



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 208 446⁽¹³⁾ C2
(51) МПК⁷ А 61 К 35/78, А 61 Р 35/00,
39/06

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2001118076/14, 04.07.2001
(24) Дата начала действия патента: 04.07.2001
(46) Опубликовано: 20.07.2003
(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2118166 C1, 27.08.1998. RU 2080867 C1, 10.06.1997. RU 2045271 C1, 10.10.1995.

Адрес для переписки:
123995, Москва, ГСП-5, Б. Садовая, 1, к.4,
ФГУП "ГНЦ "НИОПИК"

(71) Заявитель(и):
Федеральное государственное унитарное
предприятие "Государственный научный центр
"Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей",
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена

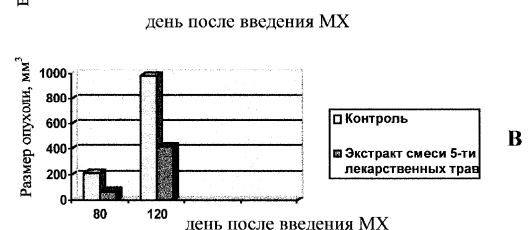
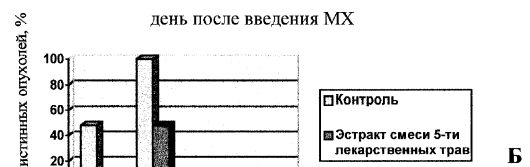
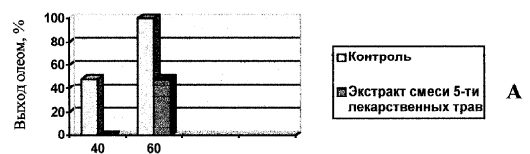
(72) Автор(ы):
Ворожцов Г.Н.,
Кабанова Э.А.,
Лужков Ю.М.,
Немцова Е.Р.,
Сергеева Т.В.,
Чиссов В.И.,
Якубовская Р.И.

(73) Патентообладатель(ли):
Федеральное государственное унитарное
предприятие "Государственный научный центр
"Научно-исследовательский институт
органических полупродуктов и красителей",
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО И НЕОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, более конкретно оно касается средства для профилактики заболеваний онкологического и неонкологического профиля и для коррекции нарушений гомеостаза, вызванных окислительным стрессом. Средство представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт индивидуальных растений, выбранных из группы, содержащей герань, подорожник, календулу, лапчатку кустарниковую (курильский чай) и дягиль (дудник), или их смеси. Средство обладает высокой антиоксидантной активностью, детоксицирующим и антиканцерогенным действием. Применение предлагаемых растительных экстрактов у больных с различными нозологическими формами заболеваний позволяет уменьшить выраженность нарушений гомеостаза и улучшить качество жизни больных путем детоксикации организма. 6 з.п.ф-лы, 14 табл., 1 ил.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 208 446** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 35/78, A 61 P 35/00,**
39/06

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2001118076/14, 04.07.2001**

(24) Effective date for property rights: **04.07.2001**

(46) Date of publication: **20.07.2003**

Mail address:

**123995, Moskva, GSP-5, B. Sadovaja, 1, k.4,
FGUP "GNTs "NIOPIK"**

(71) Applicant(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriятие "Gosudarstvennyj nauchnyj
tsentr "Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej",
Moskovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena**

(72) Inventor(s):

**Vorozhtsov G.N.,
Kabanova Eh.A.,
Luzhkov Ju.M.,
Nemtsova E.R.,
Sergeeva T.V.,
Chissov V.I.,
Jakubovskaja R.I.**

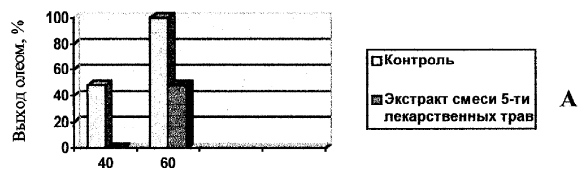
(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe
predpriятие "Gosudarstvennyj nauchnyj
tsentr "Nauchno-issledovatel'skij institut
organicheskikh poluproduktov i krasitelej",
Moskovskij nauchno-issledovatel'skij
onkologicheskij institut im. P.A. Gertsena**

(54) **AGENT FOR PROPHYLAXIS DISEASES OF ONCOLOGICAL AND NON-ONCOLOGICAL
PATTERN AND FOR CORRECTION OF HOMEOSTASIS DISTURBANCES**

(57) Abstract:

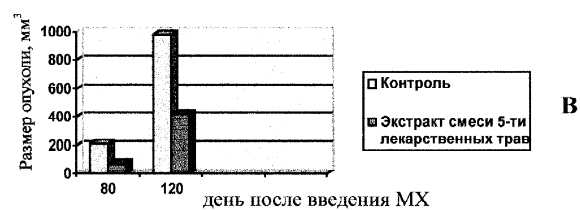
FIELD: medicine, phytotherapy. SUBSTANCE:
invention relates to agent used for prophylaxis
of diseases of oncological and non-oncological
pattern and for correction of homeostasis
disturbances caused by oxidative stress. Agent
represents dry an aqueous-spirituos extract of
individual plants taken among group including
crane's-bill, plantain, pot-marigold, shrubby
cinquefoil and garden angelica or their mixtures.
Agent shows high antioxidant activity,
detoxifying and anticancer effects. The use of
proposed vegetable extracts by patients with
different nosological forms of diseases allows to
attenuate the expression of homeostasis
disturbances and to improve the quality life of
patients by detoxification of body. EFFECT:
enhanced effectiveness and valuable medicinal
properties of agent. 7 cl, 14 tbl, 1 dwg



А



Б



В

RU 220846 C2 9446 C2

RU 220846 C2

Изобретение относится к медицине, более конкретно оно касается средства для профилактики заболеваний онкологического и неонкологического профиля и для коррекции нарушений гомеостаза, вызванных окислительным стрессом, и представляющего собой экстракты растений.

5 Известно средство подобного назначения [патент РФ 2118166, А 61 К 35/78, 1998 г.], представляющее собой водный экстракт следующих растений: герани, подорожника, календулы, дягиля (дудника) и лапчатки кустарниковой (курильского чая). Предлагаемое в упомянутом патенте средство обладает антиоксидантной активностью (АОА), слабым цитостатическим эффектом на культуре опухолевых клеток аденокарциномы легкого человека А-549, слабым ингибирующим действием в отношении лимфолейкоза L 1210, а при определенных режимах введения - модифицирующим действием в отношении и известного противоопухолевого препарата - Платидиама (ДДП).

Однако водный экстракт обладает целым рядом значительных недостатков.

Водный экстракт включает водорастворимую часть биологически активных веществ растений, что снижает его ценность и обуславливает недостаточно высокую антиоксидантную активность, которая является основной характеристикой специфической активности этого экстракта. Кроме того, предлагаемый экстракт может содержать микроорганизмы, контаминирующие его при мацерации, в результате чего экстракт по своим микробиологическим характеристикам не будет удовлетворять санитарно-гигиеническим нормам, и потребуются его дальнейшая обработка для снижения титра контаминирующей флоры. Обсуждаемое средство обладает еще одним недостатком - оно весьма нестабильно: через 30 дней образуется осадок; изначально присутствующее в экстракте обсеменение усиливается, что ухудшает микробиологические показатели, в результате чего экстракт не отвечает санитарно-гигиеническим нормам; АОА его при хранении снижается почти в два раза, что значительно ограничивает его практическое применение.

Задачей предлагаемого изобретения была разработка средства, включающего экстракты растений, выбранных из группы, содержащей герань, подорожник, календулу, лапчатку кустарниковую (курильский чай) и дягиль (дудник), и лишенного вышеупомянутых недостатков.

Поставленная задача решается тем, что средство, включающее экстракты растений, выбранных из вышеупомянутой группы, представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт индивидуальных растений или их смесей.

Предлагаемое средство может представлять собой сухой водно-спиртовой экстракт курильского чая; сухой водно-спиртовой экстракт герани или сухой водно-спиртовой экстракт календулы.

Кроме того, это средство может являться сухим водно-спиртовым экстрактом смеси герани и календулы, взятых в соотношении от 5:1 до 1:3, или смеси герани, календулы и подорожника при количестве каждого из компонентов в смеси 25-50%. Также предлагаемое средство может являться сухим водно-спиртовым экстрактом смеси герани, подорожника, лапчатки кустарниковой (курильского чая), дягиля (дудника) и календулы, взятых в соотношении (мас. %):

Герань - 24-38

Календула - 10-16

45 Подорожник - 10-16

Курильский чай - 10-16

Дягиль (дудник) - 24-38

Предлагаемое средство получают следующим образом: исходное растительное сырье измельчают, измельченное и просеянное сырье направляют на экстракцию 30% (об) этиловым спиртом; полученный экстракт сливают, а отработанное исходное растительное сырье (шрот) отжимают через ткань, и отжатый экстракт соединяют с основным экстрактом. Затем объединенный экстракт направляют на упаривание. Упаренный экстракт, содержащий до 15% (мас.) сухого осадка, отправляют на осветление. Осветленный

экстракт подвергают сушке.

