



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2003137324/15, 19.03.1999**

(24) Дата начала действия патента: **19.03.1999**

(30) Приоритет: **19.03.1998 DE 19812204.7**

(43) Дата публикации заявки: **10.06.2005**

(45) Опубликовано: **10.11.2005 Бюл. № 31**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **DE 19652183, 12.02.1998. EP 0568001, 03.11.1993. US 5411733, 02.05.1995. JP 7138181, 30.05.1995. EP 0846466, 10.06.1998. KR 2001092068, 24.10.2001. KR 2000044985, 15.07.2000.**

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена: **2000126476 19.03.1999**

Адрес для переписки:
**190000, Санкт-Петербург, наб. Мойки, 58,
 Патентика, пат.пов. М.И.Ниловой**

(72) Автор(ы):

**ВУТКЕ Вольфганг (DE),
 ЯРРИ Хубертус (DE),
 КРИСТОФФЕЛЬ Волкер (DE),
 ШПЕНГЛЕР Барбара (DE),
 ПОП Михаэль (DE)**

(73) Патентообладатель(ли):
БИОНОРИКА АГ (DE)

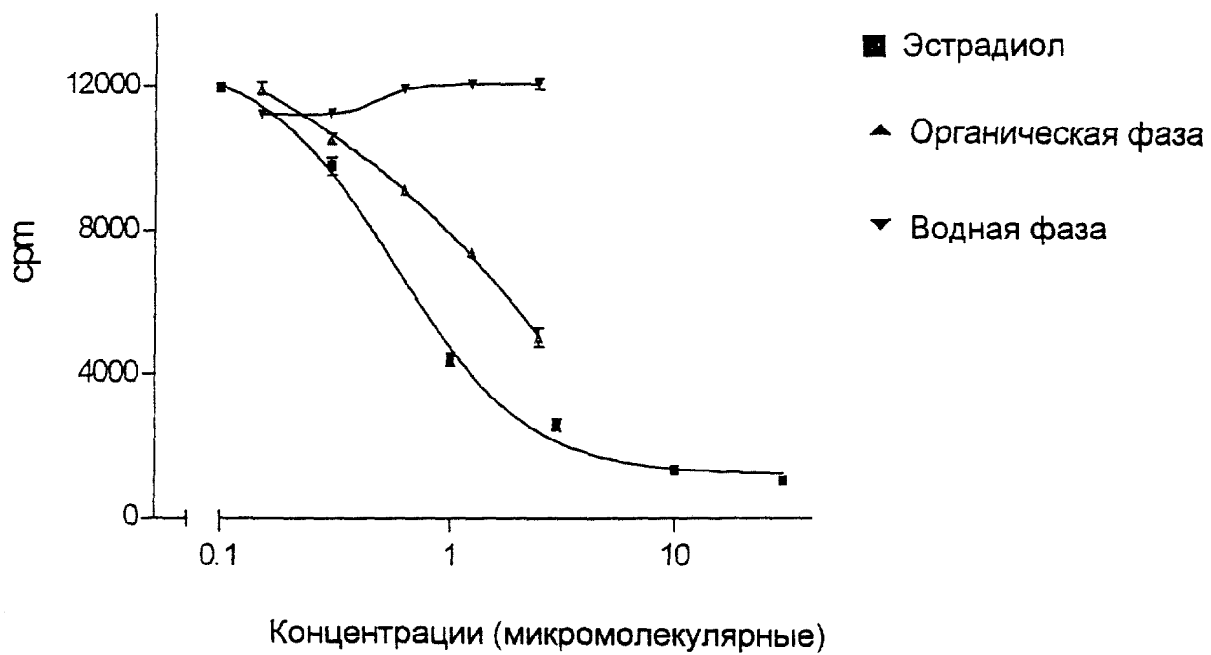
(54) ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА BELAMCANDA CHINENSIS В КАЧЕСТВЕ ПОДОБНОГО ЭСТРОГЕНУ ОРГАН-СЕЛЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, НЕ ИМЕЮЩЕГО УТЕРОТРОПНОГО ЭФФЕКТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности и используется для селективного лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза, также остеопороза, климактерических нарушений, особенно для предотвращения или смягчения приливов. Применение экстракта *Belamcanda chinensis* для получения орган-селективного лекарственного препарата, не имеющего утеротропного эффекта или имеющего таковой, каким, по меньшей мере можно пренебречь, в качестве препарата, подобного эстрогену, причем

экстракт служит для производства лекарственного препарата в готовой форме для селективного лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза, также для селективного лечения и/или профилактики остеопороза, климактерических нарушений, особенно для предотвращения или смягчения приливов. Экстракт способствует эффективной профилактике и/или лечению сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза, также остеопороза, климактерических нарушений, особенно для предотвращения или смягчения приливов. 3 з.п. ф-лы, 4 ил.

