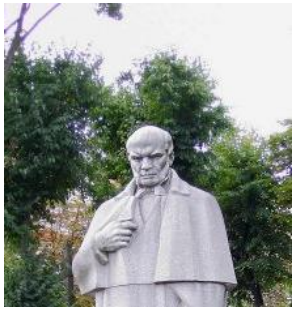
**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені М.І. ПИРОГОВА**



# СТВОРЕННЯ ЗАСОБІВ ТА ТЕХНОЛОГІЙ ЕФЕРЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ

**Автори роботи:**

**ПЕНТЮК Олександр Олексійович† – д.м.н., професор**
**ЛУЦЮК Микола Борисович – д.м.н., професор**
**ГЕРАЩЕНКО Ігор Іванович – д.фарм.н., професор**
**ШТАТЬКО Олена Іванівна – к.м.н., доцент**
**ТУРОВ Володимир Всеволодович – чл.-кор. НАН України, професор**
**ПИПА Лариса Володимирівна – д.м.н., професор**
**БОНДАР Сергій Анатолієвич – д.м.н., професор**
**БОНДАРЧУК Олег Іванович – к.м.н., доцент**
**ВІЛЬЦАНЮК Олександр Афанасійович – к.м.н., доцент**

**м. Вінниця -2015**

# АНОНС РОБОТИ

**РОЗРОБЛЕНІ ТА ВПРОВАДЖЕНІ в медичну практику лікарські засоби нанокремнеземної природи – Полісорб, Полісорб МП, Силлард, Силлард П, Силікс, Атоксіл та Біле вугілля, а також ряд комбінованих препаратів на основі нанокремнзему.**

**РОЗРОБЛЕНІ ТЕХНОЛОГІЇ ЗАСТОСУВАННЯ даних препаратів.**

**РОБОТА РОЗПОЧАТА в 1984 році. В 1988 році у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І Пирогова (ВНМУ) організована спільна з Інститутом хімії поверхні НАН України (ІХП) ЛАБОРАТОРІЯ з вивчення нанокремнезему та створення на його основі лікарських препаратів для ентеро- та аплікаційної сорбції.**

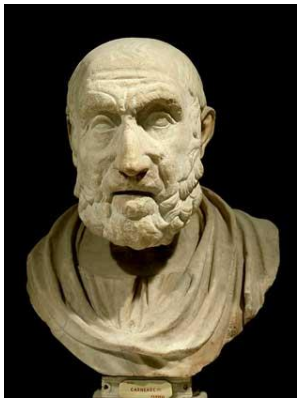
**ЛАБОРАТОРІЯ СТВОРЕНА за ініціативи академіка О.О. Чуйка† згідно з Постановою Президії АН України від 28 вересня 1988 року №387. Керівники лабораторії – професори М.Б. Луцюк та О.О. Пентюк†.**

Склад Лабораторії у 1991 р. Сидять: перший ліворуч – зав. лаб., проф. О.О. Пентюк, другий праворуч – проф. М.Б. Луцюк, перший праворуч – доц. О.І. Бондарчук

**Еферентна терапія – напрямок практичної медицини, що полягає у видаленні з організму токсичних речовин екзо- або ендогенного походження.**

**Еферентна медицина**

- Промивання кишечника / кишечний діаліз
- Перитонеальний діаліз
- Гемодіаліз / Ультрагемофільтрація
- Плазмаферез (гравітаційний та мембранний)
- Перфузія крові через ксеногенні органи (печінку, нирки, легені, селезінку)
- Гемодилюція з форсованим діурезом
- Екстракорпоральне електрохімічне окиснення крові / Озонотерапія
- Екстракорпоральна гемо-, плазмо-, лімфо- та лікворосорбція
- **Ентеросорбція**
- **Вульнеросорбція** / **Аплікаційна сорбція**



«Медицина – це додавання та віднімання: додавання того, чого не вистачає, а віднімання всього того, що зайве»

*Гіппократ*

**Сучасні методи еферентної медицини і місце ентеро- та аплікаційної сорбції серед них**

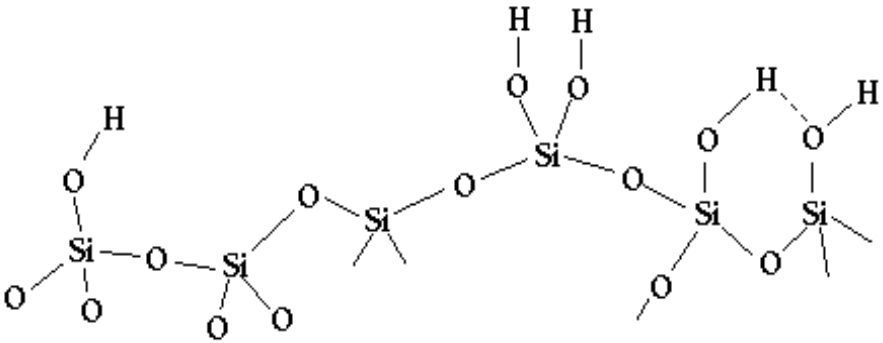
# МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

**Вивчити медико-біологічні властивості нанокремнезему та на його основі розробити й впровадити в клінічну практику ентеро- та аплікаційні сорбенти, а також технології їхнього застосування в різних галузях медицини.**

**Виробництво пірогенного високодисперсного кремнезему (ВДК, аеросил, *нанокремнезем*, хімічна формула – $SiO_2$) налагоджено в Україні на дослідному заводі Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, м.Калуш.**

Нанокремнезем з розміром частинок 5–20 нм одержують високотемпературним гідролізом тетрахлориду кремнію:

$$SiCl_4 + 2\,H_2O = SiO_2 + 4\,HCl$$



Схематична будова поверхневого шару частинок нанокремнезему

# ВЛАСТИВОСТІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ, ЩО ВИЗНАЧИЛИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

✓***Кремнеземна природа.*** Нанокремнезем містить «елемент життя» – кремній, необхідний для формування сполучної тканини, добова потреба людини в якому складає близько 20 мг.