Биологическую активность предложенных сухих экстрактов проверяли экспериментально путем определения антиоксидантной активности *in vitro*. Общеукрепляющее действие экстрактов, их детоксицирующее действие, эффективность применения экстрактов для первичной профилактики рака, а также влияние на рост перевивных опухолей определяли *in vivo*.

Антиоксидантную активность экстрактов определяли по способности образца ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенате печени мышей. Общеукрепляющее действие экстрактов проверяли в условиях плавательного теста. Детоксицирующее действие экстрактов определяли на животных с лимфоцитарной лейкемией Р-388 в условиях токсикоза, вызванного применением противоопухолевых препаратов (1), а также на интактных животных в условиях токсикоза, вызванного введением бинарной каталитической системы (2) и CCl_4 (3).

1) Детоксицирующее действие экстрактов в отношении противоопухолевых препаратов оценивали по гематологическим и биохимическим показателям крови и терапевтическому выигрышу (ТВ) при сочетанном применении цитостатиков с экстрактами по сравнению с индивидуальными цитостатиками. ТВ вычисляли по формуле:

$$ТВ = \frac{V_{цит} - V_{цит+экстр}}{V_{цит}} \cdot 100\%,$$

где $V_{цит}$ - средний объем опухоли в группе с применением цитостатика, $мм^3$;
 $V_{цит+экстр}$ - средний объем опухоли в группе с сочетанным применением цитостатика и экстракта, $мм^3$.

2) Детоксицирующее действие экстрактов на модели токсикоза, вызванного введением летальных доз бинарной каталитической системы (БКС) Сbl-ОН (оксико-баламин) + АК(аскорбиновая кислота), оценивали по гибели животных от острой токсичности.

3) Детоксицирующее действие экстрактов на модели окислительного стресса, вызванного введением четыреххлористого углерода (CCl_4), оценивали по продолжительности сна (тиопепталовая проба) [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, М-2000, с. 228].

Эффективность применения экстрактов для первичной профилактики рака определяли на модели химически индуцированной опухоли.

Влияние экстрактов на рост перевивных опухолей у животных определяли с использованием мышей с перевивными опухолями: лимфоцитарной лейкемией Р-388 и опухолью Эрлиха.

Обследование больных, принимавших предлагаемые экстракты, включало два основных компонента: клинический и лабораторный.

Лабораторное обследование включало оценку состояния окислительно-антиокислительной и иммунной систем.

Нижеследующие примеры иллюстрируют предлагаемое изобретение.

Пример.

Исходное растительное сырье (индивидуальное растение или смесь растений) измельчают на мельнице, оборудованной циклоном, фильтром, воздуходувкой и емкостью для сбора продукта. Измельченный(ые) продукт(ы) и фракцию из фильтра передают на экстракцию (основная масса измельченного продукта должна иметь размер частиц 0,5-0,7 мм). Экстракцию измельченного сырья проводят 30% (об) этиловым спиртом при 50°C в течение 2 ч. После слива полученного экстракта отработанную растительную смесь (шрот) отжимают через капроновую ткань, отжатый экстракт соединяют с основным экстрактом и направляют на упаривание на роторно-пленочной установке при остаточном давлении 50-70 мм рт. ст., температура кипения - не более 42°C, степень упарки - около 3. Упаренный экстракт, содержащий не более 15% (мас.) сухой осадка, направляют для осветления на отстойную центрифугу. Затем осветленный экстракт сушат на распылительной сушильной установке: температура на входе в сушилку - 160±5°C, температура теплоносителя на

выходе - $90 \pm 2^\circ\text{C}$.

После сушки получают экстракт, готовый к употреблению.

Все приводимые ниже экстракты были получены по описанной технологии.

5 1. Определение антиоксидантной активности экстрактов *in vitro* проводили с использованием метода, основанного на способности исследуемого экстракта ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенате печени мышей. Для этого печень мышей гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе с последующим центрифугированием. Гомогенат печени мышей вносили в пробу из расчета 5-6 мг белка. Белок в гомогенате печени мышей определяли по методу Лоури. Объем пробы доводили
10 до 0,5 мл раствором исследуемого на антиоксидантную активность образца. Пробы инкубировали в течение 3 ч при 37°C . Концентрацию продуктов ПОЛ определяли по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). За условную единицу активности исследуемого образца принимали обратную величину от концентрации антиоксиданта, необходимого для 50% ингибирования ПОЛ (1 мг/мл).