Водная и органическая фазы CR,
Рецептор E2



Фиг. 1

RU 2 2 6 3 5 0 5 C 2

RU 2 2 6 3 5 0 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003137324/15, 19.03.1999**

(24) Effective date for property rights: **19.03.1999**

(30) Priority: **19.03.1998 DE 19812204.7**

(43) Application published: **10.06.2005**

(45) Date of publication: **10.11.2005 Bull. 31**

(62) Earlier application: **2000126476 19.03.1999**

Mail address:
**190000, Sankt-Peterburg, nab. Mojki, 58,
Patentika, pat.pov. M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):
**VUTKE Volfgang (DE),
JaRRI Khubertus (DE),
KRISTOFFEL' Volker (DE),
ShPENGLER Barbara (DE),
POP Mikhael' (DE)**

(73) Proprietor(s):
BIONORIKA AG (DE)

(54) **USING BELAMCANDA CHINENSIS EXTRACT AS ESTROGEN-LIKE ORGAN-SELECTIVE MEDICINAL PREPARATION WITHOUT UTEROTROPIC EFFECT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, phytotherapy, pharmaceutical industry, pharmacy.

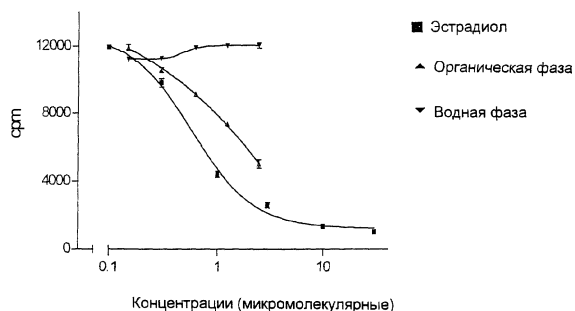
SUBSTANCE: invention relates to using Belamcanda chinensis extract for preparing organ-selective medicinal preparation without uterotropic effect or with minimal such effect that is used as estrogen-like preparation. This preparation is used in selective treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases, in particular, atherosclerosis and osteoporosis, climacteric disturbances, especially for prophylaxis or softening congestions of blood. Extract is used in manufacturing a medicinal preparation in ready formulation for selective treatment and/or prophylaxis of cardiovascular diseases, in particular atherosclerosis, and for selective treatment and/or prophylaxis of osteoporosis, climacteric disturbances, especially for prophylaxis and softening congestions of blood. Extract promotes to

effective prophylaxis and/or treatment of cardiovascular diseases, in particular, atherosclerosis, climacteric disturbances, especially for prophylaxis and softening congestions of blood.

EFFECT: valuable medicinal properties of extract.

4 cl, 4 ex

**Водная и органическая фазы CR,
Рецептор E2**



Фиг. 1

Настоящее изобретение относится к применению экстрактов *Belamcanda chinensis* в качестве действующего по типу эстрогена орган-селективного лекарственного препарата.

Образующийся в яичниках 17- β -эстрадиол (где бы эстрадиол ни упоминался далее, это всякий раз относится к физиологическому 17- β -эстрадиолу [далее также упоминаемому как E2]), в организме обычно имеет функцию ускорения пролиферации. Помимо регулирования женского цикла, он, например, оказывает гомеостатическое влияние на костный метаболизм и предотвращает образование атеросклеротических бляшек на эндотелии сосудов.

Во время менопаузы из-за прекращения функции яичников происходит снижение уровня эстрадиола. Это вызывает ослабление процессов пролиферации и в гипоталамусе приводит к повышенной активности генератора импульсов ГтВГ (генератор импульсов гонадотропин высвобождающего гормона является таймером в гипоталамусе и поэтому отбивает такт периодической секреции ЛГ (лютеинизирующего гормона) стероидами, влияющими на ее амплитуду и частоту). В итоге, у женщин в климаксе простимулированная секреция ЛГ влечет за собой так называемые «приливы», которые ощущаются как раздражающие.

При отсутствии достаточно высокого уровня эстрадиола в крови активность остеокластов и, таким образом, разрушение костной массы преобладает, что сопровождается увеличением риска переломов костей. В то же время существует долгосрочный риск образования бляшек в сосудистой системе и, следовательно, возрастает риск инфарктов.

Экстракты *Cimicifuga racemosa* и *Belamcanda chinensis* хорошо известны в народной медицине, как способные смягчать перименопаузные и пост-менопаузные нарушения. До настоящего времени это объясняли тем фактом, что экстракты обоих растительных лекарственных веществ проявляют действие, подобное эстрогену, со всеми его положительными воздействиями на множество органов человеческого тела, в особенности на мозг, яичники, кости, сосудистую систему. В свою очередь, подобное эстрогену воздействие на матку, влагалище, ткани молочной железы и печени будет неблагоприятным.

В патенте DE 19652183 описано получение экстрактов из *Cimicifuga racemosa* для лечения эстроген-зависимых опухолей. Согласно патенту, на основе указанных экстрактов получены терапевтические препараты, оказывающие эстроген-подобное действие и ингибирующие пролиферацию опухолевых клеток.

Известно получение лекарственных препаратов на основе экстрактов из растений семейства Iridaceae, например посредством получения спиртовых эссенций с последующей экстракцией активных ингредиентов эфиром, как описано в JP 63-196522, для лечения язвенных заболеваний, или водных, а также спиртовых экстрактов из *Belamcanda chinensis* на основе низших и многоатомных спиртов, для предотвращения старения кожи, как показано в JP 07-138179.

Известно также, что одним из активных компонентов растительных экстрактов семейства Iridaceae является текторигенин, различные соединения которого, выделенные из растений *Belamcanda chinensis*, подробно описаны в JP 63-030417 для применения в качестве противоаллергенных препаратов.