✓***Висока дисперсність.*** Чим вища дисперсність речовини, тим більша її питома поверхня і, відповідно, адсорбційна активність. Первинні частинки нанокремнезему мають розмір 5–20 нм, а питома поверхня – близько 300 $м^2/г$.

✓***Аморфність.*** З точку зору токсичності аморфність – надзвичайно корисна властивість. Аморфність нанокремнезему (в порівнянні з кристалічністю інших кремнеземів, наприклад, кварцу) повністю знімає загрозу розвитку силікозу та онкологічної патології.

✓***Відсутність пор.*** У порівнянні з пористими сорбентами адсорбція на частинках нанокремнезему токсичних речовин відбувається дуже швидко, що є суттєвим для клінічної практики.

# ВЛАСТИВОСТІ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ, ЩО ВИЗНАЧИЛИ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ (продовження)

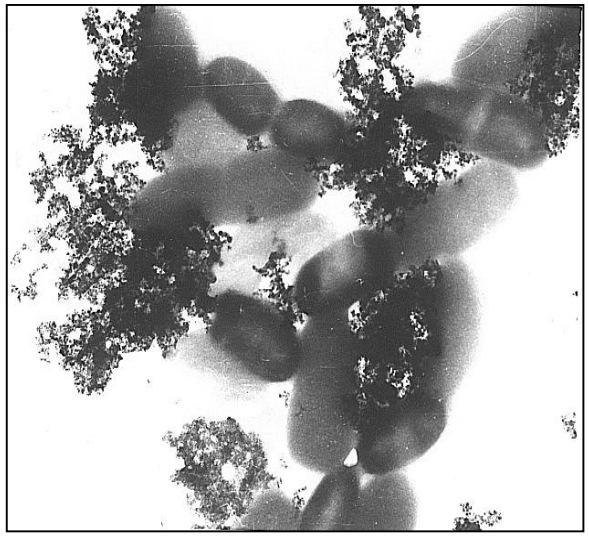
✓***Висока хімічна чистота.*** Масова частка діоксиду кремнію в нанокремнеземі становить не менше 99,9%. Жоден з показників кількості домішок не перевищує обмежень, що вимагає Державна фармакопея України.

✓***Особливості будови поверхні частинок нанокремнезему.*** Поверхня нанокремнезему містить силоксанові містки ≡Si–O–Si≡ та силанольні групи ≡Si–O–H, які зумовлюють такі його особливості, як висока гідрофільність, від'ємний заряд та кислотні властивості. Це дозволяє ефективно сорбувати, зокрема, позитивно заряджені (протоновані) сполуки – аміни (медіатори алергії та запалення гістамін і серотонін), алкалоїди тощо. Наявність силанольних груп дозволяє отримувати препарати комплексної дії шляхом іммобілізації на поверхні нанокремнезему біоактивних сполук.

✓***Гідрофільність.*** Нанокремнезем має гелеутворювальні властивості, зв'язуючи 15–20 мл/г води. Завдяки високій гідрофільності нанокремнезем у шлунково-кишковому тракті сприяє збільшенню вологої маси калу подібно до дії харчових волокон. При місцевому застосуванні нанокремнезем, поглинаючи воду, спрямовує потік рідини з країв рани назовні, що приводить до швидкого зняття набряку, очищення та загоєння рани.

✓***Зв'язування білків та мікроорганізмів*** – головна характеристика нанокремнезему, що визначає його застосування в медицині

Нанокремнезем серед сорбентів медичного призначення відрізняється унікальною здатністю поглинати білки, яка для різних білків становить від 300 до 800 мг/г. Отже, нанокремнезему притаманна не просто спорідненість до білка, але навіть «протеїнофілія». Завдяки наявності на поверхні мікроорганізмів різноманітних білкових утворень пояснюється здатність нанокремнезему зв'язувати величезні кількості мікробів (понад 10 млрд мікробних тіл/г) за механізмом аглютинації, тобто склеювання.



**Аглютинація *Pseudomonas aeruginosa* (синьогнійної палички) в суспензії нанокремнезему (електронна мікро-фотографія, збільшення 20 000)**

# НАУКОВА НОВИЗНА РОБОТИ

У токсикологічних дослідженнях, проведених на лабораторних тваринах згідно з вимогами Фармкомітету (нині – Державний експертний центр МОЗ України), встановлена ***нешкідливість*** нанокремнезему, а також його біосумісність зі шкірою, слизовими оболонками та тканинами організму. В результаті вивчення специфічної активності виявлено ***антидіарейну, антитоксичну, гіполіпідемічну, ранозагоювальну, гемостатичну*** дію та низку інших лікувальних властивостей нанокремнезему, що стало приводом для виконання наступних клінічних випробовувань.

З'ясовані механізми лікувальної дії нанокремнезему при діареях інфекційного і неінфекційного походження. Показано, що нанокремнезем знижує адгезію мікроорганізмів до слизової оболонки кишечника, повністю попереджає дію стимуляторів секреції рідини в кишечнику – дезоксихолату натрію, ц-АМФ та серотоніну через вплив на відповідні рецептори.

