

Корисна модель належить до медичної галузі та галузі харчової біотехнології, зокрема призначена для корекції кишкової мікробіоти при запально-модульованих функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і стосується процесів одержання композиції персоніфікованих фармабіотиків.

Запально-модульовані функціональні порушення ШКТ - це група патологічних станів, які характеризуються поєднанням функціональних розладів моторики та чутливості кишечника із наявністю низькорівневої імунної активації, субклінічного запалення та порушенням кишкового мікробіому [1]. До них належать, зокрема, синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна диспепсія, постінфекційні функціональні розлади та інші стани, що за класичними критеріями вважалися функціональними, проте за новітніми даними демонструють ознаки імунного залучення (активація мастоцитів, інфільтрація еозинофілами, підвищення рівнів прозапальних цитокінів тощо) [1, 2].

Ці порушення мають значний медико-соціальний вплив, оскільки поширені в загальній популяції (до 15-20 % у розвинених країнах), асоціюються зі зниженням якості життя, високими витратами на діагностику та лікування, а також підвищеним ризиком переходу у хронічні запальні або метаболічні захворювання [3]. Ігнорування ролі субклінічного запалення в патогенезі цих станів може призводити до неадекватної терапії, рецидивів симптомів і формування стійкої нейро-імунної дисфункції.

Відомо, що склад мікробіоти кишечника безпосередньо пов'язаний з тяжкістю та перебігом даних захворювань, оскільки дисбіоз - тобто порушення балансу між симбіотичними, коменсальними та умовно-патогенними мікроорганізмами, сприяє персистенції субклінічного запалення, активації вродженого та адаптивного імунітету, а також порушенню цілісності кишкового бар'єру. Зміни у метаболічній активності мікробіоти, включаючи зниження продукції коротколанцюгових жирних кислот (наприклад, бутирату), можуть впливати на сигнальні шляхи, пов'язані з регуляцією імунної відповіді та моторики кишечника [4].

Крім того, кишкова мікробіота чинить вплив на вісь "кишечник-мозок", модулюючи нейровегетативну регуляцію, ендокринні сигнали та рівень тривожності, що часто супроводжує перебіг функціональних гастроінтестинальних розладів [4]. Таким чином, дисбіотичні зрушення можуть не лише виступати як тригер, але й як чинник підтримки хронічного функціонально-запального фенотипу захворювання. Це відкриває перспективи для застосування мікробіомно-орієнтованих терапевтичних стратегій, зокрема пробіотиків, пребіотиків, постбіотиків та фекальної мікробіотної трансплантації, у комплексному лікуванні запально-модульованих функціональних порушень ШКТ.

Фармабіотики є новітніми біопрепаратами, ефективність дії яких на людський організм доведена клінічно. Тобто, це живі біотерапевтичні продукти, живі мікробні клітини, що застосовуються в лікувальних цілях за показаннями, які валідовані та доведені у доклінічних та клінічних дослідженнях із кінцевими параметрами оцінки ефективності та безпеки [5].

Відомими аналогами є процес одержання композиції пробіотичних штамів та природних пребіотиків для конструювання продуктів харчування, призначених для корекції кишкової мікробіоти [6] та композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонта і корекції асоційованих гастродуоденальних розладів кишечника у дітей [7]. До недоліків вищенаведених аналогів можна віднести застосування у терапії кишкових розладів пробіотиків, а не фармабіотиків, дія яких є доведеною клінічно. А також той факт, що зазначені аналоги рекомендовані для профілактики та лікування лише кишкових розладів (дисбіозів) і не стосуються запально-модульованих функціональних порушень ШКТ.

Як найближчий аналог вибраний процес одержання композиції персоніфікованих фармабіотиків, який викладено в Пат. 109123 С2 Україна «Пробіотична композиція для застосування в лікуванні запалення кишечника» [8]. Застосування зазначеної композиції є ефективним при лікуванні станів, що характеризуються запаленням кишечника та діареєю, а також інших станів, що характеризуються запаленням слизової оболонки або підслизової оболонки кишечника, і де переважаючою є діарея, таких як ентерит, викликаний променевою терапією або хіміотерапією.