Плохо, однако, то, что вплоть до настоящего времени не было доступно лекарство из лекарственных растений *Belamcanda chinensis*, которое можно было бы использовать в орган-селективной профилактике или в лечении в случаях эстрогенной недостаточности и которое при этом не оказывало бы неблагоприятного воздействия на матку, влагалище и другие органы.

Исходя из этого, задачей настоящего изобретения, таким образом, является получение растительных лекарственных веществ из *Belamcanda chinensis* с действием, подобным эстрогену, но при этом таких, которые бы являлись орган-селективными, без воздействия или со слабым воздействием на матку.

Задача решена путем получения на основе экстрактов *Belamcanda chinensis* подобного

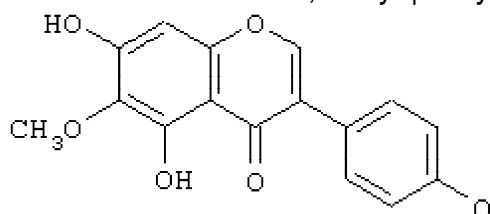
эстрогену орган-селективного лекарственного препарата, не имеющего утеротропного эффекта или имеющего таковой, каким, по меньшей мере, можно пренебречь.

В экспериментах как *in-vitro*, так и *in-vivo* к удивлению было обнаружено, что экстракты, получаемые из *Belamcanda chinensis*, органическими растворителями или сверхкритическим CO₂, орган-селективно воздействуют на центральную нервную систему, костную систему и сосудистую систему при отсутствии воздействия на матку, т.е. при отсутствии так называемого утеротропного эффекта. Экстракты, используемые в соответствии с изобретением, таким образом, подходят для производства лекарственных препаратов в готовой рецептурной форме для селективного лечения и/или профилактики остеопороза.

Более того, такие экстракты подходят для производства лекарственных препаратов в готовой рецептурной форме для селективного лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности атеросклероза.

Более того, они подходят для получения лекарственных препаратов с готовой рецептурой для селективного лечения и/или профилактики пери-менопаузных и постменопаузных психовегетативных расстройств таких, как, например, приливы.

Более того, было обнаружено, что компонент текторигенин, который был выделен из *Belamcanda schinensis*, по существу вызывает тот же эффект, что и экстракт в целом.



Текторигенин

Помимо *Belamcanda chinensis* этот компонент был обнаружен в других представителях сем. Iridaceae, таких, как, например, *Iris germanica*, *I. tectorum*, *I. illyrica*, *I. dichotoma*.

Порядок	Liliales
Семейство	Iridaceae
Род	Belamcanda
Виды	<i>Belamcanda chinensis</i> (Leman)DC.= <i>Pardanthus chinensis</i> (L.) Ker-Gawler, а также <i>Ixia chinensis</i> L. (=Gemmingia chinensis (L.)O. Kuntze)

Для получения экстрактов предпочтительно использовать корневища, стебли, листья и/или лепестки.

Фундаментальное фитохимическое описание *Belamcanda chinensis* и его составных частей дано в диссертации г-жи A.Nenninger (LMU Munchen, 1997), озаглавленной "Phytochemische und pharmakologische Untersuchungen von *Belamcanda sinensis*, einer Arzneipflanze der TCM und anderer Irisarten".

С лекарственными препаратами согласно изобретению впервые были получены лекарственные вещества из *Belamcanda chinensis* и других сем. Iridaceae, которые действуют как полные антагонисты рецепторов эстрогена в костях, сердечно-сосудистой системе и мозге.

Дальнейшие преимущества и признаки настоящего изобретения будут ясны из описания экспериментальных данных со ссылками на фигуры, показывающие:

Фиг.1: сравнение органической и водной фаз *Cimicifuga racemosa*. График замещения типичного эстрогенового рецептора в опытах по связыванию лигандов. Концентрация стартового раствора 17.66 мг/мл с последующим разбавлением 1:2, 1:4 и т.д. до 1:64.

Фиг.2: ЛГ в сыворотке до и через 2 часа после внутривенного введения экстракта *Belamcanda chinensis*, E2 и наполнителя. Экстракт *Belamcanda chinensis* имеет аналогичную способность снижать повышенный уровень ЛГ в сыворотке как и E2.

Фиг.3 влияние *Cimicifuga racemosa* и E2 на вес матки (Фиг.3а) и уровни ЛГ в крови (Фиг.3б) у овариэктомированных крыс после семидневного подкожного введения (среднее значение +СВЗ, n=8*, p<0.05 в сравнении с кремофором в качестве наполнителя);

Фиг.3а) масса матки;

5 Фиг.3б) концентрации ЛГ в крови;

Фиг.4а) влияние *Cimicifuga racemosa* и E2 у овариэктомированных крыс после семидневного подкожного введения (среднее значение +СВЗ, n=8*, p<0.05 в сравнении с кремофором в качестве наполнителя) на экспрессию мРНК для E2-рецептора α в преоптической зоне гипоталамуса;

10 Фиг.4б) экспрессия мРНК для IGF1 и С3 в матке овариэктомированных крыс после семидневного подкожного введения и

Фиг.4с) экспрессия мРНК для коллагена 1 (Coll 1) и остеокальцина в кости овариэктомированных крыс после 7 суток подкожного введения.

