

РСТ

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ
С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

<p>(51) Международная классификация изобретения ⁶: A61K 35/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Номер международной публикации: WO 95/17902 (43) Дата международной публикации: 6 июля 1995 (06.07.95)</p>
<p>(21) Номер международной заявки: PCT/RU94/00260 (22) Дата международной подачи: 23 ноября 1994 (23.11.94) (30) Данные о приоритете: 93057876 17 декабря 1993 (17.12.93) RU (71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US): КРЕСТЬЯНСКОЕ ХОЗЯЙСТВО «АГРОФИРМА ДИЖА» [RU/RU]; 352700 Майкоп, ул. Кирпичная, д. 14 (RU) [KRESTYANSKOE KHOZYAISTVO «AGROFIRMA DIZHA», Maikop (RU)]. (72) Изобретатели; и (75) Изобретатели / Заявители (только для US): МОРОЗОВА Галина Ростиславовна [RU/RU]; 101000 Москва, Девяткин пер., д. 2, кв. 3 (RU) [MOROZOVA, Galina Rostislavovna, Moscow (RU)]. МОРОЗОВ Александр Львович [RU/RU]; 117418 Москва, ул. Профсоюзная, д. 33, корп. 2, кв. 58 (RU) [MOROZOV, Alexandr Lvovich, Moscow (RU)].</p>	<p>(74) Агент: «СОЮЗПАТЕНТ»; 103735 Москва, ул. Ильинка, д. 5/2 (RU) [«SOJUZPATENT», Moscow (RU)]. (81) Указанные государства: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Опубликована С отчетом о международном поиске.</p>	
<p>(54) Title: USE OF A STRAIN OF THE FUNGUS FUSARIUM AS A SUBSTANCE PRODUCER AND A PREPARATION BASED ON IT WITH ADAPTOGENIC AND IMMUNOMODULATING PROPERTIES</p>		
<p>(54) Название изобретения: ПРИМЕНЕНИЕ ШТАММА ГРИБА FUSARIUM В КАЧЕСТВЕ ПРОДУЦЕНТА И ПРЕПАРАТ НА ЕГО ОСНОВЕ, ОБЛАДАЮЩИЙ АДАПТОГЕННЫМ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The use is disclosed of a strain of the fungus <i>fusarium sambucinum fucker, var. ossicolum</i> (Berk et Curt.) Bulai, VSB-917 (All-Union Collection of Industrial Microorganisms of the All-Union Scientific Research Institute for Genetics, collection no. VKPM F-169) for a novel purpose as a producer of physiologically active substances with curative and preventive properties. In addition, a preparation is also claimed based on the above strain and with a broad spectrum of activity, for use in the prevention and treatment of diseases associated with metabolic disturbances. The said preparation has adaptogenic and immunomodulating properties and does not provoke unpleasant side effects.</p>		

В изобретении описано применение штамма гриба *Fusarium sambucinum* Fuckel var. *ossiculum* (Berk. et Curt.) Bulai ВСБ-917 (Всесоюзная коллекция промышленных микроорганизмов института ВНИИгенетика, коллекционный номер ВКПМ F-169) по новому назначению в качестве продуцента физиологически активных веществ профилактического и лечебного назначения.

Кроме того, заявляется препарат на основе упомянутого штамма широкого спектра действия, применяющийся для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, обладающий адаптогенным и иммуномодулирующим действием и не вызывающий неблагоприятных побочных эффектов.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
VJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
BY	Беларусь	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CH	Швейцария	KZ	Казахстан	SI	Словения
CI	Кот д'Ивуар	LI	Лихтенштейн	SK	Словакия
CM	Камерун	LK	Шри Ланка	SN	Сенегал
CN	Китай	LU	Люксембург	TD	Чад
CS	Чехословакия	LV	Латвия	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MC	Монако	UA	Украина
DE	Германия	MG	Малагаскар	US	Соединенные Штаты Америки
DK	Дания	ML	Мали	UZ	Узбекистан
ES	Испания	MN	Монголия	VN	Вьетнам

ПРИМЕНЕНИЕ ШТАММА ГРИБА *FUSARIUM* В КАЧЕСТВЕ
ПРОДУЦЕНТА И ПРЕПАРАТ НА ЕГО ОСНОВЕ, ОБЛАДАЮ-
ЩИЙ АДАПТОГЕННЫМ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Область применения

- 5 Изобретение относится к микологии и медицине, в частности, к штаммам грибов-продуцентов физиологически активных веществ и препаратов на их основе для применения в здравоохранении.

Предшествующий уровень техники

- 10 Специалистам известен штамм высшего гриба *INO-*
NOTUS OBLIQUUS и препарат бефунгин, созданный на его основе.