В основу корисної моделі поставлена задача, яка полягає в розробці процесу одержання композиції персоніфікованих фармабіотиків, призначених для спрямованої корекції кишкової мікробіоти, які мають доведену клінічну дію, стійкі до антибіотиків і консервантів, а також стійкі до дії жовчного і шлункового соків, і можуть використовуватися для спрямованої корекції кишкової мікробіоти у пацієнтів із запально-модульованими функціональними порушеннями ШКТ.

Поставлена задача вирішується таким чином, що запропонований процес одержання композиції персоніфікованих фармабіотиків, призначених для спрямованої корекції кишкової мікробіоти, що включає використання штамів пробіотичних культур, в якому згідно з корисною моделлю, готують композицію у формі суспензії із ліофілізованого штаму фармабіотика, вливають у скляну ємність 250 мл кип'яченої води кімнатної температури і додають 1 г порошку фармабіотика, який містить лише ліофілізовані культури мікроорганізмів у концентрації 10^9 КУО без допоміжних речовин, одержану суміш витримують при кімнатній температурі упродовж 10 хвилин.

Згідно з одним варіантом, використовують ліофілізований штам фармабіотика *Lactobacillus bulgaricus* A6.

Згідно з одним варіантом, використовують ліофілізований штам фармабіотика *Lactobacillus bulgaricus* A22.

Згідно з одним варіантом, використовують ліофілізований штам фармабіотика *Lactobacillus bulgaricus* S6.

Згідно з одним варіантом, використовують ліофілізований штам фармабіотика *Lactobacillus rhamnosus* S25.

Одержана композиція фармабіотика дозволить ефективно відновити дисбаланс кишкової мікробіоти та дозволить попередити ряд ускладнень у пацієнтів із запально-модульованими функціональними порушеннями ШКТ, зокрема розвиток хронічного ентероколіту, синдрому бактеріального надлишкового росту у тонкій кишці, порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника, а також системні метаболічні розлади, пов'язані з дисбіозом. Застосування такої композиції сприятиме стабілізації кишкової мікробіоти, зниженню рівня прозапальних цитокінів, нормалізації моторики та секреторної функції кишечника, що у комплексі з основною терапією покращить якість життя пацієнтів і зменшить ризик хронізації патологічного процесу.

Технічний результат, який забезпечує корисна модель, що заявляється, - це одержання композиції персоніфікованих фармабіотиків, яка може використовуватися для відновлення еубіотичного складу кишкової мікробіоти, зниження інтенсивності запального процесу в слизовій оболонці ШКТ, нормалізації функціональної активності кишечника, профілактики ускладнень, пов'язаних із хронічними запально-модульованими функціональними порушеннями, а також покращення загального стану пацієнтів завдяки комплексному модуляторному впливу на осередки мікробно-залежного запалення.

Дослідження антагоністичної дії шести досліджуваних фармабіотичних штамів на мікроорганізми, ізовані від осіб із СПК, продемонстрували як значні відмінності між окремими штамами фармабіотиків, так і специфічну чутливість кожного з мікроорганізмів до даного впливу (таблиця 1).