15 Экспериментальное подтверждение подобного эстрогену воздействия *Cimicifuga racemosa* и *Belamcanda chinensis*

Подобное эстрогену селективное воздействие было продемонстрировано по стадиям по порядку на сериях тест-систем различной степени сложности.

1. Эксперименты in vitro

1.1. Эксперименты in vitro на *Cimicifuga racemosa*

20 Распознавание эстрогеноподобной структуры компонентов антителами, направленными против 17- β -эстрадиола (=E2) показано in vitro.

25 Экстракт *Cimicifuga racemosa* выпаривали над остатком. Вещества, имеющие разные полярности, обогащали фазовым разделением между дихлорметаном и водой. Сродство к связыванию компонентами обеих фаз было определено in vitro на эстрогенных рецепторах из матки свиньи. Цитозольные эстрогенные рецепторы из матки свиньи выделяли в соответствии с обычной методикой и использовали в экспериментах по замещению лигандов.

30 При этом было обнаружено, что эстрогеноподобные структуры, например, из *Cimicifuga racemosa*, по природе своей не гидрофильны, а липофильны, поскольку их можно извлекать из экстракта органическими растворителями. Вещества, присутствующие в органически экстрагированной фазе, имели сродство с антителами в десять раз более сильное, чем вещества, остающиеся в водной фазе.

35 Различия между двумя фазами в сериях опытов со связыванием с рецепторами эстрадиола были еще больше. Сродство связывающих веществ к эстрадиолу должно быть достаточно высоким, чтобы обеспечить селективно-конкурентное взаимодействие с рецептором эстрадиола в свободном от клеток препарате. В пределах данной тест-системы водная фаза не обладала активностью, тогда как органическая фаза имела очень сильное связывание с рецептором.

Результаты представлены на Фиг.1.

40 1.2. Исследования in vitro *Belamcanda chinensis*

45 По результатам других исследований известно, что экстракты *Belamcanda chinensis* также имеют компоненты, которые распознаются антителами, направленными против 17- β -эстрадиола, и связываются с рецептором 17- β -эстрадиола (cf. Nenninger loc. cit.). Обнаружено, что эти экстракты оказывают подобное эстрогену различное воздействие на разные системы органов и, в частности, отсутствие у них утеротропного эффекта.

2. Эксперименты in vivo: подтверждение эстрогенного воздействия на овариэктомированную крысу

50 Связывание с рецептором E2 очень селективно; однако, невозможно сказать, ускоряются или ингибируются последующие процессы внутри клетки, т.е. является ли вещество агонистом или антагонистом. Это свойство может быть определено только в подходящих клеточных системах или на целом животном.

Овариэктомированная крыса является признанной моделью пост-менопаузной

женщины, у которой прекращается выработка эстрадиола. В результате внешнего поступления 17-β-эстрадиола или веществ, имеющих подобное эстрогену воздействие, происходит восстановление эстроген-чувствительных анатомо-морфологических параметров, таких как увеличение веса матки и распространение ороговевающих клеток, т.е. бляшковых эпителиальных клеток в эпителии влагалища, или гормональные изменения, такие, как снижение уровня ЛГ в крови обработанных животных.

Все описанные далее эксперименты проводили на овариэктомированных крысах Sprague-Dawley (далее, "овэ крысы"), имеющих вес от 240 до 280 г.

2.1. Однократное применение *Belamcanda chinensis*

Проявление действия экстракта *Belamcanda chinensis*, действующего по типу эстрадиола, происходит очень быстро. Даже после однократного в/в введения наполнителя, эстрадиола и экстракта *Belamcanda chinensis* овэ крысам пульсативность прекращается как под действием E2, так и под действием *Belamcanda chinensis*. При оценке степени усовершенствования лекарственного препарата происходит достоверное снижение уровня ЛГ в сыворотке как в сравнении с предыдущими уровнями, так и в сравнении с обрабатываемыми кремафором контрольными животными. Кремафор является эмульгатором на основе полиэтоксилированных производных касторового масла.

Результаты представлены на Фиг.2.

В матке животных через шесть часов после введения экстракта *Belamcanda chinensis* экспрессия маточных генов VEGF, IGF 1 и C3 не менялась по сравнению с контролем, тогда как введение эстрадиола вызвало четкое увеличение экспрессии генов этих трех эстроген-регулируемых белков. На конститутивно экспрессируемый ген ССО ни одна из этих обработок не оказала достоверного влияния.

Эти находки указывают на то, что компоненты *Belamcanda chinensis* вызывают ингибирование генератора импульсов ГтВГ в эстроген-рецептивных структурах гипоталамуса и, таким образом, имеют эстроген-агонистический эффект. При этом гипофизарная секреция ЛГ значительно ингибируется как компонентами *Belamcanda chinensis*, так и эстрадиолом. В противоположность эстрадиолу, компоненты *Belamcanda chinensis* не имеют утеротропного действия. Эстрадиол существенно регулирует экспрессию генов VEGF, IGF 1 и C3 в сторону увеличения - действие, которое не наблюдается у *Belamcanda chinensis*.