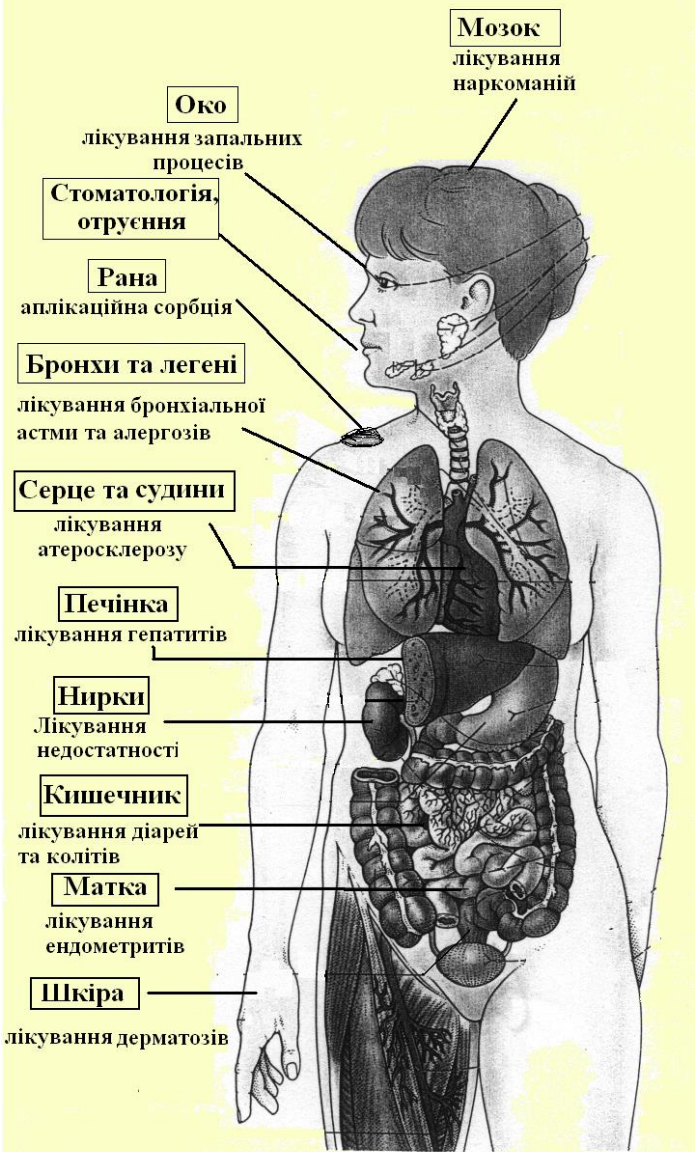
Отримані безперечні докази того, що механізм лікувальної дії сорбентів кремнеземної природи в основному пов'язаний з високою здатністю до адсорбції білків, до яких належить більшість патогенних субстанцій. Співробітниками ІХП на основі фізико-хімічних досліджень з використанням новітніх методів та сучасної апаратури (ІЧ- та ЯМР-спектроскопія) отримані фундаментальні дані щодо механізмів адсорбції на поверхні нанокремнезему води, білків та низькомолекулярних сполук.

# ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Розроблені та впроваджені в медичну практику сорбенти медичного призначення на основі нанокремнезему – **Полісорб, Полісорб МП** (виробники – Джанкойсько-Сиваський дослідно-експериментальний завод, Херсонська обл., Україна; ЗАТ «Полисорб», м. Челябінськ, Російська Федерація), **Силлард, Силлард П, Силікс** (ПАТ «Біофарма», м. Київ, Україна), **Атоксіл** (ТОВ «Орісіл-Фарм», м. Львів, Україна) та дієтична добавка **Біле вугілля** (ТОВ «Омніфарма», м. Київ, Україна).

# НАПРЯМКИ ЗАСТОСУВАННЯ І МЕХАНІЗМИ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ НАНОКРЕМНЕЗЕМУ

## Головні напрямки застосування Силіксу в медицині



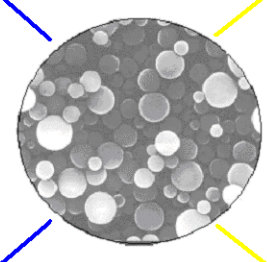

## Механізм терапевтичної дії Силіксу

**Зв'язування речовин білкової природи**

- мікробних токсинів
- антигенів та алергенів
- токсинів ендогенного походження
- рецепторів ентероцитів
- стабілізація травних ферментів

**Дія на мікроорганізми**

- аглютинація бактерій
- бактеріостатична та бактерицидна дія
- гальмування інвазії патогенної мікрофлори
- зниження мікробної контамінації кишечника
- пригнічення гниття та бродіння в ШКТ



**Дезінтоксикаційна та лікувальна дія**

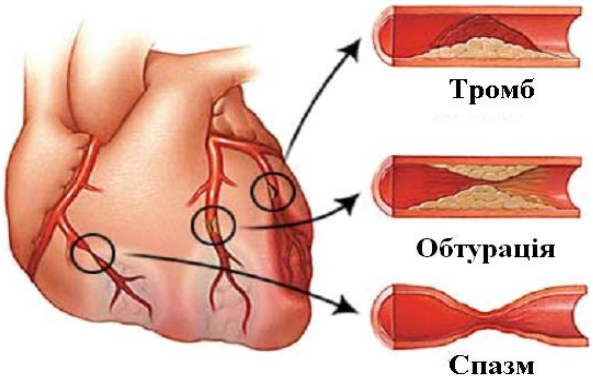
- зниження рівня "середніх молекул" в крові
- гальмування перекисного окислення ліпідів
- нормалізація імунних процесів

