimai turėjo nereguliarų charakterį.

Proliferalinio limfocitų aktyvumo tyrimų duomenys blastomos transformacijos reakcijose patvirtina išvadą apie ryškią imuninės sistemos reakciją, įvedus pareikštą preparatą ir apie šios reakcijos esminius individualius ypatumus, pasireiškiančius po dviejų pirmų preparato vartojimo savaitių.

Pasibaigus pirmam gydymo kursui, tarp imuniteto rodiklių pasikeitimo į save atkreipia dėmesį žymus cirkuliuojančių imuninių kompleksų sumažėjimas. Esant likusių imunologinių parametrų bendram nesutapimui, būtina pažymėti tą faktą, kad jie neišeina už fiziologinių normų ribų.

Analogiškas vaizdas išlieka tiriant imunologinius rodiklius pas pacientus po 2-3 mėnesių, pasibaigus pirmam gydymo kursui prieš antrą preparato vartojimo seriją. Pakartotino kurso metu individualūs imunologinių parametrų pokyčiai pas ligonius turi tą patį charakterį, kaip ir pirmo gydymo kurso metu, bet neturi pas visus ligonius bendro krypties vektoriaus. Bandymų metu bandyta sujungti ligonius į grupes pagal pokyčių tipus, surišti tuos pokyčius su kraujo grupėmis, vienok, ryškių dėsningumų nustatyti nepavyko.

Po 6 mėnesių, praėjus 2 - 3 gydymo kursams pareikštu preparatu, pastebėta tiriamų rodiklių teigiama dinamika.

Analizuojant visus pareikšto preparato imunotropinių savybių klinikinių bandymų rezultatus, dėmesys krinta į nepaprastai individualų imuninės sistemos reakcijos charakterį kiekvieno ligonio atveju. Bendrai, reakcijos vyksta per dvi stadijas. Pirmoji charakterizuojama nekryptingais imunologinių rodiklių pasikeitimais. Matyt, veikiant pareikštam preparatui, įvyksta vidinių reguliariųjų mechanizmų persiorientavimas, apjungiančių imunines ląsteles į vieningą sistemą. Antroji fazė - imunologinių parametrų normalizacijos fazė. Bendrai yra 2 efektai: cirkuliuojančių imuninių kompleksų kiekio sumažėjimas ir subpopuliacijų T-helperių : T-supresorių santykio normalizacija. Abu stebimi reiškiniai turi teigiamą prognozių reikšmę, kadangi byloja apie imuninės sistemos būklės normalizaciją. Cirkuliuojančių imuninių kompleksų sumažėjimas stebimas pas visus ligonius (onkologinius ir sergančius reumatinio artritu), o limfocitų subpopuliacijos santykio normalizacija charakteringa daugeliui duotų grupių pacientų.

Pareikštas preparatas klinikose išbandytas su 250 ligonių. Preparatas ištirtas gydant šias ligas: piktybinius ir gerybinius auglius, reumatizmą, reumatinį artritą, bronchinę astmą, neurodermitus ir kitus susirgimus.

Dažniausiais onkologiniais susirgimais buvo: moteriškų organų susirgimai (pieno liaukų vėžys, gimdos ir gimdos kaklelio vėžys), kraujodaros sistemos susirgimai (limfogranulomatozė, limfoleukozė, ūmi limfoblastinė leukozė, mieloma), vidinių organų ir audinių susirgimai (tiesiosios žarnos vėžys, skrandžio, kepenų, nosiaryklės, odos ir kt.); iš gerybinių auglių, tokie kaip prostatos adenoma, gimdos fibromioma, papiloma, cista, pieno liaukų mastopatija, tiesiosios žarnos polipas ir kt.

Ligonų amžius sudarė nuo 20 iki 60 metų; gydymo trukmė pareikštu preparatu sudarė nuo 0,5 iki 2 metų ir daugiau.