- 15 Бефунгин - экстракт наростов, образующихся на березе под воздействием этого гриба. Препарат представляет собой полугустую текучую массу, содержащую 30% сухих веществ с добавлением 1% кобальта хлорида или 1,5% кобальта сульфата. Его применяют в качестве симптоматического средства, улучшающего самочувствие
20 больных с хроническим гастритом и дискинезиях желудочно-кишечного тракта с преобладанием атонии (М.Д. Машковский. Лекарственные средства, Издательство "Медицина", Москва, 1984 г., т. 2, стр. 162).

- 25 Однако, ресурсы чаги-сырья для получения бефунгина весьма ограничены так же, как и спектр физиологического воздействия препарата.

- 30 Известно также, что грибы *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Pleurotis ostreatus* обладают антисклеротическим действием и оказывают влияние на содержание холестерина, нормализуя его уровень в организме (Ли Хва Рей, Васильев Л.В., Орехов Л.Н., Тертов В.В., Тутьян В.А. Антисклеротические свойства высших грибов. Вопросы питания № 1, 1989 г., стр. 16-20).

- 2 -

Однако указанные грибы имеют низкую скорость роста: мицелий растёт 5-7 суток, а плодовое тело - свыше 70 суток и обладают узким спектром физиологического воздействия.

5 Более высокой скоростью роста с использованием современных биотехнологий обладают грибы из рода *Fusarium*.

Известен штамм гриба *Fusarium sambucinum* Fuckel var. *ossiculum* (Berk. et Curt.) Bulai ВСБ-9Г7 -
10 продуцента белка пищевого или кормового назначения (Всесоюзная коллекция промышленных микроорганизмов института ВНИИгенетика, коллекционный номер ВКИМ F -169).

Ранее этот штамм имел название *Polyporus* sp.
15 ВСБ-9Г7 (Microbiol. Sciences, 1986, v. 3, № 6, p. 168-171).

Штамм *F. sambucinum* Fuckel var. *ossiculum* (Berk. et Curt.) Bulai ВСБ-9Г7 выделен в стадии активного роста в процессе непрерывного культивирования
20 мицелия штамма *F. sambucinum* PS-64 (Всесоюзная коллекция промышленных микроорганизмов института ВНИИгенетика, коллекционный номер ЦММ- F -165).

Штамм *F. sambucinum* ВСБ-9Г7, F -169 имеет следующие культуральные и физиологические признаки: на
25 сусло-агаре образует белые, войлочные колонии, розовеющие при старении, плодовых тел не образует, прядки не выявлены. Имеет два вида спороношения - конидии и хламидоспоры, конидии серповидной формы с 2-5 перегородками. При культивировании в жидкой питательной
30 среде образует многоклеточный нитевидный мицелий с перегородками аскомицетного типа с тельцами Ворони-на. В стадии активного роста толщина гифов - 2,5 - 3,5 μ , клетки мицелия гомогенны, без липидных или
35 иных включений, концы гифов (мицелия) равномерно закруглены. При старении в клетках появляются многочисленные жировые включения.

- 3 -

Штамм является аэробом, растет в интервале температур 22-28°C и в интервале pH 4,5-7,0, оптимальное значение pH 5,8. Желатин не разжижает. Усваивает глюкозу, сахарозу, лактозу, мальтозу, галактозу, раффинозу, а также крахмал, этанол, глицерин, уксусную кислоту, маннит, ксилит.

Отношение к источнику азота: ассимилирует аммонийные соли, нитраты, мочевины, пептон.

В условиях глубинного культивирования хорошо растет на молочной сыворотке (4-6% лактозы), при этом выход АСВ составляет 20-25 г на л питательной среды.

Продуктивность при отъемно-доливном процессе составляет 1,4-1,6 кг/м³/час.

Мицелий штамма, полученный в условиях глубинного культивирования на питательной среде, содержащей мас. %: мелассы - 4, азотнокислого аммония - 0,3, кислого фосфорно-кислого калия - 0,2, водопроводную воду: при pH среды до стерилизации 6,0-6,2, температуре 26-28°C, времени культивирования 16 ч, подвергали автолизу и автолизат в количестве 0,25-1,0% вводили в питательную среду для роста дрожжей *Torulopsis candida*.

(АС СССР, № 1034401 от 18.03.82 СИ2 № 1/16), что приводило к увеличению содержания белка в биомассе дрожжей, а также повышению их концентрации в культуральной среде с 31,1-32 г до 34-44 г АСВ в л.