Таблиця 1

Антагоністична дія досліджуваних фармабіотичних штамів на мікроорганізми

№ з/п	Видова назва мікроорганізму	Концентрація, КУО/мл							Референтні значення
		Вихідна концентрація, при різних типах СПК	<i>L. plantarum</i> A	<i>L. rhamnosus</i> S25	<i>L. bulgaricus</i> A22	<i>L. bulgaricus</i> S19	<i>L. bulgaricus</i> S6	<i>L. bulgaricus</i> A6	
1	<i>Actinomyces israelii</i> *	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^5$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(5.0 \pm 0.8) \cdot 10^4$	$(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^5$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$<10^4$
2	<i>Bifidobacterium bifidum</i> ** ***	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^7$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^{10}$	$(3.1 \pm 0.5) \cdot 10^9$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^9$	$(3.2 \pm 0.5) \cdot 10^9$	$10^8 - 10^{10}$
3	<i>Bifidobacterium dentium</i> *	$(4.0 \pm 0.6) \cdot 10^4$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^7$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^7$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^8$	$(1.8 \pm 0.3) \cdot 10^7$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^7$	$10^8 - 10^{10}$
4	<i>Candida albicans</i> ****	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^3$	$(2.2 \pm 0.3) \cdot 10^3$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^2$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$<10^4$
5	<i>Enterobacter cloacae</i> ***	$2 \cdot 10^4$	$(3.1 \pm 0.5) \cdot 10^5$	$(2.1 \pm 0.3) \cdot 10^3$	$(1.2 \pm 0.2) \cdot 10^3$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^5$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^3$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^2$	$<10^4$
6	<i>Escherichia coli</i> , <i>lac</i> +, **, ***	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(6.0 \pm 0.9) \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(4.0 \pm 0.6) \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^7$	$10 - 10^8$
7	<i>Escherichia coli</i> , <i>lac</i> - ** ***	$1 \cdot 10^{10}$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^5$	$(1.6 \pm 0.2) \cdot 10^5$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^5$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(2.1 \pm 0.3) \cdot 10^5$	$<10^4$
8	<i>Enterococcus faecalis</i> *, **, ***	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(1.4 \pm 0.2) \cdot 10^9$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^8$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^8$	$(1.2 \pm 0.2) \cdot 10^9$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^8$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^8$	$10^5 - 10^8$
9	<i>Klebsiella oxytoca</i> *	$2 \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^6$	$(2.1 \pm 0.3) \cdot 10^5$	$(3.0 \pm 0.4) \cdot 10^6$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^6$	$<10^4$
10	<i>Lactobacillus casei</i> ***	$(1.2 \pm 0.2) \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$10^7 - 10^8$
11	<i>Lactobacillus paracasei</i> *	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^8$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(6.0 \pm 0.9) \cdot 10^6$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$10^7 - 10^8$

12	<i>Lactobacillus plantarum</i> ***	$(5.0 \pm 0.8) \cdot 10^6$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^{10}$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^9$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^{10}$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$10^7 - 10^8$
13	<i>Lactobacillus salivarius</i>	$2 \cdot 10^6$	$(1.3 \pm 0.2) \cdot 10^9$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(1.1 \pm 0.2) \cdot 10^9$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^8$	$10^6 - 10^8$
14	<i>Proteus vulgaris</i> ***	$3 \cdot 10^4$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^2$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^2$	$< 10^4$
15	<i>Staphylococcus aureus</i> *	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^4$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^2$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^2$	$(2.0 \pm 0.3) \cdot 10^3$	$(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$	$(2.7 \pm 0.4) \cdot 10^3$	$(2.1 \pm 0.3) \cdot 10^3$	$< 10^4$

Примітка, синдром подразненого кишечника із закрепами, синдром *** подразненого кишечника із діареєю, синдром подразненого кишечника змішаного типу

Зіставлення отриманих результатів із референтними значеннями нормальної кишкової мікробіоти засвідчило, що більшість умовно-патогенних мікроорганізмів, ізолюваних при СІЖ, перебували на рівнях, що перевищували фізіологічну норму. Проте після експозиції з пробіотичними штамами спостерігалось їхнє зниження до меж референсу або нижче. Це свідчить про виражений корекційний потенціал запропонованих штамів лактобацил.

Так, при дослідженні впливу на *Actinomyces israelii* відмічали, що застосування *L. plantarum* А або *L. rhamnosus* S25 знижувало кількість мікроорганізмів з $(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^6$ КУО/мл, до $(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^5$ КУО/мл, що є набагато вищими за бажані референтні значення ($< 10^4$ КУО/мл). Натомість застосування штамів *L. bulgaricus* A22 та А6, забезпечувало зниження концентрації до $(1.0 \pm 0.1) \cdot 10^4$ КУО/мл, а штам S19 - до $(5.0 \pm 0.8) \cdot 10^4$ КУО/мл, що свідчить про значну інгібуючу дію.

Найбільш виражену антагоністичну активність мали штами *L. bulgaricus* S6 та *L. rhamnosus* S25. Зокрема, *L. bulgaricus* S6 забезпечував інтенсивне зниження концентрацій *Candida albicans* та *Staphylococcus aureus* до меж, що наближаються до фонових значень здорової мікробіоти ($< 10^2 - 10^3$ КУО/мл). Аналогічно, *L. rhamnosus* S25 демонстрував високу ефективність пригнічення росту *E. coli* Іас-, концентрація якої після експозиції зменшувалась у десятки разів порівняно з вихідним рівнем (від 10^{10} КУО/мл до $\approx 10^5$ КУО/мл).