Pareikštas preparatas buvo vartojamas pagal aukščiau aprašytą metodiką: vidiniai - pirmas tris dienas po 5 ml 3 kartus per dieną, o toliau - po 10 ml 3 kartus per dieną mėnesio bėgyje. Paraleliai peroraliniam vartojimui, vyko vietinis išorinis poveikis pareikštu preparatu, priklausomai nuo ligos lokalizacijos. Išoriškai preparatas buvo vartojamas pavilgų, tamponų, praplovimų, klizmų pavidalu. Preparatas buvo dedamas į būtino poveikio zonas - ant uodegikaulio, kirkšnio limfamzgių, pažastų sritį, ant stuburo, sąnarių, lokalizuotose ligos vietose, ant dengiamųjų arba kaulo-sąnarių audinių.

Gydymo rezultatų pareikštu preparatu analizė, tame tarpe IV, III, II stadijos onkologinių ligonių (gydymo laikas : daugiau, negu 0,5 metų, daugiau negu 1 metai, daugiau negu 2 metai), o taip pat ilgalaikė palaikomoji terapija pareikštu preparatu, išryškino teigiamą efektą tiek tiems, kurie anksčiau nesigydė, tiek tiems kurie anksčiau gydėsi.

Pastebėta pilna piktybinio auglio regresija, priklausomai nuo susirgimo pobūdžio, stadijos ir gydymo laiko - 34,3 % ligonių; ligoniams su gerybiniais augliais - iki 80,8 %. Eilei ligonių pastebėta proceso stabilizacija, auglio dydžio sumažėjimas.

Konstatuotas visiems ligoniams bendros būsenos pagerėjimas.

Išradimui paaiškinti, atlikti konkretūs pareikšto preparato paruošimo pavyzdžiai ir jo klinikiniai bandymai.

1 pavyzdys

Pareikšto preparato sudėtis:

gyvsidabrio dichloridas	0,01 g
natūralus baltas vynuogių vynas, turintis	
4 masės % cukraus	100 g

Pareikšta medžiaga paruošiama sekančiu būdu.

Gyvsidabrio dichloridas ištirpinamas vynuogių vyne nurodytais kiekiais įprastose sąlygose kambario temperatūroje. Gaunamas skaidrus šviesiai geltonos spalvos skystis ($\text{pH}=3,1$). Gautas preparatas laikomas tamsaus stiklo inde tamsioje vietoje, ne aukštesnėje kaip 15°C temperatūroje. Prieš naudojimą preparatą reikia suplakti, nes laikant gali vyno rūgšties junginiai iškristi į nuosėdas. Preparatas tinka vidiniam ir išoriniam vartojimui.

2 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

gyvsidabrio dichloridas	0,06 g
-------------------------	--------

natūralus baltas vynuogių vinas, turintis

3 masės % cukraus	100 g
-------------------	-------

Pareikšta medžiaga paruošiama analogiškai kaip ir 1 pavyzdyje.

Gaunamas skaidrus šviesiai geltonos spalvos skystis ($\text{pH}=3,3$). Preparatas tinka vidiniam ir išoriniam vartojimui.

3 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

gyvsidabrio dichloridas	0,1 g
-------------------------	-------

pieno išrūgos, turinčios

4 masės % cukraus	100 ml
-------------------	--------

Pareikšta medžiaga paruošiama analogiškai kaip ir 1 pavyzdyje.

Gaunamas skaidrus šviesiai kreminės spalvos skystis. Preparatas tinka vidiniam ir išoriniam vartojimui.

4 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

gyvsidabrio dichloridas	0,3 g
-------------------------	-------

natūralus baltas vynuogių vinas turintis

3 masės % cukraus	100 g
-------------------	-------

Pareikšta medžiaga paruošiama analogiškai kaip ir 1 pavyzdyje.

Gaunamas skaidrus šviesiai geltonos spalvos skystis (pH=3,2). Preparatas tinka išoriniam vartojimui.

5 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

gyvsidabrio dichloridas	1,5 g
-------------------------	-------

pieno išrūgos turinčios

3 masės % cukraus	100 ml
-------------------	--------

Pareikšta medžiaga paruošiama analogiškai kaip ir 1 pavyzdyje.