**Зв'язування низько-молекулярних речовин**

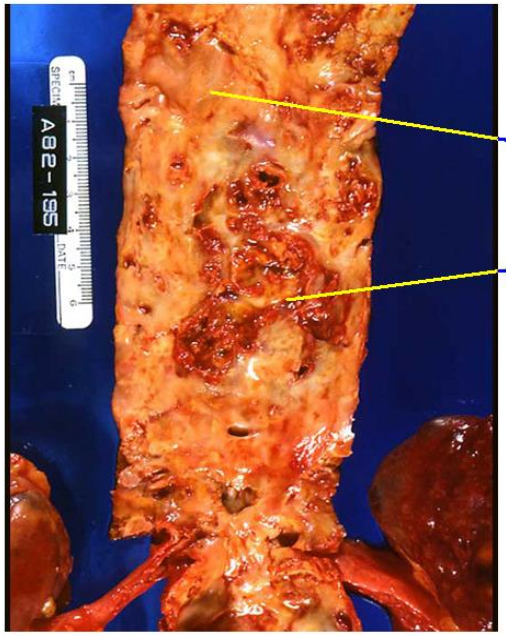
- олігопептидів з середньою молекулярною масою
- токсинів екзогенного походження
- метаболітів, що накопичуються в надмірних кількостях

# Ентеросорбент Силікс у комплексній терапії та профілактиці атеросклерозу

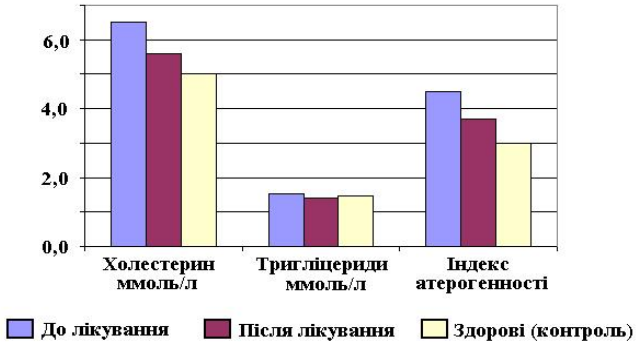
**Атеросклеротичне ураження серця та судин**




**Лікування силіксом атеросклерозу у кролів (площа ураження аорти)**




**Зниження вмісту атерогенних ліпідів у хворих на атеросклероз. Терапія силіксом**




## Силікс

- √ знижує вміст холестерину та інших атерогенних ліпідів
- √ підвищує ефективність статинів та зменшує їх токсичність
- √ не змінює фармакологічну дію антиаритмічних препаратів
- √ виявляє власну антиагрегантну дію та підсилює ефект аспірину

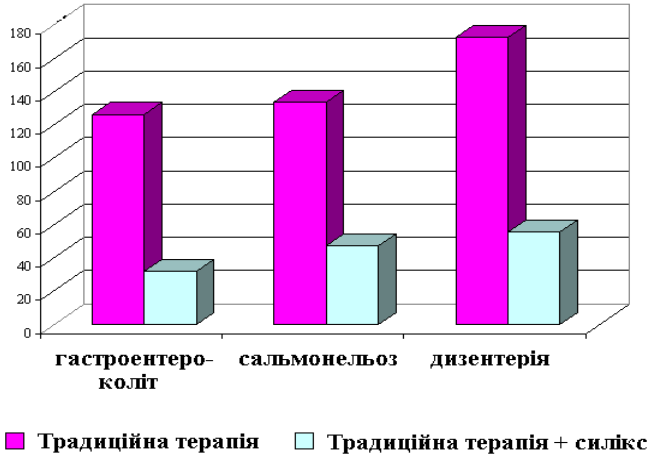
# Ентеросорбент Силікс у лікуванні інфекційних хвороб

## Діареї

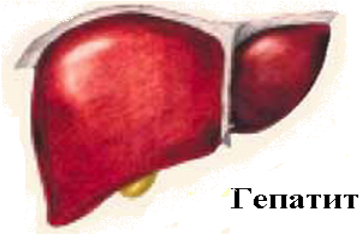
Традиційне лікування

Лікування силіксом

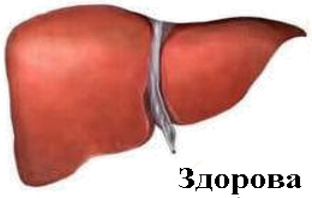
Тривалість діарейного синдрому (години)