Помірну антагоністичну активність було відзначено у *L. plantarum* А та *L. bulgaricus* A22, які хоча й не забезпечували повної ерадикації умовно-патогенної мікробіоти, однак сприяли її зниженню до рівнів, що не мали клінічного значення. *L. bulgaricus* S19 та А6 демонстрували селективну активність: ефективно пригнічували *E. coli* Іас+ та *Klebsiella oxytoca*, однак мали обмежений вплив на *Proteus vulgaris* або *Enterococcus faecalis*.

Суть корисної моделі полягає у тому, що фармабіотики, потрапляючи в просвіт кишечника, чинять вплив на співвідношення мікробіоти організму людини. Штами *L. bulgaricus* S6 та *L. rhamnosus* S25 виявляють селективну активність щодо зниження чисельності *E. faecalis*, *A. israelii* та *C. albicans*, а також забезпечують помітне зростання чисельності *L. casei*, фармабіотик із композицією цих штамів буде найбільш ефективним при СПК із закрепами, оскільки покращить перистальтику кишечника.

Отже, аналізуючи отримані дані у контексті клінічного перебігу СПК, відзначається тенденція, що для різних форм СПК комбінація фармабіотиків для досягнення найкращого терапевтичного ефекту має бути різною. У таблиці 2 наведено можливі комбінації штамів лактобактерій в кількості 10^9 КУО/мл у складі біопрепарату.

Таблиця 2

Комбінація ефективних фармабіотиків при різних підтипах СПК

№ з/п	Підтипи СПК	Комбінація фармабіотиків
1	СПК-З	<i>L. bulgaricus</i> S6 та <i>L. rhamnosus</i> S25
2	СПК-Д	<i>L. bulgaricus</i> A6 та <i>L. bulgaricus</i> S6
3	СПК-Зм	<i>L. bulgaricus</i> A22 та <i>L. rhamnosus</i> S25

Примітка. СПК-З - синдром подразненого кишечника із закрепом, СПК-Д - синдром подразненого кишечника із діареєю, СПК-Зм - синдром подразненого кишечника із закрепами та діареєю.

Натомість, комбінація штамів *L. bulgaricus* А6 та *L. bulgaricus* S6 продемонструвала здатність модулювати кишкову мікробіоту, властиву при СПК із діареєю, проявляючи антагоністичну активність відносно умовно-патогенних ентеробактерій та зростанням чисельності *B. bifidum*, *L. plantarum* і *L. salivarius*, що сприятиме швидшій нормалізації випорожнення.

При змішаному типі СПК ефективною буде комбінація пробіотичних штамів *L. bulgaricus* All та *L. rhamnosus* S25, яка продемонструвала антагоністичну активність відносно умовно-патогенних

ентеробактерій та мікроскопічних грибів, та підтримувала нормобіоту на належному рівні.

Отже, при конструюванні нових біопрепаратів для корекції кишкової мікробіоти при СПК перспективними є *L. bulgaricus* S6, *L. bulgaricus* A6, *L. bulgaricus* A22 та *L. rhamnosus* S25, які не лише пригнічують патогенні мікроорганізми, але й сприяють збереженню "корисних" бактерій. Однак, для досягнення найкращого терапевтичного ефекту доцільним є індивідуальний підбір складу фармабіотиків з урахуванням клінічної форми СПК.

Процес реалізують наступним чином.

При персоніфікованому підборі фармабіотиків із шести досліджуваних штамів мікроорганізмів (*L. bulgaricus* S6, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* SI9, *L. rhamnosus* S25, *L. plantarum* A, *L. bulgaricus* A6 та *L. bulgaricus* A 22) чотири штами, а саме *L. rhamnosus* S25, *L. bulgaricus* S6, *L. bulgaricus* A22 та *L. plantarum* A, мали виражену антагоністичну активність, а тому будуть ефективними для корекції кишкової мікробіоти при запально-модульованих функціональних порушень ШКТ, зокрема СПК.