Проведение активных опытов по влиянию в/в инъекций экстракта *Belamcanda chinensis*

24 крысам (т.е. по 8 животных в группе) под эфирной анестезией за день до начала эксперимента в яремную вену имплантировали катетер. В день эксперимента отобрали 6 проб крови с интервалом в 10 мин. Сразу после отбора шестой пробы 62.5 мг (5%) экстракта *Belamcanda chinensis* или 10 мкг 17-β-эстрадиола (E2) или раствор (5%) кремофора в изотоническом NaCl, 1 мл, соответственно, вводили внутривенно и в течение еще 2 ч с 10-ти минутным интервалом отбирали пробы крови. Через 6 ч после внутривенного введения животных обезглавили, отобрали кровь, вырезали яичники, взвесили и подвергли глубокой заморозке в жидком азоте.

2.2. Однократное применение текторигенина

После однократного введения текторигенина было определено его влияние во времени на уровень ЛГ в крови и подобная эстрадиолу иммунореактивность. Концентрация текторигенина в крови животных, определенная с помощью E2-РИА через 20 мин, соответствует эквивалентам примерно 100 пикограммов эстрадиола.

Текторигенин инициирует быстрое снижение ЛГ. Кинетика снижения ЛГ, полученная под действием текторигенина до 60 мин вслед за в/в введением, прекрасно соотносится с таковой эстрадиола, но затем не приводит к дальнейшему снижению, а вновь медленно возрастает.

Проведение: ОВЭ-крысы имели катетеры, помещенные в наружную яремную вену под эфирной анестезией за 24 ч до начала эксперимента в соответствии с методикой Harms & Ojega (Harms PG and Ojega SR: A rapid and simple procedure for chronic cannulation of the rat jugular vein. J. Appl. Physiol. (1974) 36: 391-392). Конец

трубки помещали в кожный карман на шее. С тем чтобы при отборе проб крови не надо было трогать животных, катетер удлиннили с помощью силиконовой трубки. Катетер и трубку промыли раствором Рингера, содержащего 50 IU (международных единиц) гепарина/мл.

5 Пробы крови, каждая по 100 микрограмм, отбирали у животных с 10-минутными интервалами, а отобранный объем возмещали раствором Рингера/с гепарином. После отбора 6-й пробы внутривенно вводили по 1.0 мл соответствующего тестируемого раствора. В качестве тестируемых растворов использовали: 2% кремофор (= раствор наполнителя), текторигенин 7 мг/мл наполнителя, 17- β -эстрадиол 10 мкг/мл наполнителя.

10 Кровь с 10 минутными интервалами брали еще в течение 140 мин.

Пробы крови, полученные таким образом, помещали в сосуд для реакций Eppendorf объемом 0.5 мл с 10 мл гепарин-Losung (5000 международных единиц/мл, Liquemin), центрифугировали в течение 10 мин при 10000*g и плазму хранили при -20°C до проведения радиоиммунологических анализов.

15 РИА для ЛГ и пролактина основаны на антисыворотке, контрольные и иодирующие препараты от фирмы NIH (Bethesda, Maryland, USA). Концентрации эстрадиола и перекрестно реагирующих изофлавонов измеряли при помощи РИА из DPC, Bad Nauheim.

2.3. Влияние экстракта *Belamcanda chinensis* после введения в течение 7 суток

20 Влияние неоднократного введения эстрадиола, экстракта *Belamcanda chinensis* и наполнителя на общую массу, массу матки, гормональный уровень и активацию генов матки и кости было исследовано на овариэктомированных крысах после ежедневного подкожного введения в течение 7 суток.

Средние массы тел животных, получавших кремофор и *Belamcanda chinensis*, не различались, тогда как животные, получавшие E2, были достоверно легче. Также 25 достоверно не различались массы маток животных, получавших кремофор и *Belamcanda chinensis*, тогда как те, которые получали E2, более чем утроили массу маток.

Уровни сывороточного ЛГ у животных, получавших *Belamcanda chinensis*, снижались незначительно, но достоверно по сравнению с контрольными кремофорными, снижение под действием эстрадиола было более выраженным.

30 В маточном экстракте мРНК эстрадиол достоверно повышал экспрессию генов VEGF до 149% по сравнению с контролем после одной недели введения. Под действием экстракта *Belamcanda chinensis* экспрессия слегка, но недостоверно, возрастала. Не была затронута экспрессия не эстроген-регулируемых основных генов, на примере цитохром С оксидазы (=ЦСО).

35 В экстракте головки бедренной кости была определена экспрессия генов коллаген-1A1, остеокальцина, IGF1 и TGF β -мРНК. Эстрадиол, так же как и *Belamcanda chinensis*, достоверно ингибирует экспрессию всех 4 генов, не оказывая влияния на ген ЦСО.

Различие в действии эстрадиола и *Belamcanda chinensis* становится ярко выраженным после семидневной обработки. Экстракт *Belamcanda chinensis* имеет эстрадиол 40 агонистическое влияние на гипофизарную секрецию ЛГ путем ингибирования генератора импульсов ГтВГ и на генную экспрессию четырех эстроген-регулируемых генов в кости. В отличие от этого, эстрогенное воздействие на матку отсутствует: ни масса матки, ни эстроген-зависимый ген VEGF не подвергаются влиянию экстракта *Belamcanda chinensis*. В отличие от этого эстрадиол вызывает раздувание матки и активацию гена VEGF.