## Вірусні гепатити

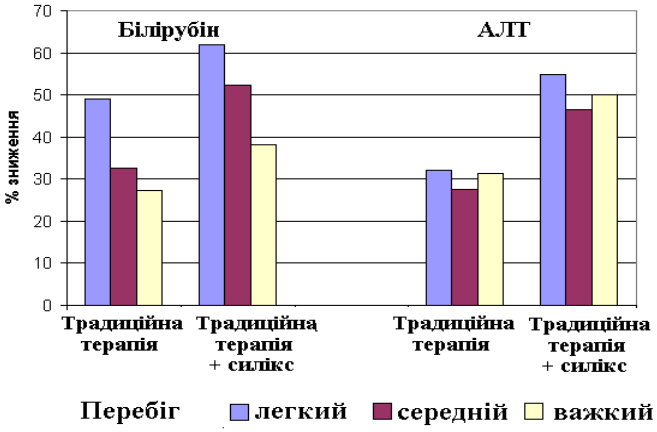


Гепатит



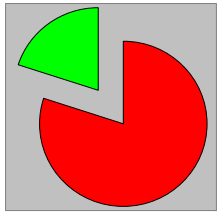
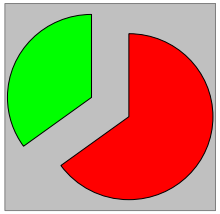
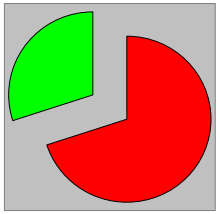
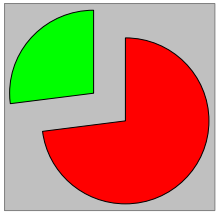
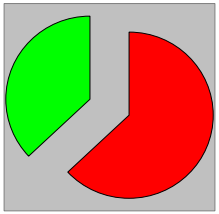
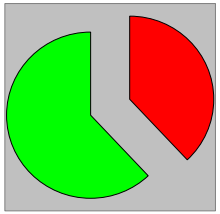
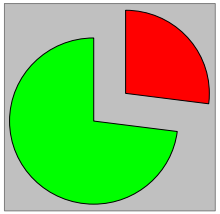
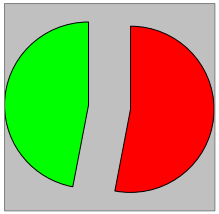
Здорова печінка

Динаміка показників стану печінки у хворих на вірусні гепатити



# Лікування дітей з кишковим токсикозом

## за технологією, розробленою на кафедрі педіатрії факультету післядипломної освіти ВНМУ – наявність симптомів токсикозу на 3-ій день лікування

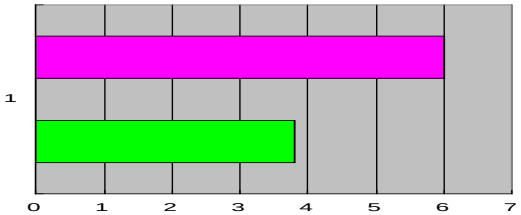
| | Діарея | Блювота | Нейро-токсикоз | Парез кишечника |
|---|---|---|---|---|
| Традиційна терапія n = 32 |  |  |  |  |
| Традиційна терапія + Полісорб МП n = 29 |  |  |  |  |

Наявність симптому

Відсутність симптому

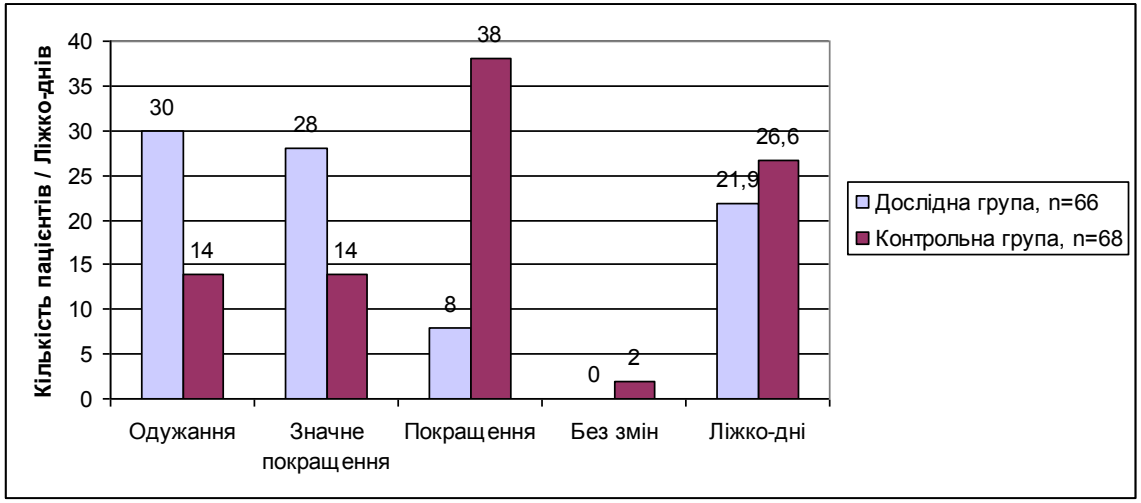
**Кількість ліжкоднів на одного хворого, в середньому**

| | |
|---|---|
| **Традиційна терапія** | **6,0** |
| **Трад. терапія + Полісорб МП** | **3,8** |

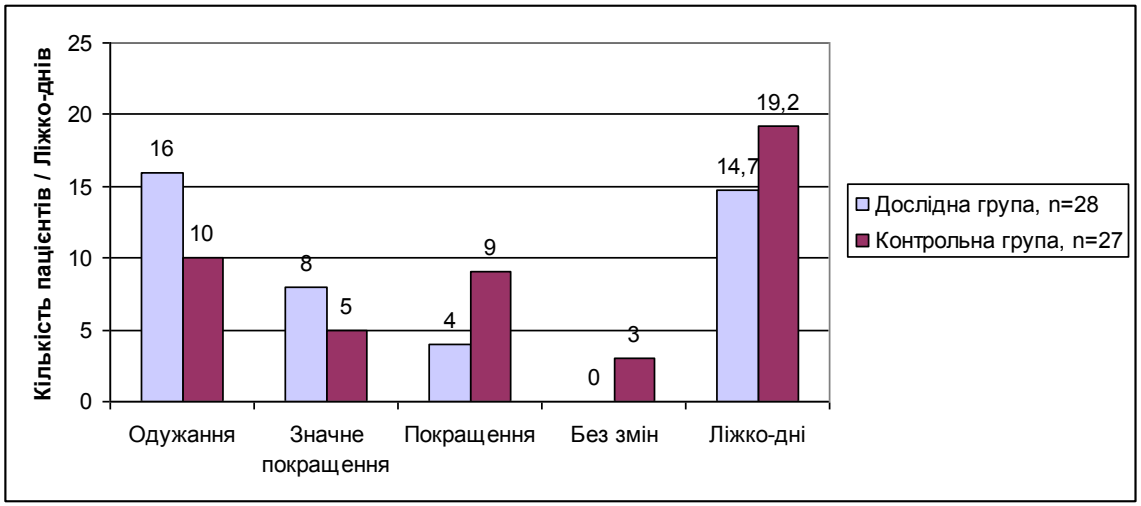


# Результати комплексного лікування хворих на псоріаз (а) та атопічний дерматит (б) із застосуванням ентеросорбенту Силіксу за технологією, розробленою на кафедрі шкірних та венеричних хвороб ВНМУ