Новое назначение штамма *F. sambucinum* ВСБ-917 заключается в применении его в качестве продуцента физиологически активных веществ профилактического и лечебного назначения.

- 4 -

Раскрытие сущности изобретения

В основу изобретения положено применение штамма *F. sambucinum* ВСБ-9Г7 для создания на его основе препарата, обладающего широким спектром физиологического действия в организме и не имеющего противопоказаний к применению.

На основе вышеописанного штамма получен препарат, обладающий широким спектром лечебно-профилактического действия за счет содержащихся в нем различных физиологически активных веществ: незаменимых аминокислот, иммуномодулирующих полисахаридов, эссенциальных жирных кислот, биологических аминов, убихинонов, витаминов и микроэлементов, находящихся в естественных соотношениях. Препарат оказывает нормализующее действие на нарушенные обменные процессы в организме, приводящие к сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению, диабету, иммунодефицитным состояниям, авитаминозам. Препарат не вызывает аллергических реакций, сочетается с традиционными терапевтическими средствами, усиливая их действие на организм и снижая побочные неблагоприятные эффекты, в частности, при проведении радиотерапии онкологическим больным.

Изучены: химический состав препарата и возможные патогенность, острая и хроническая токсичность, тератогенность в пяти поколениях животных, канцерогенность, коканцерогенность. Исследования проведены в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для испытания веществ микробного происхождения. В результате проведения этой серии экспериментов препарат разрешен органами здравоохранения для применения.

Препарату присвоено товарное наименование "Милайф".

Химический состав препарата Милайф, мас. %:
общий белок от 60 до 63,

- 5 -

	истинный белок	от 42 до 46,
	углеводы	от 10 до 13,
	липиды	от 4 до 8,
	нуклеиновые кислоты	от 3 до 6,
5	минеральные вещества	от 6 до 8,
	витамины	от 2,6 до 3,1,
	вода	остальное.

В состав белковых компонентов Милайфа входят все незаменимые аминокислоты (% к общему белку):

10 лизин - 9,2; изолейцин - 3,4; лейцин - 4,5; фенил-аланин+тирозин - 4,5; цистин+метионин - 2,3; треонин - 3,7; триптофан - 0,8; валин - 3,6, на долю которых приходится 35-45% от суммы аминокислот. По этому показателю Милайф приближается к мышечным бел-

15 кам, содержащим также 45% незаменимых аминокислот. Как известно, белковые вещества и их производные играют большую роль в обменных процессах пищеварения, дыхания, выделения, движения. А так называемые "незаменимые" аминокислоты должны поступать в чело-

20 веческий организм в готовом виде, так как они в организме не синтезируются.

Углеводная часть Милайфа, составляющая 10-13% в расчете на сухое вещество, представлена 1-3-β- D гликанами, проявляющими иммуномодулирующую актив-

25 ность. (Кашкин М.А., Н.Г. Елинов "Имуномодулирующая активность полисахаридов из грибов", журнал "Микология и фитопатология", том 19, вып. 4, 1985, стр. 1-3).

Мономерный состав этих гликанов представлен глюкозой, галактозой, маннозой и фруктозой в соотноше-

30 нии 1,0:1,38:1,79:0,5 соответственно.

В липидной фракции Милайфа, составляющей 4-8% в расчете на сухое вещество, содержатся физиологически-активные вещества различного типа соединений: фосфолипиды, стерины, глицериды, жирные кислоты.

35 Данные об их количественном содержании представлены

- 6 -

в таблице I.

5 Содержащиеся в Милайфе физиологически-активные фосфолипиды (фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин и фосфатидил+холин) принимают участие в различных метаболических процессах и энергообмене.

10 Фосфолипиды являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и клеточных органелл. Их функциональное значение основано на регулировании проницаемости клеточных оболочек. Они поддерживают работу клеточного механизма: ионный обмен, дыхание, биологическое окисление, влияют на активность энзимов в митохондриях. Из-за недостатка фосфолипидов происходит нарушение жирового обмена, что может привести к жировому перерождению печени.

15 В составе жирнокислотной фракции Милайфа содержатся физиологически-активные жирные кислоты, относящиеся к эссенциальным. Более 50% от суммы жирных кислот приходится на долю линолевой кислоты, которая является предшественником простагландинов-регуляторов гормональной деятельности животных и человека.

20 Благодаря своим известным фармакологическим свойствам фосфолипиды и ненасыщенные жирные кислоты регенерируют поврежденные митохондрии, активируют нарушенные ферментные системы, усиливают детоксикационную функцию печени, аналогично известному препарату Эссенциале (М.Д. Машковский. Лекарственные средства, издательство "Медицина", Москва, 1984 г., том 2, стр. 46).