45 Проведение подострых опытов по влиянию ежедневного подкожного введения в течение 7 суток:

8-ми животным из каждой опытной группы (всего 24) ежедневно с 8:00 до 9:00 50 подкожно вводили 62.5 мг экстракта *Belamcanda chinensis*, 10 мкг эстрадиола или растворителя (кремафор 5%, 1 мл), соответственно. Через 6 ч после последнего введения, животных обезглавливали и у каждого животного отбирали аорту, матку, головку левой бедренной кости, очищали и замораживали в жидком азоте.

В пробах крови определяли ЛГ и иммунореактивность эстрадиола.

2.4. Повторное применение *Cimicifuga racemosa*

Не ранее 14 суток после овариэктомии животным подкожно вводили соответствующие тестируемые вещества в дозах 62.5 мг *Cimicifuga racemosa* на крысу, или 8 мкг эстадиола на крысу один раз в день утром в течение 7 суток. Оба вещества были

5 растворены в 5% кремофоре, контрольные животные получали только наполнитель. Вслед за обезглавливанием животных мозг, матку и бедро препарировали для регенерации мРНК. Концентрацию ЛГ в крови животных определяли с помощью РИА. Экспрессию эстроген-регулируемых генов в вышеназванных органах определяли с помощью полуколичественного анализа RT-PCR.

10 Матки животных, обработанных эстрадиолом, были более чем в три раза больше по массе, чем таковые животных, обработанных *Cimicifuga racemosa* и наполнителем, которые по существу не отличались по своим средним значениям. Это означает, что компоненты *Cimicifuga racemosa* не влияют на матку животных. Это же справедливо для влагалища, где не происходит ороговения эпителиальных тканей у животных, получавших *Cimicifuga racemosa* и наполнитель, в прямую противоположность животным, получающим эстрадиол.

15 Уровни ЛГ животных, получавших наполнитель, оставались высокими, однако, достоверно снижались под действием как эстрадиола, так и *Cimicifuga racemosa*. Результаты представлены на Фиг.3а) и 3б).

	Масса матки (сырой)	Кремофор (контроль)	<i>Cimicifuga racemosa</i>	E2
20	Число животных	8	8	8
	Средние значения (мг)	185.6	192.3	702.1
	СО	18.81	22.53	94.97
	СВЗ	6.65	7.97	68.92

	Концентрации ЛГ в крови	Кремофор (контроль)	<i>Cimicifuga racemosa</i>	E2
25	Число животных	8	8	8
	Средние значения (нг/мл)	16.9	12.5	7.83
	СО	3.99	3.4	5.57
	СВЗ	1.41	1.2	1.97

30 В качестве другого маркера эстрогенного влияния была измерена активация мРНК эстроген-стимулируемых белков. В данной работе измерения проводили на тканях из матки, из кости (бедреная) и из преоптической зоны гипоталамуса.

35 В гипоталамусе как *Cimicifuga racemosa*, так и E2 стимулировали экспрессию мРНК для эстрогенного рецептора α (Фиг.4а). В костной ткани *Cimicifuga racemosa* тоже ведет себя как эстроген и снижает по аналогии с эстрадиолом экспрессию мРНК для костно-специфического коллагена 1 и для генов остеокальцина (Фиг.4 б).

Напротив, не наблюдали влияния *Cimicifuga racemosa* на эстроген-регулируемые гены в матке. Только эстрадиол повышает мРНК для IGF и комплиментарного фактора СЗ (Фиг.4с).

40 Эти находки доказывают, что компоненты *Cimicifuga racemosa* селективно воздействуют на отдельные органы: экстракт действует эстрогеноподобно на гипоталамус (экспрессия E2 рецептора α , высвобождение ЛГ) и на кости, что доказано экспрессией генов для коллагена 1 и остеокальцина. Однако, в отличие от эстрадиола, *Cimicifuga racemosa* не влияет на матку, поскольку проявляется отсутствие влияния на массу матки и экспрессию генов IGF1 и СЗ.

45 Экспериментами, проведенными *in vivo* и *in vitro*, продемонстрировано, что экстракты *Cimicifuga racemosa* и *Belamcanda chinensis* оказывают подобное эстрогену действие. Было обнаружено, что экстракты из названных лекарственных веществ действуют орган-селективно на центральную нервную систему, кости и сосуды, но не на матку и, таким образом, отлично подходят для профилактики и лечения эстрогенной недостаточности без отрицательного влияния на эндометрий.

Идентичные эффекты были достигнуты при использовании текторигенина, содержащегося в *Belamcanda chinensis*.

Таким образом, впервые стали доступными лекарственные препараты с действием,

подобным эстрогену, но без утеротропного эффекта.

Подобные лекарственные препараты могут быть использованы для лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно атеросклероза, остеопороза и пери- и пост-менопаузальных психовегетативных расстройств, таких как, например, приливы.

5 Известны оральный, внутривенный и подкожный способы употребления.