(а)




(б)

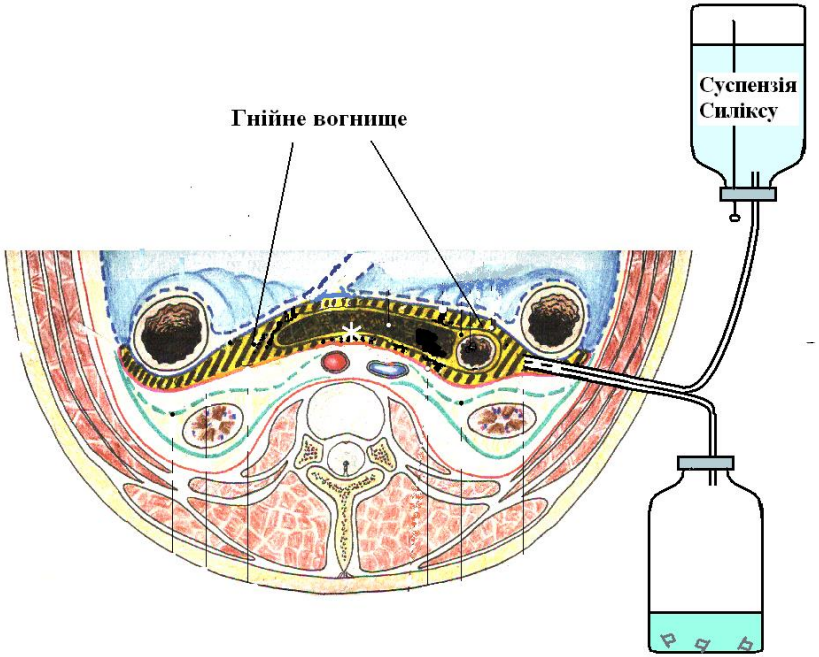


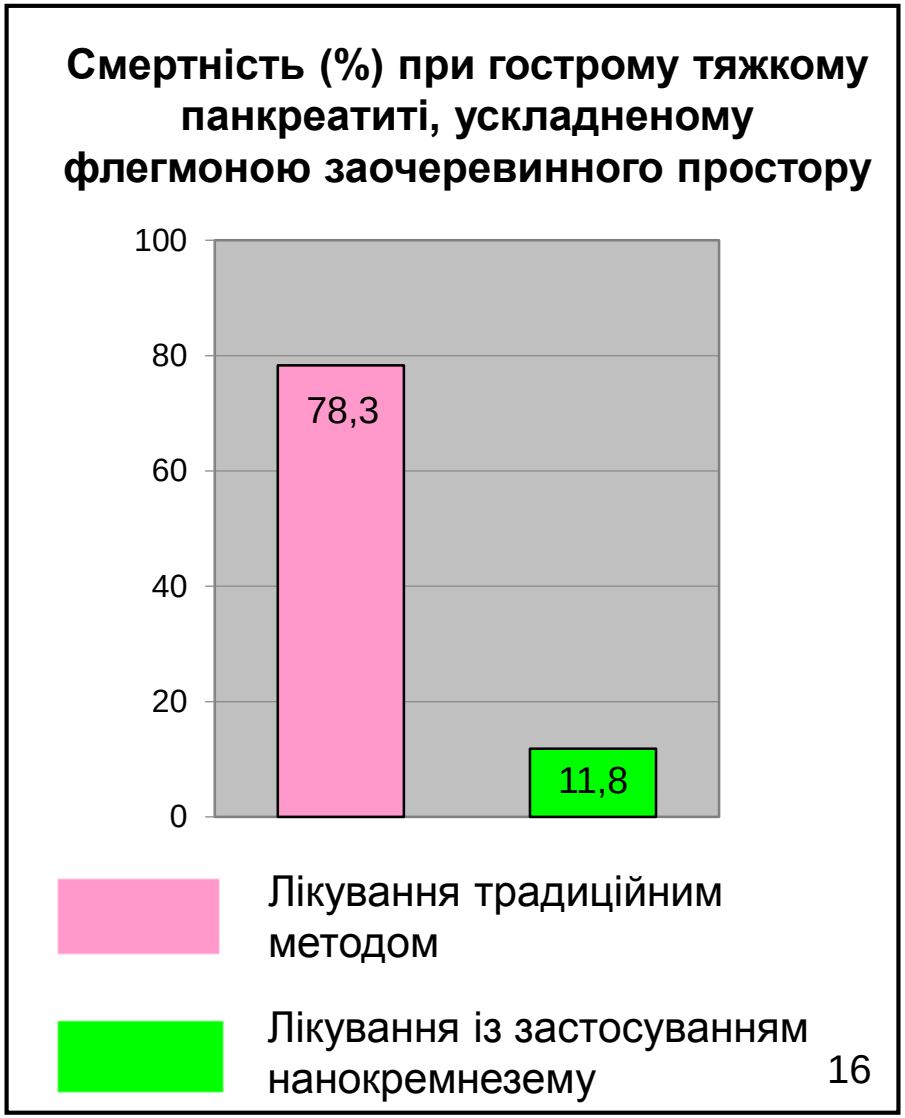
**Результат комплексного лікування хворого на атопічний дерматит із застосуванням Силіксу за технологією, розробленою на кафедрі шкірних та венеричних хвороб ВНМУ (продовження)**