30 Высокой физиологической активностью обладает 22,23-дигидроэргостерин, являющийся одним из витаминов группы Д (D_4). Он проявляет активность, сходную с холекальциферолом (витамин D_3), способствуя правильному фосфорнокальциевому обмену, особенно, у растущих организмов, своевременному отложению веществ в растущие кости. (М.Д. Машковский. Лекарственные сред-

35

- 7 -

ства, издательство "Медицина", Москва, 1984, стр.34).

Таблица I

Содержание физиологически-активных компонентов
в липидной фракции Милайфа (мг/100 г препарата)

5	Физиологически-активные вещества	Количественное содержание	
		от	до
	Фосфатидилсерин	0,12	0,28
	Фосфатидилэтаноламин	0,23	0,53
10	Фосфатидилхолин	0,79	0,85
	22,23-дигидроэргостерин	4,0	5,0
	Моноглицериды	46	92
	Триглицериды	1136	2272
	Олеиновая кислота C _{18:1}	0,8	1,6
15	Линолевая кислота C _{18:2}	2,8	5,6
	Линолевая кислота C _{18:3}	0,03	0,09
	Убихинон Q ₉	0,034	0,075
	Убихинон Q ₁₀	0,054	0,125

20 Убихинон Q₉ (убинон) - является метаболитом организма животных, а убихинон Q₁₀ - метаболитом человека.

25 Сравнительное исследование убинона и убихинона Q₁₀ с витамином E (активным противоокислительным средством) показали, что антиоксидантная и антицитолитическая активность убинона и убихинона Q₁₀ была в 5 раз выше, чем у витамина E. Убинон и убихинон Q₁₀ в 5 раз более активно, по сравнению с витамином E и в 1,5 раза более активно по сравнению с липоевой кислотой, нормализуют детоксицирующую и экскреторную

30 функции печени при поражении её четыреххлористым углеродом.

Убинон и убихинон Q₁₀ являются универсальными

- 8 -

незаменимыми компонентами в функционировании биологических мембран и метаболизма клетки в целом, в том числе и гепатоцитов в животном и человеческом организмах. Их высокая гепатопротекторная активность является следствием ингибирования молекулярных мембранных патогенетических механизмов, связанных с усилением перекисного окисления липидов.

На основании известных экспериментальных данных выявлено, что убинон и убихинон Q_{10} обладают антиоксидантной активностью в ткани печени при её токсическом повреждении. Убинон и убихинон Q_{10} предупреждают цитоллиз и некроз гепатоцитов и нормализуют экскреторную и детоксицирующую функции печени, измененные при токсическом гепатите (Л.В. Виноградов, Е.А. Обольникова и др. "Убихиноны - перспективные гепатопротекторы метаболического типа действия". Первый Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", апрель 1992, Москва, тезис 408).

В результате анализа состава липидного компонента препарата Милайф можно сделать вывод о его высокой физиологической активности в организме. Минеральный состав Милайфа приведен в таблице 2.

Таблица 2

Минеральный состав Милайфа

Элемент, концентрация	Воздушно сухой препарат
Влажность %	5,95
Зола %	10,87
Натрий мг/г	1,74
30 Калий мг/г	17,37
Кальций мг/г	44,0
Магний мг/г	2,92
Фосфор мг/г	15,0
Железо мкг/г	64,0
35 Цинк мкг/г	18,0

Таблица 2 (продолжение)

Элемент, концентрация		Воздушно сухой препарат
5	Медь мкг/г	10,0
	Марганец мкг/г	39,0
	Стронций мкг/г	4,76
	Кобальт мкг/г	2,0
	Никель мкг/г	4,0
10	Хром мкг/г	3,0
	Литий мкг/г	менее 0,004
	Рубидий мкг/г	3,16
	Молибден мкг/г	0,1
	Алюминий мкг/г	7,1
15	Свинец мкг/г	0,2
	Кадмий мкг/г	0,2
	Мышьяк мкг/г	0,1
	Ртуть мкг/г	менее 0,01

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что в Милайфе в значительном количестве содержатся физиологически-активные элементы.

Кальций в организме участвует в образовании костной ткани, активации ферментов свертывания крови, понижении возбудимости отдельных участков нервной системы, ослаблении действия токсинов, повышении устойчивости к инфекции, возбуждении биоэлектрических потенциалов на поверхности клеточных мембран.

Калий обеспечивает нормализацию внутриклеточного давления и является активатором многих ферментов.

Фосфор и его соединения служат составной частью костной ткани и зубов, участвуют в энергетических процессах.

Медь участвует в превращениях железа в формы, доступные для синтеза гемоглобина.