Формула изобретения

1. Применение экстракта *Belamcanda Chinensis* для получения орган-селективного лекарственного препарата, не имеющего утеротропного эффекта, или имеющего таковой, 10 каким, по меньшей мере можно пренебречь, в качестве препарата, подобного эстрогену.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что экстракт служит для производства лекарственного препарата в готовой форме для селективного лечения и/или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза.

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что экстракт служит для производства 15 лекарственного препарата в готовой форме для селективного лечения и/или профилактики остеопороза.

4. Применение по п.1, отличающееся тем, что экстракт служит для производства лекарственного препарата в готовой форме для селективного лечения и/или профилактики климактерических нарушений, в частности для предотвращения или смягчения приливов.

20

25

30

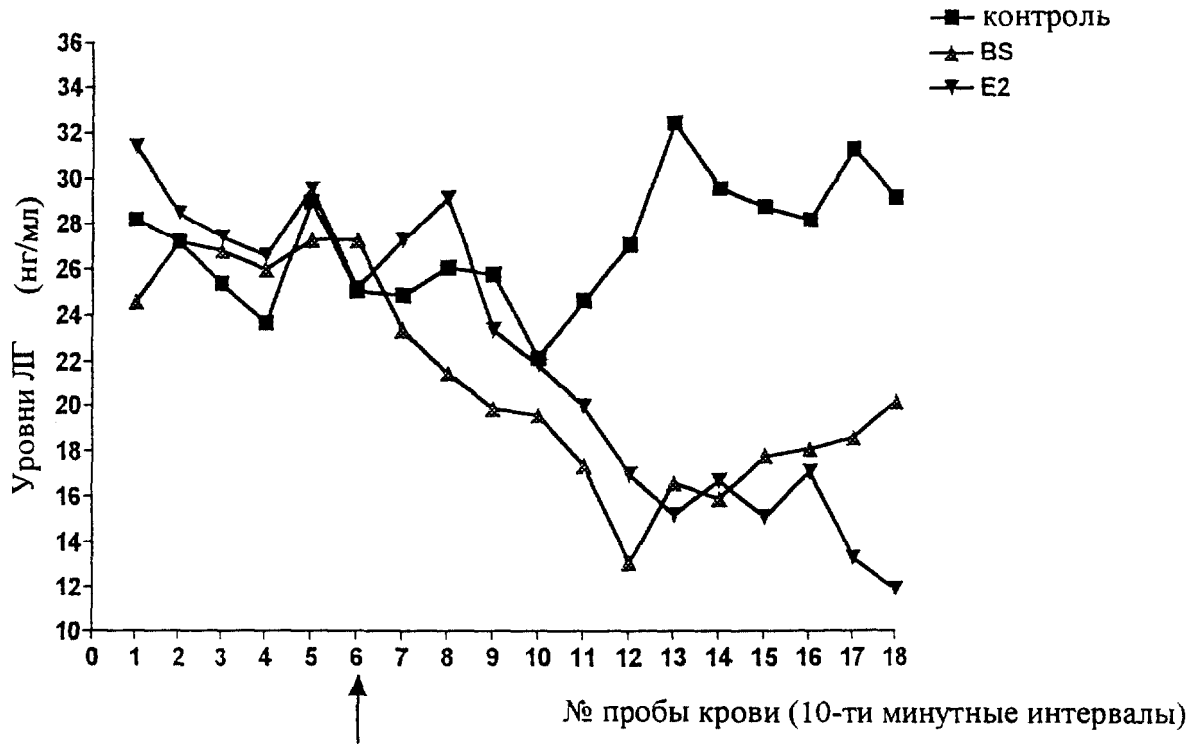
35

40

45

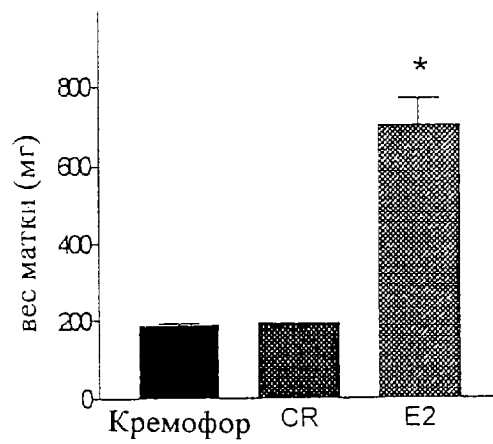
50

В/в введение Belamcanda с.