# Результати лікування хворих на гострий панкреатит із затосуванням нанокремнезему за технологією, розробленою на базі Вінницького обласного клінічного центру хірургії підшлункової залози

## Гострий тяжкий панкреатит

є надзвичайно складним захворюванням, що супроводжується високою смертністю (до 90%) та вартістю лікування (до 4 тисяч $ на добу). Нами розроблено нові методи комплексного лікування панкреатиту із застосуванням аплікаційної сорбції нанокремнеземом для профілактики гнійних ускладнень, санації гнійних вогнищ та ентеросорбції для детоксикації організму. Результатом цих впроваджень є значне зниження смертності при цій патології.



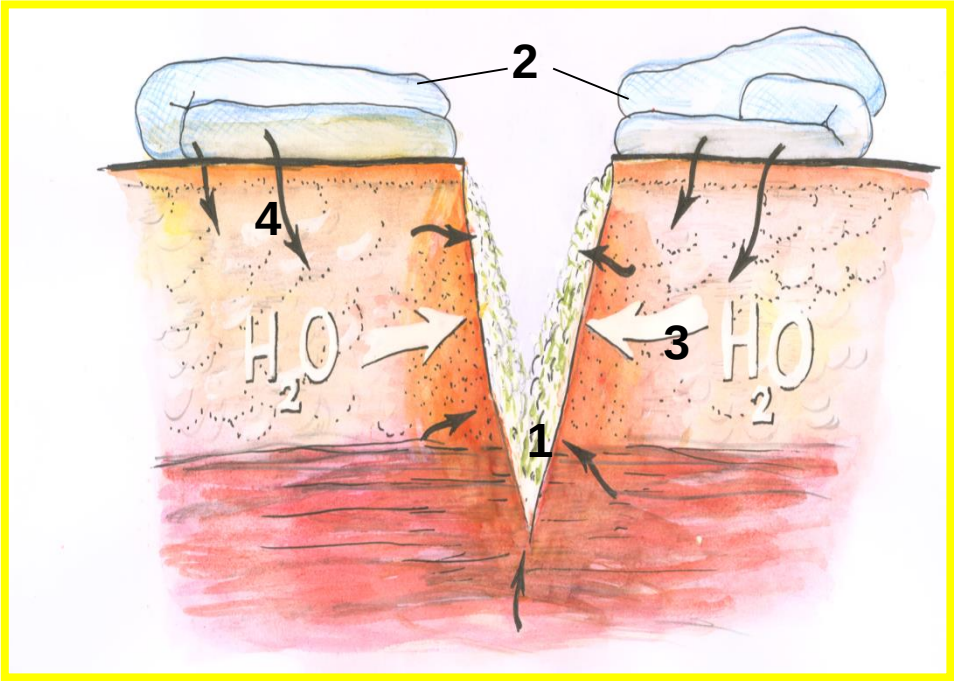



# Спосіб зупинки кровотеч з паренхіматозних органів за допомогою нанокремнезму, запропонований к.м.н. О.І. Бондарчуком

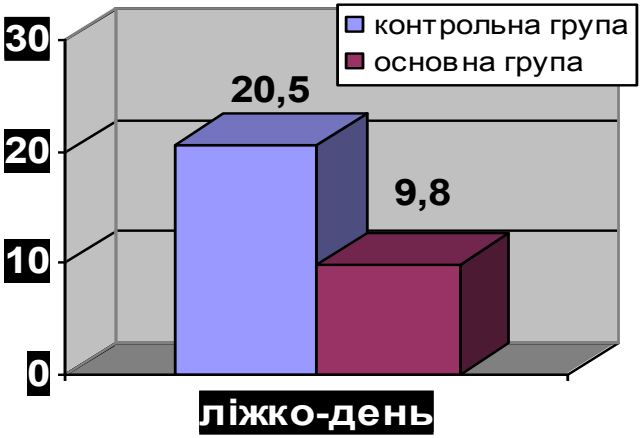
**Полісорб дозволяє швидко і якісно провести зупинку кровотечі з паренхіматозних органів та при капілярних кровотечах з м’яких тканнн**

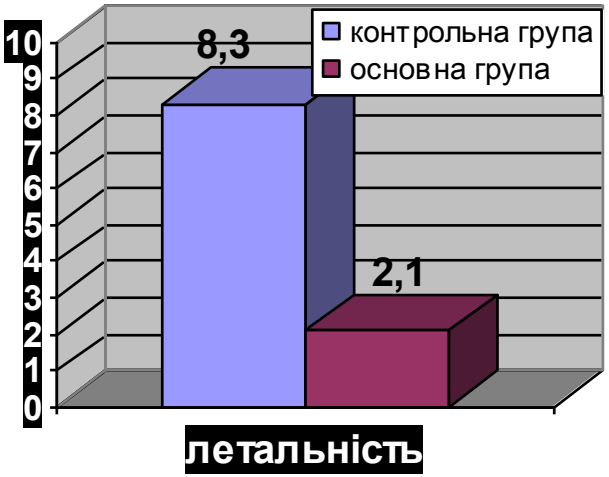
**Розроблено ряд екстемпоральних комбінованих препаратів на основі нанокремнезему, призначених для ентеральної та аплікаційної сорбції: Силоглюкан, Фітосил, Лізосил, Лізетокс, Флотоксан, Метроксан, Офтасил, а також медичні вироби – сорбційні пов'язки, розчинні пристрої тощо.**