Марганец влияет на синтез гликогена, принимает участие в нормализации углеводного обмена.

- 10 -

Железо входит в состав гемоглобина, недостаток железа приводит к тяжелому заболеванию - анемии.

Таким образом, широкий спектр химических элементов, входящих в состав Милайфа, и современные представления об их роли в организме человека подтверждают физиологическую активность этого препарата.

Водорастворимые витамины, содержащиеся в Милайфе, представлены в таблице 3.

В препарате Милайф содержатся витамины, в основном группы В, количество которых суммарно составляет 2,6-3,1%.

Таблица 3

Содержание витаминов в препарате Милайф

Витамины, мг%	Количество	
	от	до
В _I (тиамин)	11	13
В ₂ (рибофлавин)	56	64
В ₃ (пантотеновая кислота)	38	49
В ₄ (холин)	2300	2800
В ₆ (пиридоксин)	9	10
Фолиевая кислота	1	2
РР (никотиновая кислота)	206	231
Биотин	2	3
В ₁₂ (цианокабаламин)	8	9

Физиологическое действие витаминов группы В в настоящее время хорошо изучено. Установлено, что они играют важную роль в процессах белкового, жирового и углеводного обмена, повышают сопротивляемость организма к инфекционным заболеваниям благодаря иммуностимулирующему действию, участвуют в синтезе простагландинов, ферментов и коферментов, обладают эффективным профилактическим действием. В Милайфе эти витамины имеют естественное происхождение и находятся

- II -

в виде природного комплекса, что является значительным преимуществом по сравнению с их синтетическими аналогами и искусственно созданными композициями (метиовит, витамин В₁).

5 Медико-биологические исследования Милайфа

Задача медико-биологических исследований Милайфа состояла в получении данных, гарантирующих безопасность его использования в лечебно-профилактических целях.

10 В результате исследований, проведенных на трех видах животных (крысы, куры, свиньи), было показано, что при пероральном поступлении в организм Милайф:

- не обладает отрицательным воздействием в условиях острого (30 дней), субхронического (60 дней) и

15 хронического (1 год) эксперимента при 10, 25, 50 и 100% замене им протеина виварного корма;

- не обладает канцерогенным действием и не оказывает модифицирующего влияния на развитие спонтанных и индуцированных опухолей;

20 - не вызывает доминантных летальных мутаций в половых клетках животных;

- не проявляет тератогенного и эмбриотропного действия в 5-ти поколениях животных;

- не проявляет аллергического действия;

25 - не оказывает влияния на массу сердца, печени, почек, селезенки;

- не влияет на морфологические показатели крови животных, которые остаются в пределах физиологической нормы.

30 В процессе изучения Милайфа отмечено повышение активности сукцинатдегидрогеназы и увеличение содержания гликогена в печени крыс, в диете которых потребности в протеине полностью покрывались за счет Милайфа. Отмечено снижение количества жира в печени у

- 12 -

крыс, получавших протеин только за счет Милайфа.

Аналогичные результаты были получены на свиньях, кормление которых осуществляли по установленным физиологическим нормам.

5 Исследования проводили на трех группах животных:

Первая группа получала обычный корм и в качестве белкового компонента (30%) мясо-костную муку.

Вторая группа также, как и первая, получала обычный корм, а в качестве белкового компонента (30%)

10 белок Милайфа.

В таблице 4 приведены результаты этих исследований.

Таблица 4

15 Показатели липидного обмена в сыворотке крови свиней, получавших Милайф

Показатель, мг/л	I группа (мясо-костная мука)	II группа (Милайф)
Холестерин	1525±53	1302±109
20 Фосфолипиды	1390±95,2	1305±70,1
Триглицериды	1238±84	940±112
Общие липиды	4440±134	3770±135
β-липопротеиды	1200±28	925±70

25 Полученные данные свидетельствуют о том, что Милайф оказывает благоприятное воздействие на липидный обмен, вызывая значительное снижение содержания холестерина и триглицеридов.

30 Клиническое изучение терапевтического действия Милайфа при алиментарном ожирении (нарушении липидного обмена)

Известно, что алиментарное ожирение неизбежно ведет к развитию патологии, затрагивающей различные

- 13 -

системы организма.

В связи с этим Милайф получали больные трех сформированных групп:

5 I. Больные ожирением в сочетании с заболеваниями метаболического профиля (гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет с нарушением толерантности к глюкозе) - 45 чел.

10 2. Больные ожирением в сочетании с патологией желчевыводящей системы (хронический холецистит, холелитиаз, дискинезия желчевыводящих путей) - 18 чел.