15 Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Из представленных данных видно, что максимальную АОА проявляют экстракты герани и курительского чая. При сравнении 2-х и 5-ти компонентных смесей выявлено, что наибольшую активность проявляет экстракт смеси 2-х лекарственных трав (1: 1). Показано также, что жидкий водный экстракт смеси 5-ти лекарственных трав менее
20 активен (23,80 ед. акт.), чем его аналог - сухой водно-спиртовой экстракт (78,90 ед. акт.).

Таким образом, антиоксидантные свойства, выявленные у экстрактов, служат основанием для проявления у них общеукрепляющего, детоксицирующего, антиканцерогенного и иммуномодулирующего действия, что иллюстрируют
представленные ниже примеры.

25 2. Изучение общеукрепляющего действия экстрактов.

Изучение общеукрепляющего действия экстрактов проводили в условиях плавательного теста. Для проведения плавательного теста шерсть животного тщательно смачивали водой для удаления воздуха из шерсти и предотвращения возникновения "воздушной подушки", облегчающей плавание. После этого мышь опускали в сосуд с водой, нагретой до 37°C , и
30 глубиной, при которой животное, помещенное вертикально, не касалось хвостом дна. Регистрировали время плавания животного до окончательного погружения животного под воду.

Данные испытаний представлены в таблице 3.

35 Как видно из таблицы 3, многократное пероральное введение экстрактов герани. смеси герани и календулы в соотношении 1:1 и смеси 5-ти лекарственных трав в разовой дозе 0,5 г/кг (курсовая доза - 3,5 г/кг) для проведения теста способствует увеличению физической выносливости животных.

3. Изучение детоксицирующего действия экстрактов.

40 1) Детоксицирующее действие экстрактов изучали на животных с Р-388 в условиях токсикоза, вызванного применением противоопухолевых препаратов: Платидиама (ДДП), 5-Фторурацила (5-Фу), Фарморубицина (Фр), Доксорубицина (Др). Экстракты курительского чая и смеси 5-ти лекарственных трав вводили перорально многократно в разовых дозах 0,5 и 1 г/кг через 24 ч после введения цитостатиков до конца жизни животных.

45 Исследования показали, что экстракт курительского чая проявляет детоксицирующее действие в отношении Др, что проявлялось в снижении гематоксичности и нефротоксичности. Так, в группах животных при сочетанном применении экстракта и Др количество лейкоцитов в крови почти в 2 раза превышало таковое в контрольной группе животных с Др, а уровень мочевины в плазме был достоверно ниже, чем в контрольной группе. (См. табл. 4).

50 Использование в качестве детоксицирующего агента экстракта смеси 5-ти лекарственных трав (состав приведен выше) показало, что этот экстракт обладает детоксицирующим действием в отношении ДДП, 5-Фу и Фр, что проявлялось в увеличении противоопухолевого действия представленных цитостатиков. В таблице 5 представлены

данные о влиянии экстракта на терапевтическое действие противоопухолевых препаратов (на 19 день роста опухоли).

Таким образом, проведенные исследования выявили эффективность экстракта курильского чая в качестве детоксицирующего средства при сочетании применения с Др, а также показали, что экстракт смеси 5-ти лекарственных трав обладает потенцирующим действием в отношении ДДП, 5-Фу и Фр, которое проявляется в усилении терапевтического эффекта этих цитостатиков.

В качестве 2-ой модели использовали токсикоз, вызванный применением летальных доз БКС: СЫ-ОН+АК в молярном соотношении 1:10. Детоксицирующее действие экстракта герани и календулы (1:1) оценивали по гибели животных от острой токсичности,

Схема эксперимента: экстракт вводили в течение 7 суток в разовой дозе 0,5 г/кг (суммарная доза 3,5 г/кг), на 8 сутки - экстракт (0,5 г/кг) + БКС, на 9 и 10 сутки - экстракт в разовой дозе 0,5 г/кг (суммарная доза - 1,0 г/кг).

СЫ-ОН (Курганское АО "Синтез") вводили однократно внутривенно (в/в) в разовой дозе 250 мг/кг, АК (АО "Санитас", г. Каунас) вводили однократно внутрибрюшинно (в/б) через 1 час после введения СЫ-ОН в разовой дозе 318 мг/кг.