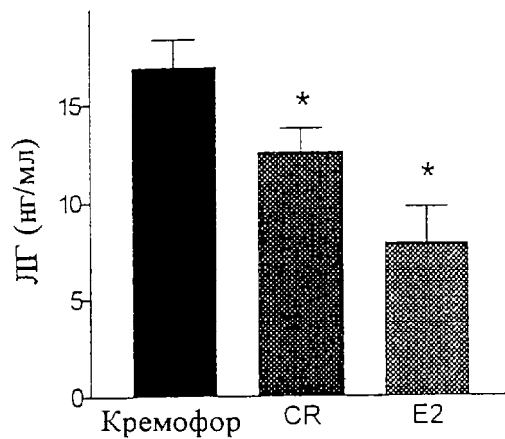
в/в введение

Фиг. 2



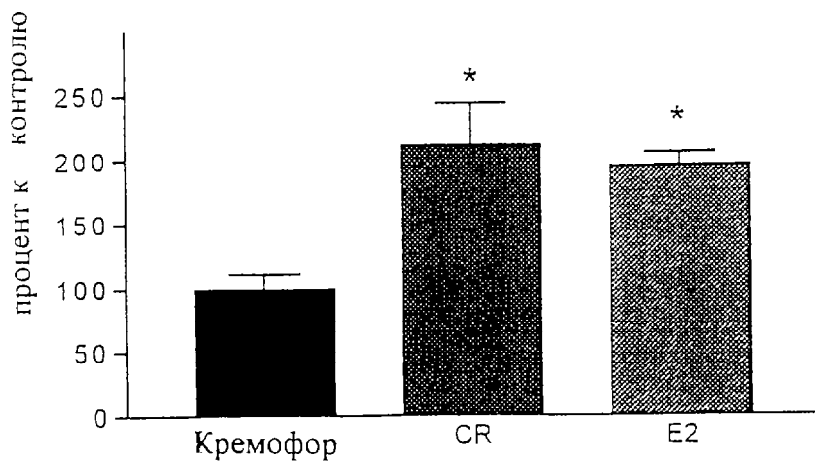
3 а) масса матки

Фиг. 3а

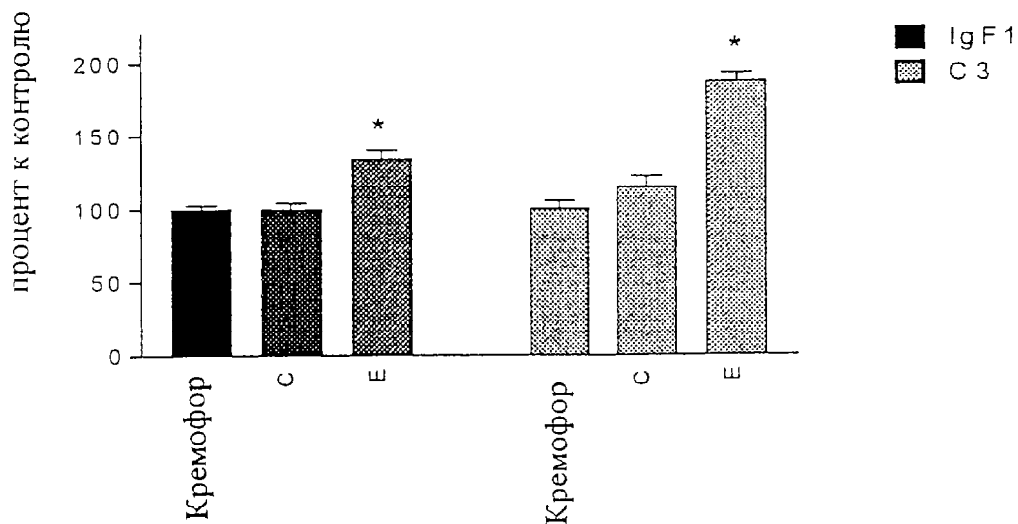


3 б) Концентрация ЛГ в крови

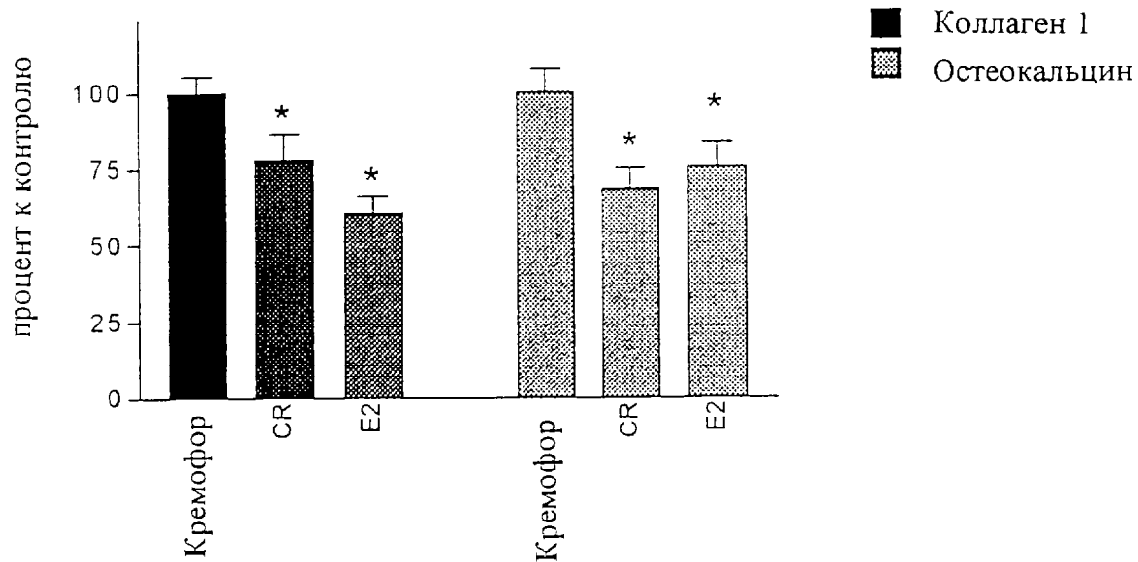
Фиг. 3б



Фиг. 4а



Фиг. 4б



Фиг. 4с