3. Больные ожирением в сочетании с патологией желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, эрозивный гастрит и бульбит, дуоденит) - 12 чел.

15 I. Изучение влияния Милайфа на динамику клинико-биохимических показателей у больных ожирением в сочетании с заболеваниями метаболического профиля

Под наблюдением находилось 45 больных, у которых ожирение сочеталось с гиперхолестеринемией (I группа - мужчины 20 чел., II группа - женщины 25 чел.).

20 Изучение традиционно используемых показателей липидного обмена, включающих: содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), коэффициента атерогенности (КА) выявило у больных закономерные сдвиги этих показателей (таблица 5). Особый интерес представляет анализ показателей, характеризующих риск развития ишемической болезни (ИБС), поскольку в анализируемой группе подавляющее число пациентов (33 человека) имело возраст менее 40 лет.

30 Значение показателя ЛПВП/ОХС как по всей группе в целом, так и отдельно в группах мужчин и женщин, указывало на то, что пациенты находились в зоне высокого риска развития этой патологии: 17,6-18,7% при норме 20-25%. Коэффициент атерогенности достоверно
35 превышал нормальные значения ($4,5 \pm 0,4$ по сравнению

с нормой 3,0).

У 50% наблюдаемых больных отмечены 2 фактора риска развития ИБС (гиперхолестеринемия и гипертензия). После проведенного курса лечения отмечено выраженное снижение значений липидных показателей как по группе в целом, так и в обеих изучаемых группах.

Таблица 5

Некоторые клинико-биохимические показатели больных ожирением в сочетании с заболеваниями метаболического профиля

	I	Потеря массы тела, (кг)	АД		ОХС	
			до	после	до	после
	1	2	3	4	5	6
15	I группа Мужчины (20 чел.)	11,9±1,1	140/95	120/80	7,8±0,7	5,9±0,4
	II группа Женщины (25 чел.)	9,2±2,1	157/100	129/90	8,04±0,5	6,16±0,3
20	Для всей группы (45 чел.)	10,5±1,6	148/97,5	124,5/85	7,92±0,2	6,03±0,1
25	Контроль (15 чел.)	10,0±1,2	149/96	126/87	7,37±0,2	6,04±0,1

- 15 -

Таблица 5 (продолжение)

	ЛПВП		ЛПВП/ОХС, %		
	до	после	до	после	
	7	8	9	10	
5	I группа				
	Мужчины (20 чел.)	1,47±0,12	1,38±0,09	18,7±1,9	25,3±2,8
	II группа Женщины (25 чел.)	1,4±0,1	1,2±0,09	17,6±2,3	23,1±2,6
10	Для всей группы (45 чел.)	1,43±0,11	1,29±0,07	17,8±2,6	24,2±2,7
15	Контроль (15 чел.)	1,75±0,09	1,45±0,08	23±3,1	24±1,8

Таблица 5 (продолжение)

	КА		ТГ		
	до	после	до	после	
	11	12	13	14	
20	I группа	4,3±0,5	2,8±0,3	1,7±0,01	1,52±0,02
	Мужчины (20 чел.)				
	II группа Женщины (25 чел.)	4,7±0,3	3,6±0,24	1,6±0,02	1,48±0,01
25	Для всей группы (45 чел.)	4,5±0,4	3,2±0,25	1,65±0,01	1,5±0,01
30	Контроль (15 чел.)	3,2±0,2	3,16±0,3	1,61±0,02	1,61±0,01

Примечание: АД - артериальное давление, ОХС - общий

- 16 -

холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПВП/ОХС, % – отношение ЛПВП к общему холестерину, КА – коэффициент атерогенности, ТГ – триглицериды.

5 Особенно выраженные изменения отмечены у мужчин: статически значимое снижение уровня холестерина, коэффициента атерогенности, триглицеридов и повышение значения ЛПВП/ОХС.

10 Сравнение полученных результатов с данными контроля показывает более выраженный положительный эффект у пациентов, получавших Милайф. Воздействие традиционно проводимой терапии была менее выражено.

15 У 15 больных при первичном обследовании были выявлены повышенные показатели содержания сахара в крови. При тщательном обследовании (гликемическая кривая с нагрузкой 75 г глюкозы, гликемические индексы) у 5 больных констатирован сахарный диабет II типа, у 10 пациентов – нарушение толерантности к глюкозе. Обнаружена статистически значимая депрессия этого показателя у группы больных, получавших Милайф, с $7,54 \pm 0,9$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,48$ ммоль/л по сравнению с контролем $6,76 \pm 0,7$ ммоль/л до $6,32 \pm 0,6$ ммоль/л.