В таблице 6 представлены результаты изучения детоксицирующего действия 2"-компонентного экстракта в отношении бинарной каталитической системы СЫ-ОН+АК.

Введение БКС в дозе, превышающей терапевтическую, привело к 50% гибели животных от острой токсичности, обусловленной окислительным стрессом.

Введение экстракта герани и календулы в соотношении 1:1 приводит к снижению летального действия БКС и составляет 16,6%.

На 3-й модели токсикоза, вызванного введением CCl_4 , детоксицирующее действие 2-х и 5-компонентных экстрактов оценивали по тиопенталовой пробе (по продолжительности сна животных).

Схема эксперимента: экстракты вводили в течение 7 суток в разовой дозе 0,5 г/кг (суммарная доза 3,5 г/кг), на 8 сутки - экстракты (0,5 г/кг) + CCl_4 , на 9 и 10 сутки - экстракты в разовой дозе 0,5 г/кг (суммарная доза - 1 г/кг), на 10 сутки - тиопентал.

CCl_4 (25%-ный раствор в вазелиновом масле) вводили однократно подкожно (п/к) в разовой дозе 2 мл/кг.

Тиопентал вводили однократно в/б в разовой дозе 55 мг/кг.

В таблице 7 представлены результаты изучения детоксицирующего действия экстрактов на модели эндотоксикоза, вызванного CCl_4 .

Как видно из представленных данных, продолжительность сна у затравленных CCl_4 животных существенно возрастала (в 4,3 раза) по сравнению с интактными животными.

Предварительное введение экстракта герань - календула в соотношении 1:1 и экстракта смеси 5-ти лекарственных трав в суммарной дозе 5 г/кг препятствовало развитию интоксикации, и продолжительность наркоза была достоверно снижена (в 1,4 раза) по сравнению с затравленными животными без воздействия экстрактов.

4. Изучение влияния экстрактов на рост химически индуцированных опухолей.

Изучение эффективности применения экстракта смеси 5-ти лекарственных трав (состав экстракта приведен выше) для первичной профилактики рака проводили на модели химически индуцированной опухоли. В качестве индуктора использовали канцероген - 20-метилхолантрен (МХ), который вводили в виде 1%-ного раствора в оливковом масле внутримышечно в область бедра в дозе 5 мг/мышь. Экстракт вводили внутрь многократно в разовой дозе 0,5 г/кг до индукции МХ в течение 25 суток и после индукции МХ в течение 140 суток (курсовая доза - 12,5 и 70 мг/кг, соответственно). Антиканцерогенное действие экстракта в отношении фибросаркомы оценивали: по выходу олеом (на 40 и 60 сутки после введения канцерогена); по выходу истинных опухолей (на 80, 100 и 120 сутки после введения канцерогена).

На чертеже представлены результаты изучения профилактического действия экстракта смеси 5-ти лекарственных трав (состав приведен выше) в отношении возникновения и

развития индуцированной фибросаркомы. Таким образом, по совокупности данных (по выходу олеом, характеризующих реактивное состояние ткани в месте введения масляного раствора канцерогена (А), истинных опухолей (Б) и по размерам опухолей (В), полученных на модели химически индуцированной фибросаркомы, экстракт смеси 5-ти лекарственных трав обладает выраженным химиопрофилактическим действием.

5 5. Изучение влияния экстрактов на рост перевивных опухолей у животных

Эксперименты проведены с использованием мышей с перевивными опухолями: карциномы молочной железы Ca755, лимфоцитарной лейкемией Р-388 (солидный вариант), опухолью Эрлиха. Перевивные опухолевые штаммы были получены из банка перевивных 10 опухолей ОНЦ РАМН.

Штамм лейкоцитарной лейкемии Р-388 поддерживали в асцитном варианте опухоли на мышах линии DBA/2 путем еженедельной внутрибрюшинной прививки по 10^6 опухолевых клеток в 0,9%-ном растворе хлорида натрия. При проведении эксперимента солидный вариант Р-388 перевивали подкожно мышам - гибридам ВDF1 в количестве 1 млн.

15 опухолевых клеток, взятых на 7 день роста опухоли.

Штамм опухоли Эрлиха поддерживается в асцитном варианте опухоли на беспородных мышах-самках путем еженедельной внутрибрюшинной прививки по 0,2 мл асцитной жидкости. При проведении экспериментов солидную форму опухоли Эрлиха прививали подкожно по 0,1 мл асцитической жидкости, разведенной в 2 раза.