Gaunamas skaidrus šviesiai kremines spalvos skystis. Preparatas tinka išoriniam vartojimui.

6 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

gyvsidabrio dichloridas	0,25 g
-------------------------	--------

kiaulių riebalai	230 g
------------------	-------

natūralus medus	240 g
-----------------	-------

spiritas 96 ⁰	iki 750 g
--------------------------	-----------

Pareikšta medžiaga paruošiama sekančiu būdu.

Gyvsidabrio dichloridas ištirpinamas etilo spirite. Iš anksto suminkštinti kiaulių riebalai sumaišomi su natūraliu medumi nurodytais kiekiais. Po to, ištirpintą etilo spirite gyvsidabrio dichloridą nedideliais kiekiais rūpestingai ištirpina, ir sudeda į kiaulių riebalus su medumi.

Gaunamas kremo pavidalo, šviesiai geltonos spalvos pareikštas preparatas.

Preparatas tinka vidiniam ir išoriniam vartojimui.

7 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

kalio arsenitas	0,05 g
-----------------	--------

natūralus baltas vynuogių vynas, turintis

4 masės % cukraus	100 g
-------------------	-------

Pareikšta medžiaga paruošiama ištirpinant nurodytą kiekį kalio arsenito vynuogių vyne.

Gaunamas skaidrus šviesiai geltonos spalvos skystis (pH=3,2). Preparatas tinka vidiniam vartojimui.

8 pavyzdys

Pareikštos medžiagos sudėtis:

natrio arsenatas	0,15 g
------------------	--------

pieno išrūgos, turinčios

3 masės % cukraus	iki 100 ml
-------------------	------------

Pareikšta medžiaga paruošiama ištirpinant nurodytą kiekį natrio arsenato pieno išrūgose.

Gaunamas skaidrus šviesiai geltonos spalvos skystis. Preparatas tinka vidiniam vartojimui.

9 pavyzdys

Buvo atlikti klinikiniai pareikštos medžiagos bandymai su 99 onkologiniais ligoniais: iš jų 67 turėjo piktybinius navikus, 32 ligoniai turėjo gerybinius auglius. Iš 67 ligonių grupės - 32 buvo praėję gydymo kursą (operacija, polichemoterapija, gama-terapija), likę 35 - anksčiau negydyti.

Dauguma onkologinių ligonių: 21 ligonis buvo IV ligos stadijoje, 18 ligonių - III ligos stadijoje, 6 ligoniai - II stadijoje. 22 ligoniams stadija nenustatyta.

Pagal amžių ligoniai sudarė: nuo 40 iki 60 metų - 39 ligoniai. Nuo 20 iki 40 metų - 7 ligoniai, vyresni negu 60 metų - 14 ligonių. Pagal lytį: 11 vyrų, 56 moterys.

Ligonių gydymo terminai pareikštu preparatu sudarė: 28 ligoniai gydėsi ilgiau negu 0,5 metų (41,8 %), 3 ligoniai - daugiau negu 1 metus (28,3 %), 19 ligonių (28,3 %) - ilgiau negu du metus.

Pareikšta medžiaga ilgai buvo gydomi 17 ligonių (25,4%).

Dažniausiai pasitaikantys piktybinių navikų susirgimai: (pieno liaukų vėžys, gimdos, gimdos kaklelio, kiaušidžių, tiesiosios žarnos, skrandžio, kepenų, nosiaryklės, odos vėžys; kraujodaros sistemos susirgimai - limfogranulomatozė, limfoleukozė, sunki limfoblastinė mieloma);

Dažniausiai pasitaikantys gerybinių navikų susirgimai: (prostatos adenoma, gimdos fibrioma, papiloma, cista, pieno liaukų mastopatija, tiesiosios žarnos polipai).

35 (100%) anksčiau negydytiems onkologiniams ligoniams gauti šie rezultatai:

- visiškai išgydyta 12 ligonių (34,3%) (ligoniai nuimti nuo įskaitos).