20 Переносимость препарата у всех больных была хорошая. У 75% наблюдаемых отмечалось значительное уменьшение чувства голода и снижение аппетита. Процесс снижения массы тела протекал более комфортно. Потеря массы тела у мужчин составила $11,9 \pm 1$ кг, а у женщин $9,2 \pm 2,1$ кг.

2. Влияние Милайфа на динамику клинико-биологических показателей у больных в сочетании с патологией гепатобиллиарной системы.

30 Под наблюдением находились 18 больных с различной патологией желчевыделительной системы. У 50% больных были выявлены дискинетические функциональные расстройства – гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей.

- 17 -

50% больных имели более выраженную органическую патологию - у них диагностировалась рентгенологически подтвержденная желчекаменная болезнь. Все больные при поступлении отмечали тяжесть в правом подреберье, приступообразные боли при погрешностях в диете и после тяжелой физической нагрузки. У этих больных регистрировались также различные диспептические расстройства: горечь во рту, тошнота после употребления жирной пищи. Больные получали традиционный курс диетотерапии, направленный на снижение массы тела с применением желчегонных средств.

Милайф включался в курс проводимой терапии в течение 21 дня. Переносимость препарата у всех, без исключения, была хорошей. У 75% больных отмечено снижение аппетита.

Динамика биохимических показателей представлена в таблице 6.

Таблица 6

Динамика биохимических показателей у больных ожирением в сочетании с патологией гепатобилиарной системы

	Билирубин		ОХС	
	до	после	до	после
I	2	3	4	5
Наблюдаемые	27,8±3,1	20±4	8,5±0,7	5,9±0,4
Контроль	24,6±4,2	20,2±3,8	7,4±0,9	6,4±1,0

Таблица 6 (продолжение)

	ЛПВП		ТГ	
	до	после	до	после
I	6	7	8	9
Наблюдаемые	1,5±0,1	1,2±0,2	1,7±0,09	1,5±0,2
Контроль	1,24±0,1	1,26±0,2	1,54±0,1	1,54±0,3

- 18 -

Как видно из представленных данных, у больных данной группы патологии имели место отклонения, специфичные для всей группы тучных в целом. Повышение значений сывороточного билирубина, обусловленное желче-
5 застоным синдромом, имело более значимую тенденцию к снижению в группе больных, получавших испытуемый препарат. Наблюдалось также снижение аппетита, уменьшение чувства голода и более выраженная депрессия
10 липидных показателей (ОХС, ЛПВП, ТГ), что позволяет считать весьма целесообразным назначение препарата данной категории больных.

Таким образом, Милайф обладает способностью выраженной нормализации показателей холестерина и триглицеридов сыворотки крови у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, протекающими на фоне нарушений
15 липидного обмена, тем самым снижая риск развития ишемической болезни сердца.

Изучение адаптогенного действия Милайфа

20 Исследования проводили у 15 онкологических больных в возрасте от 31 до 65 лет с различной локализацией опухолей (рак шейки матки II и III стадии, рак почки III стадии, лимфогрануломатоз). Контролем служили
25 15 человек того же возраста и с теми же локализациями опухолей. Все больные получали облучение с разовой дозой 2-4 Гр, суммарной - 40-60 Гр. У всех больных, получавших Милайф, отмечалось уменьшение лейкопении по сравнению с контрольной группой (на 1600 ± 370 ,
30 $P < 0,05$). Даже когда исходный уровень лейкоцитов был низким ($1,7 \times 10^8$ - $1,9 \times 10^8$), удавалось за несколько дней (2-5) повысить его до $3,0 \times 10^8$ - $4,0 \times 10^8$ и даже иногда до $5,5 \times 10^8$. Повышения числа лейкоцитов удавалось добиться при использовании и других биостимуляторов, но действие Милайфа отличала большая ста-
35 бильность эффекта.

Повышение числа лейкоцитов было стабильным и часто наблюдалось на фоне продолжающегося облучения, что бывает крайне редко, особенно без переливания крови. У всех больных удавалось провести полный курс облучения без вынужденных из-за лейкопении перерывов и переливания крови.

Процентное содержание моноцитов было высоким, хотя и несколько ниже, чем в контроле: у 10 из 15 человек моноциты превышали норму лишь на 3-5%, тогда как у остальных и в контроле отмечался значительный моноцитоз (18-26%).

У всех больных отмечалось уменьшение слабости, улучшался аппетит, сон и настроение.

Таким образом, проведенные исследования говорят о том, что Милайф является адаптационным средством и защищает организм от действия такого повреждающего фактора, как повторное облучение.