20 День перевивки считали нулевым днем роста опухоли. Экстракты вводили перорально многократно и разовой дозе 0,5 и 1 г/кг до гибели животных. Влияние экстрактов на рост опухолей оценивали: по ТРО, СПЖ и УПЖ.

Биологически значимым считали ТРО>50%, УПЖ>25%.

В таблице 8 представлены данные о влиянии экстрактов на рост солидной формы 25 лимфоцитарной лейкемии Р-388.

Как видно из представленных данных, наиболее выраженное противоопухолевое действие было отмечено в группах животных, получавших экстракт календулы, экстракт герани и эстракт смеси 5-и лекарственных трав. При этом наряду с биологически значимым ТРО, сохранявшимся в течение длительного срока наблюдения, отмечалось 30 биологически значимое УПЖ животных, составившее 43%, 61% и 35%, соответственно (биологически значимым считали УПЖ>25% при ТРО>50%).

В таблице 9 представлены данные о влиянии экстрактов на рост солидной формы карциномы Эрлиха.

Как видно из представленных данных, введение животным экстракта календулы 35 способствовало биологически значимому торможению роста опухоли, сохранявшемуся на протяжении всего срока наблюдения.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов на животных с различными по гистогенезу опухолями показало, что экстракт календулы, экстракт герани и экстракт 40 смеси 5-ти лекарственных трав оказывают ингибирующее действие в отношении роста солидной формы лимфоцитарной лейкемии Р-388 и солидной формы опухоли Эрлиха.

Клинические исследования

Обследование больных включало два основных компонента: клинический и лабораторный.

Лабораторные исследования: оценка состояния окислительно-антиокислительной и 45 иммунной систем.

1. Состояние окислительно-антиокислительной системы оценивали: по интенсивности перекисного окисления липидов, которую определяли по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови тиобарбитуровым методом; по концентрации лактоферрина в сыворотке крови, которую определяли методом твердофазного 50 иммуноферментного анализа в "сэндвич"-варианте; по активности церулоплазмينا в сыворотке крови и по его оксидазной активности, при использовании в качестве субстрата окисления ортофенилендиамина; по активности каталазы в плазме крови, которую оценивали по ее способности разлагать до воды перекись водорода, образующую

с молибдатом аммония окрашенные комплексные соединения.

2. Состояние лимфоцитарного звена иммунитета оценивали методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител ("Сорбент", Россия) к поверхностным детерминантам CD3+ (Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы/индукторы), CD8+ (Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты), CD16+ (естественные киллеры), CD72+ (В-лимфоциты), CD25+ (активированные лимфоциты, экспрессирующие рецептор к ИЛ-2).

Примеры клинического применения 5-ти компонентного экстракта (состав приведен выше).

1. Применение экстракта в качестве общеукрепляющего средства в схеме паллиативной терапии больных генерализованным злокачественным процессом (IV стадии).

Больной К. и/б 4657.

Возраст 72 г.

Диагноз: хондросаркома IV ребра справа. Состояние после комбинированного лечения. Рецидив опухоли через 2 года.

Сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз, гипертоническая болезнь, хронический гастрит.

Состояние больного на момент назначения экстракта оценивалось как средне тяжелое: выраженные признаки раковой интоксикации, сопровождающиеся приступами тошноты и рвоты. Хронический болевой синдром.

На фоне приема экстракта у больного отмечено уменьшение болевого синдрома, что позволило снизить дозу обезболивающих препаратов. Увеличилась двигательная активность, нормализовался сон, аппетит. Купировано обострение хронического гастрита. Прием экстракта способствовал улучшению биохимических показателей крови больного. (См. табл. 10).

2. Применение 5-ти компонентного экстракта в схеме химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований в качестве антиоксидантного и иммуномодулирующего средства.

Больная Е. и/б МА-3564

Возраст: 40 лет

Диагноз: рак молочной железы. Состояние в процессе проведения полихимиотерапии (ПХТ) по схеме САФ.

Назначение экстракта после курса ПХТ способствовало выраженному улучшению самочувствия пациентки, что коррелировало с положительной динамикой в состоянии окислительно-антиокислительной системы и лимфоцитарного звена иммунитета. (См. табл. 11 12).

3. Применение 5-ти компонентного экстракта в качестве антиоксидантного и иммуномодулирующего средства при рассеянном склерозе.

Больная С. а/к ЛА-364

Возраст: 30 лет

Диагноз: рассеянный склероз. Ремиттирующее течение.