Ligos: pieno liaukų vėžys III - IV stadija, piktybinė mastopatija, gimdos vėžys, kiaušidžių vėžys, sarkoma, melonoma, limfoleukozė.

- ligos procesas stabilizuotas 12 ligonių (34,3 %).

Ligos: pieno liaukų vėžys, III - IV stadija, pieno liaukų adenokarcinoma, prostatos adenokarcinoma (metastazės plaučiuose, IV stadija), tiesiosios žarnos vėžys, IV stadija, nosiaryklės vėžys (metastazės stubure, smegenyse), apatinės dalies virškinimo trakto blastoma (piktybinė forma, III stadija).

- naviko dydžio sumažėjimas - 9 ligoniai (25,8%).

Liga: pieno liaukų vėžys.

- bendros savijautos pagerėjimas 1 ligoniui (2,8%).

Tolimesnis ligos progresavimas - 1 ligoniui (2,8%).

32 (100%) anksčiau gydytiems onkologiniams ligoniams gauti šie rezultatai:

- visiškai išgydyta 6 žmonės (18,8 %). Pilna naviko regresija. Nuimta nuo įskaitos.

Ligos: pieno liaukų vėžys III - IV stadija, kiaušidžių vėžys IV stadija, dešinės dalies kepenų vėžys (piktybinė forma), ausies kriauklelės bazalioma).

- ligos procesas stabilizuotas 12 ligonių (37,6 %).

Ligos: pieno liaukų vėžys, pieno liaukų blastoma, IV stadija (piktybinė forma), gerklų vėžys, gimdos kaklelio vėžys, kepenų vėžys, skrandžio vėžys, kasos vėžys, chroniška limfoleukozė, III stadija, aštri limfoblastominė leukozė, gerklų vėžys.

- naviko dydžio sumažėjimas 2 ligoniams (6,2 %).

Liga: pieno liaukų vėžys.

Ligos recidyvo nepastebėta 4 ligoniams (12,5 %).

- bendros savijautos pagerėjimas - 4 ligoniams (12,5 %),

- remisija - 2 ligoniams (6,2 %),

-patenkinama savijauta - 1 ligonis (3,1 %),

-tolimesnis ligos progresavimas 1 ligonis (3,1 %).

Teigiamas onkologinių ligonių gydymo pareikšta medžiaga efektas (anksčiau gydytų ir negydytų) sudaro - 79 %.

Negautas efektas - 1 ligoniui (2,9 %).

26 (100 %) anksčiau negydytiems onkologiniams ligoniams su gerybiniais navikais gauti šie rezultatai:

- visiškai išgydytas 21 ligonis (80,8 %), pilna auglio regresija, nuimta nuo įskaitos.

Ligos: pieno liaukų fibroadenoma, mastopatija, fibroma, gimdos fibromioa, tiesiosios žarnos polipai, gimdos polipai, pūlingi kiaušidžių navikai, limfadenitas, policistitas ir kt.

- ligos procesas stabilizuotas - 2 ligoniams (7,7 %).

Ligos: pieno liaukų papiloma, pieno liaukų cista.

- naviko dydžio sumažėjimas, bendros savijautos pagerėjimas - 2 ligoniams (7,6 %).

- patenkinama būklė - 1 ligoniui (3,8 %).

6 (100 %) anksčiau gydytiems ligoniams gauti šie rezultatai:

- visiškai išgydytas - 1 ligonis (16,7 %)

Ligos: mastopatija.

- gera savijauta - 3 ligoniams (49,9 %).

- be recidyvų - 1 ligonis (16,7 %).

- remisija - 1 ligonis (16,7 %).

Teigiamas ne onkologinių ligonių gydymo pareikšta medžiaga efektas (nepiktybiniai navikai) sudaro - 81 %.