## Спосіб місцевого лікування гнійно-запальних процесів за допомогою композиції Флотоксан та результати застосування

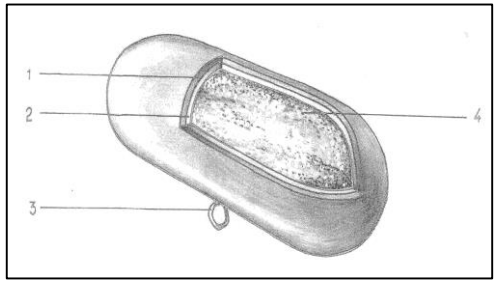



**1** – Флотоксан в рані
**2** – Салфетки з антимікробною сумішшю
**3** – Рух тканинної рідини з токсинами
**4** – Переміщення антимікробної суміші в тканини навколо рани



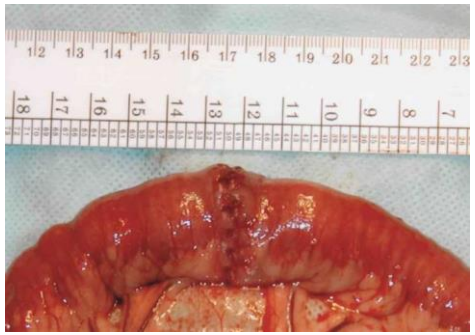
# Профілактика післяопераційних внутрішньоочеревинних гнійних ускладнень з використанням біорозчинного пристрою з нанокремнеземом (розробка кафедри загальної хірургії ВНМУ)




1. Зовнішній швидкорозчинний шар пристрою;
2. Внутрішній повільно розчинний шар пристрою;
3. Вушко для фіксації пристрою в зоні анастомозу;
4. Суміш силіксу та антимікробних препаратів.

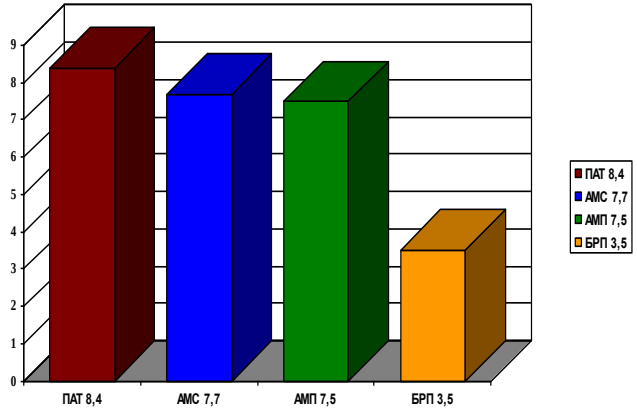
**Введення біорозчинного пристрою у просвіт кишки**

**Фіксація біорозчинного пристрою у просвіті анастомозу**



**Загальний вигляд сформованного міжкишкового анастомозу**

**Макропрепарат. Зона міжкишкового анастомозу на першу добу**




**Кількість ентеробактерій у просвіті анастомозу через добу. Жовтий колір – у присутності біорозчинноого пристрою**

# МАСШТАБ РЕАЛІЗАЦІЇ

Завдяки ефективності та безпечності препарати на основі нанокремнезему закріпилися на фармацевтичних ринках України, Росії, Білорусі, Литви та Казахстану. В Україні за період 2010–2014 р.р. препаратів на основі нанокремнезему реалізовано на суму **178,8 млн грн.**, що свідчить про їх широке використання в медичній практиці.

| Препарат, фірма | Січень 2010–листопад 2014 | |
|---|---|---|
| | в упаковках | в тис. грн. |
| АТОКСІЛ, «Орисіл–Фарм» ТОВ (Україна, Львів), пор. д/п сусп. 12 г пляшка, №1 | 965 626 | 19 222 |
| АТОКСІЛ, «Орисіл–Фарм» ТОВ (Україна, Львів), пор. 10 г фл., №1 | 12 085 | 243 |
| АТОКСІЛ, «Орисіл–Фарм» ТОВ (Україна, Львів), пор. 2 г пакетик-саше, №20 | 1 124 358 | 82 720 |
| БІЛЕ ВУГІЛЛЯ 400, «Омніфарма» ТОВ (Україна, Київ), пор. 12 г | 243 705 | 4 922 |
| БІЛЕ ВУГІЛЛЯ 400, «Омніфарма» ТОВ (Україна, Київ), пор. 12 г №10 | 6 192 436 | 82 719 |
| БІЛЕ ВУГІЛЛЯ 400, «Омніфарма» ТОВ (Україна, Київ), пор. 12 г, табл., №24 | 248 998 | 8 199 |
| ПОЛІСОРБ МП, Джанкойсько-Сиваський ДЕЗ (Україна, с. Сиваш), пор. д/п сусп. 12 г пляшка | 468 076 | 15 613 |
| Сума: | | 178 803 |

**Роздрібний продаж препаратів нанокремнезему в Україні (за даними компанії «Фармстандарт» групи Моріон)**

# КІЛЬКІСНІ ПОКАЗНИКИ

**Публікацій за темою роботи реферованих ~150, у тому числі монографій – 12; отримано патентів – 43; захищено дисертації –27; кількість посилань на роботи (за даними Scopus, згідно довідок про творчий внесок претендентів на державну премію) –3067, h-індекс – 28**