На фоне приема экстракта больная отмечала улучшение самочувствия, повышение работоспособности, нормализацию функций желудочно-кишечного тракта. Выраженная положительная динамика в самочувствии больной коррелировала с нормализацией состояния окислительно-антиокислительной системы и лимфоцитарного звена иммунитета. (См. табл. 13, 14).

Как видно из Примеров 1, 2, 3 испытанный состав оказывает общеукрепляющее действие, способствует улучшению биохимических показателей крови, нормализации окислительно-антиокислительного и лимфоцитарного звеньев гомеостаза у больных онкологического и неонкологического профиля.

Таким образом, заявленное средство, являясь антиоксидантом, может служить для профилактики и коррекции нарушений гомеостаза, обусловленных окислительным стрессом, при онкологических и неонкологических заболеваниях.

Формула изобретения

1. Средство для профилактики заболеваний онкологического и неонкологического профиля и для коррекции нарушений гомеостаза, обусловленных окислительным стрессом, характеризующееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт индивидуальных растений или их смеси, выбранных из группы, включающий герань, подорожник, календулу, лапчатку кустарниковую (курильский чай), дягиль (дудник).
2. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт лапчатки кустарниковой (курильского чая).
3. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт герани.
4. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт календулы.
5. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт смеси герани и календулы, взятых в соотношении 5: 1-1:3.
6. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт смеси герани, календулы и подорожника, взятых в количестве 25-50% каждого из них.
7. Средство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой сухой водно-спиртовой экстракт смеси герани, календулы, подорожника, лапчатки кустарниковой (курильского чая) и дягиля (дудника), взятых в соотношении, мас. %:
- Герань - 24-38
 - Календула - 10-16
 - Подорожник - 10-16
 - Лапчатка кустарниковая (курильский чай) - 10-16
 - Дягиль (дудник) - 24-38

Т а б л и ц а 1

Антиоксидантная активность индивидуальных экстрактов и экстрактов 2-х и 3-х компонентных смесей

Экстракт	50%-ное ингибирование ПОЛ, мкг/мл	Активность, ед. акт., 1/(мг/мл)
Экстракт (герань + календула) (5:1)	10,2	98,0
Экстракт (герань + календула) (1:1)	9,3±0,6	107,5
Экстракт (герань + календула) (1:3)	22,7±1,0	44,0
Экстракт курильского чая	9,3±0,4	107,5
Экстракт герани	7,7±1,3	129,8
Экстракт (герань + календула + подорожник) (по 33,33%)	10,4	96,0
Экстракт (герань + календула + подорожник) (25%, 50% и 25%)	12,9	77,0
Экстракт (герань + календула + подорожник) (50%, 25%, 25%)	9,7	103,0
Экстракт (герань + календула + подорожник) (25%, 25%, 50%)	12,2	82,0

Т а б л и ц а 2

Антиоксидантная активность 5-ти компонентных экстрактов

Количество каждого компонента в смеси, %					50%-ное ингибирование ПОЛ, мкг/мл	Активность, ед. акт., 1/(мг/мл)
Герань	Календула	Подорожник	Курильский чай	Дягиль		
28	16	16	16	24	13,6	73,5
38	10	10	10	32	12,7	78,9
38	10	10	10	26	12,7	78,9
24	11	11	11	38	14,2	70,0
30,8	12,8	12,8	12,8	30,8	14,3	71,4
Водный экстракт 5 ^{ти} трав (по прототипу)					42,0	23,8

Т а б л и ц а 3

Результаты оценки общеукрепляющего действия экстрактов

Воздействие*	Время плавления (мин.)
Контроль	9,1±1,6
**Экстракт смеси 5-ти лекарственных трав	12,5±1,3
Экстракт курильского чая	10,3±0,6
Экстракт герани	12,1±2,1
Экстракт календулы	11,3±1,5
Экстракт герани и календулы (1:1)	12,6±1,7

*Экстракты вводили перорально в разовой дозе 0,5 г/кг (курсовая доза - 3,5 г/кг).

** Здесь и далее экстракт смеси 5-ти лекарственных трав следующего состава ((% масс): герань - 30,8, календула - 12,8, подорожник - 12,8, дягиль (дудник) - 30,8, курильский чай - 12,8).

Т а б л и ц а 4

Детоксицирующее действие экстракта курильского чая в отношении др.