10 pavyzdys

Atlikti klinikiniai pareikštos medžiagos bandymai su 157 ligoniais, iš kurių 138 (87,9 %) onkologiniai ligoniai (piktybiniai navikai); 19 (12,1 %) - turėjo gerybinius navikus. Iš 138 ligonių onkologinės grupės - 94 (68,1 %) turėjo ankstesnį gydymo kursą (operacija, polichemoterapija, gama-terapija), likę 44 (31,8 %) -anksčiau negydyti.

Onkologiniai susirgimai (piktybiniai navikai) sudaro:

I - moteriškų organų susirgimai (pieno liaukų vėžys, gimdos ir gimdos kaklelio vėžys, kiaušidžių vėžys) - 72 ligoniai.

II - kraujodaros sistemos vėžys (limfogranulematoma, limfoblastinė limfoma, leukozė, chroninė limfoblastinė leukozė, aštri mielominė leukozė) - 14 ligonių.

III - vidaus organų ir audinių onkologiniai susirgimai (skrandžio, plaučių, tiesiosios žarnos, kepenų, šlapimo pūslės, prostatos vėžys ir kt.) - 52 ligoniai.

Gydymo pareikšta medžiaga gauti šie rezultatai.

138 (100 %) onkologiniams (piktybiniai navikai) II, III, IV stadijos ligoniams nustatyta:

- pilna naviko regresija - 5 ligoniams (3,6 %);
- naviko dydžio sumažėjimas - 32 ligoniams (23,5 %);
- piktybinio naviko augimo stabilizacija - 61 ligoniui (44,2 %);
- bendros savijautos pagerėjimas - 28 ligoniams (20,3 %);
- tolimesnis ligos progresavimas - 12 ligonių (8,7 %).

19 (100 %) ligonių (gerybiniai navikai) gauta:

- naviko regresija - 8 ligoniams (42,1 %);
- proceso stabilizacija - 5 ligoniams (26,2 %);
- naviko dydžio sumažėjimas - 4 ligoniams (21,1 %);

- bendros savijautos pagerėjimas - 2 ligoniams (10,5 %).

Pareikšta medžiaga panaudojama medicinoje įvairios kilmės imunodeficito, visų rūšių piktybinių ir gerybinių navikų, reumato, reumatinio artrito, poliartrito, bronchinės astmos, sisteminės raudonosios vilkligės, skrandžio opos, herpio, trofinių žaizdų, psoriazės, žarnyno infekcijos, neurodermitų ir kitų ligų gydymui.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Imunomoduliuojančio veikimo ir audinio ląstelių sutrikusio dauginimosi reguliavimo sistemos atstatymo preparatas, susidedantis iš aktyvios medžiagos ir skiediklio, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip aktyvi medžiaga naudojamas gyvsidabrio dichloridas arba kalio arsenitas, arba natrio arsenatas esant šiam komponentų santykiui, masės %:

gyvsidabrio dichloridas arba

kalio arsenitas, arba

natrio arsenatas 0,01 - 1,5

skiediklis iki 100,0

2. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skiediklis yra baltas natūralus vynuogių vynas, turintis 3 - 4 masės % cukraus arba pieno išrūgos, turinčios 3 - 4 masės % cukraus.

3. Preparatas pagal 1 punktą, skirtas vidiniam arba išoriniam vartojimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš sekančių komponentų, masės % :

gyvsidabrio dichloridas 0,01 - 0,1

natūralus baltas

vynuogių vynas, turintis

iki 100,0

gyvsidabrio dichloridas	0,03 - 0,13
kiaulių riebalai	30,7 - 37,3
natūralus medus	30,7 - 37,3
etilo spiritas	iki 100,0

natrio arsenatas arba	
kalio arsenitas	0,05 - 0,15
natūralus baltas	
vynuogių vinas, turintis	
3 - 4 masės % cukraus	iki 100,0

6. Preparatas pagal 1 punktą, skirtas vidiniam arba išoriniam vartojimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad susideda iš sekančių komponentų, masės % :

gyvsidabrio dichloridas 0,3 - 1,5

natūralus baltas

vynuogių vinas, turintis

3 -4 masės % cukraus

arba pieno išrūgos, turinčios 3 - 4

masės % cukraus iki 100,0