За результатами антагоністичної активності, врахувавши індивідуальний стан мікробіоти осіб з СПК, від яких були ізольовані умовно-патогенні мікроорганізми, запропоновано курс, який передбачає прийом: при СПК-3 композицію фармабіотиків *L. bulgaricus* S6 та *L. rhamnosus* S25; при СПК-Д композицію фармабіотиків *L. bulgaricus* A6 та *L. bulgaricus* S6; при СПК-3М композицію фармабіотиків *L. bulgaricus* A22 та *L. rhamnosus* S25.

При корекції запально-модульованих функціональних порушень ШКТ в цілому необхідним є поєднання прийому всіх цих чотирьох фармабіотиків одночасно.

Композиції готують у формі суспензії із ліофілізованих штамів фармабіотиків залежно від бажаного результату. У скляну ємність вносять 250 мл кип'яченої води кімнатної температури і додають по 1 г порошку необхідного фармабіотику (залежно від бажаної композиції), що містять лише ліофілізовані культури мікроорганізмів у концентрації 10^9 КУО без допоміжних речовин (стабілізатори, емульгатори та ін.). Суміш витримують при кімнатній температурі упродовж 10 хвилин і вживають за 10 хвилин перед прийомом їжі один раз на добу. Курс лікування становить 14 днів.

Корисна модель може знайти застосування при комплексній терапії запально-модульованих функціональних порушень ШКТ, таких як синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія, різні форми постінфекційних функціональних розладів ШКТ тощо.

Джерела інформації:

1. Farup, P.G., Ueland, T., Rudi, K., Lydersen, S., & Hestad, K. (2017). Functional Bowel Disorders Are Associated with a Central Immune Activation. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/1642912>.

2. Rej, A., & Agrawal, A. (2017). Functional bowel disorders (non-IBS). *Functional Gastrointestinal Disorders*, 124-133. <https://doi.org/10.4324/9781315670355-13>

3. Zhao, J., et al. (2021). Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 36(9), 2674-2683.

4. Carabotti, M., et al. (2015). The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(2), 187-195.

5. Сухарев С., Сухарева О., Мелешко Т., Паллаг О., Тимошук С., Бойко Н. Значення контролю якості фармабіотиків - новітніх препаратів для лікування і профілактики інфекційних та неінфекційних захворювань людини // Аналітична хімія - методи та інструменти / *Analytical chemistry-methods and instrumentation: електронний збірник наукових праць за матеріалами Всеукраїнської наукової конференції (15-17 травня 2019 р.)*. - Ужгород: Вид-во УжНУ "Говерла", 2019. - 11 с.

6. Процес одержання композиції пробіотичних штамів та природних пребіотиків для конструювання продуктів харчування, призначених для корекції кишкової мікробіоти патент України 148691 МПК (2006) А61К 36/00 А61К 35/74 (2015.01) / Мелешко Т.В., Баті В.В., Паллаг О.В., Симочко Т.М., Бойко Н.В.; заявник та патентовласник ДВНЗ "Ужгородський національний університет", ТОВ "ЕДІЕНС". U202008154; заявл. 21.12.2020; опубл. 08.09.2021, бюл. № 36. - 11 с. 7.

7. Патент України 93301 У, МПК А61К 35/66, G01N 33/569. Композиційний біопрепарат для лікування запалення тканин пародонту і корекції асоційованих гастродуоденальних розладів кишечника у дітей / Мельник В.С., Дячук Е.Й., Баті В.В., Левчук О.Б., Бойко Н.В.; патентовласник: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"; заявка - № u201404250; заявл. 22.04.2014; опубл. 25.09.2014, Бюл. № 18.

8. Патент України 109123 С2, МПК А61К 35/747, А61К 35/744, А61Р 1/6, С12N 1/20, С12R 1/01, С12R 1/25. Пробиотична композиція для застосування в лікуванні запалення кишечника / Еспадалер Масо Хорді, Куньє Кастельяна Хорді; патентовласник: АБ-БЮТІКС С.А., представник: Мошинська М.Н. реєстр. № 115; заявка - № a201210207; заявл. 27.01.2011; опубл. 27.07.2012 Бюл. № 14. – Найближчий аналог.