№ группы	Воздействие	Количество лейкоцитов тыс/мм ³	Мочевина ммоль/л
1	Др	1,1±0,3	9,8±0,6
2	Др + экстракт курильского чая	2,0±0,3	8,4±0,5
3	Интактные	9,8±0,4	5,6±0,3

Т а б л и ц а 5

Влияние экстракта на терапевтическое действие цитостатиков

Воздействие, доза цитостатика	ТРО (%)		ТВ (%)
	19 день роста опухоли		
ДДП (8 мг/кг)	51		77
ДДП + экстракт смеси 5-ти лекарственных трав	89		
5-ФУ (80 мг/кг)	64		41
5-ФУ + экстракт смеси 5-ти лекарственных трав	89		
ФР (8 мг/кг)	58		81
ФР + экстракт смеси 5-ти лекарственных трав	95		

Т а б л и ц а 6

Влияние 2^х-компонентного экстракта на токсическое действие

№ группы	Воздействие	Суммарная доза экстракта, г/кг	Гибель животных, %
1	БКС "СЫ-ОН+АК"	-	50
2	Экстракт (герань - календула) (1:1) → БКС → экстракт (герань - календула) (1:1)	5	16,6

Т а б л и ц а 7

Влияние экстрактов на продолжительность сна животных.

№ группы	Воздействие	Курсовая доза экстрактов, г/кг	Продолжительность сна, мин
1	ССI ₄	-	18,3±1,2
2	ССI ₄ + экстракт (герань - календула) (1:1)	5	13,3±1,5
3	ССI ₄ + экстракт смеси 5-ти лекарственных трав	5	13,4±0,5
4	Контроль (без воздействия)	-	4,2±0,5

Таблица 8

Влияние экстрактов на рост солидной формы лимфоцитарной лейкемии

P-388

Состав экстракта	Разовая доза, г/кг	Кратность введения	Курсовая доза, г/кг	ТРО, %					УПДЖ, %
				День роста опухоли					
				7	9	12	14	16	
Календула	0,5	22	11	9	32	42	57	67	43
Герань	0,5	22	11	13	61	64	65	66	61
Курильский чай	0,5	22	11	60	72	60	51	34	21
Сбор 5-ти лекарственных трав	1,0	22	22	44	25	47	57	63	35

Таблица 9

Влияние экстрактов на рост солидной формы карциномы Эрлиха

Состав экстракта	Разовая доза, г/кг	Кратность введения	Курсовая доза, г/кг	ТРО, % День роста опухоли				
				7	9	12	16	19
Календула	0,5	55	27,5	63	72	71	53	50
Сбор 5-ти лекарственных трав	0,5	55	27,5	27	41	46	41	35
Герань	1,0	55	55	10	18	14	31	38

Таблица 10

Биохимические показатели крови больного К.

Показатель	До приема экстракта	После приема экстракта	Норма
Билирубин общ.	11,0	9,0	<20 мкмоль/л
АЛТ	40,0	34,0	<40 Е/л
АСТ	37,0	30,0	<35 Е/л
Мочевина	7,2	6,2	2,5-8,3 ммоль/л
Креатинин	120	110	44-120 мкмоль/л

Таблица 11

Показатели окислительно-антиокислительной системы у больной Е.

Срок обследования	Показатели			
	МДА, мкмоль/л	ЦП, усл. ед.	АК, усл. ед.	ЛФ, мг/л
До приема экстракта	3,4	0,76	370	0,70
После приема экстракта	3,1	0,61	420	1,1
Норма	3,0±0,6	0,53±0,04	576±48	1,0±0,4

Таблица 12

Состояние лимфоцитарного звена иммунитета у больной Е.

Срок обследования	Содержание иммунокомпетентных клеток, %					
	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD25+	CD72+
До приема экстракта	58	32	27	5,2	1	3,2
После приема экстракта	66	44	20	12	2,6	6,1
Норма	61-75	36-50	19-32	12-19	1-6	2-7

Показатели окислительно-антиокислительной системы у больной С.

Срок обследования	Показатели			
	МДА, мкмоль/л	ЦП, усл. ед.	АК, усл. ед.	ЛФ, мг/л
До приема экстракта	2,6	0,47	224	2,7
После приема экстракта	3,3	0,50	776	0,8
Норма	3,0±0,6	0,53±48	576±48	1,0±0,4

Т а б л и ц а 14

Состояние лимфоцитарного звена иммунитета у больной С.

Срок обследования	Содержание иммунокомпетентных клеток, %					
	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+	CD25+	CD72+
До приема экстракта	38	23	17	7.4	1.4	1.2
После приема экстракта	62	41	32	14.5	1.7	5.5
Норма	61-75	36-50	19-32	12-19	1-6	2-7