Влияние Милайфа также изучено у больных со спонтанной лейкопенией (5 чел.) и лейкопенией вследствие радиотерапии (11 чел). Показатели лейкоцитов изучались у больных, получавших Милайф в течение 15, 30 и 60 дней (I этап), и во время повторного курса через 12 месяцев (II этап). Полученные результаты представлены в таблице 7.

25

Таблица 7

Влияние Милайфа на количество лейкоцитов в процессе длительного лечения больных лейкопенией

Больные	Колич. лейкоцитов до лечения	Продолжительность лечения, дни				
		I	II	III		
30		15	30	60		
		количество лейкоцитов после лечения				
		1	2	3	4	5
35	I Этап Общее колич. 16 чел.	3195± 166	3936± 167	4807± 183	4750± 164	

Таблица 7 (продолжение)

I	2	3	4	5
5 Лейкопения в результате R -терапии II чел.	3405± 168	4010± 172	4807± 173	4800± 165
10 Спонтанная лейкопения 5 чел.	2700± 151	3733± 154	3733± 196	4500± 161
10 II этап Лечение через 12 месяцев				
Общее количест- во 16 чел.	3310± 158	4060± 161	4803± 171	4750± 158
15 Лейкопения в результате R -терапии II чел.	3350± 157	4000± 160	4800± 171	4800± 157
20 Спонтанная лейкопения 5 чел.	2800± 160	4310± 165	4807± 172	4500± 160

Из данных таблицы 7 прослеживается четкая динамика увеличения числа лейкоцитов у больных лейкопенией различной этиологии.

25 Таким образом, адаптогенное действие Милайфа выражается в повышении неспецифической резистентности организма у больных лейкопенией различных этиологий.

- 2I -

Изучение влияния Милайфа на иммунные процессы

5 Исследовались дети в возрасте 3-5 лет, проживающие в экологически неблагоприятном районе, и в отношении которых был установлен синдром перекисидации. Всего обследовано 77 человек, из них - 56 составили основную группу (I), 2I - контрольную (II).

Дети основной группы получали ежедневно Милайф на протяжении 20-25 дней.

10 Контрольная группа получала стандартное лечение в стационаре.

15 Дети обеих групп были тщательно обследованы педиатром, отоларингологом, аллергологом, невропатологом, иммунологом, микробиологом и другими специалистами.

20 Из 56 детей основной группы 39 оказались сенсibilизированы к тканям внутренних органов, из них у 2I диагностирован хронический гастрит, у 18 - хронический колит с явлениями дисбактериоза, у 32 - хронический холецистит и холецистоангиохолит.

25 Наряду с общепринятыми исследованиями (общий анализ крови, мочи, кала, ЭКГ) выполнялись иммунохемилюминесцентные методы исследования крови и слюны на определение противоорганных и противобактериальных антител на "Бета-2-анализаторе", основанные на сверхслабом свечении биосред и клеток в видимой области спектра, обусловленном липидными структурами.

Изменения показателей аутоиммунизации в результате применения Милайфа представлены в таблице 8.

30

Таблица 8

Динамика показателей аутоиммунизации при приеме Милайфа

- 22 -

5	Вид органного антигена	Интенсивность образования аутоантител в усл. ед. хемиллюминесценции	
		I группа	
		до	после
	I	2	3
	Легкого	516,2±34,1	476,0±50,6
	Селезенки	1270,5±126,6	617,1±99,0
	Почки	715,5±40,0	512,8±52,8
10	Печени	1112,8±36,5	618,8±75,3
	Тонкого кишечника	910,8±78,4	572,8±60,4
	Желудка	818,3±35,4	490,0±28,8
15	Поджелудочной железы	701,4±16,8	518±50,5
	Сердца	516,8±40,2	503,8±60,4
	Толстого кишечника	854,6±25,3	454,7±36,8

Таблица 8
(продолжение)

20	Вид органного антигена	Интенсивность образования аутоантител в усл. ед. хемиллюминесценции		
		II группа		контроль-ная проба без антигена
		до	после	
25	I	4	5	6
	Легкого	496,8±26,1	401,2±38	403,7±30,8
	Селезенки	1121±39,7	991±79,2	403,7±30,8
	Почки	701,8±52,3	501,8±67,6	403,7±30,8

Таблица 8 (продолжение)

	I	4	5	6
	Печени	1122,9 \pm 40,1	884,1 \pm 36,2	403,7 \pm 30,8
5	Тонкого кишечника	924,8 \pm 76,8	612,1 \pm 39,9	403,7 \pm 30,8
	Желудка	886,4 \pm 32,8	727,3 \pm 31,4	403,7 \pm 30,8
	Поджелу- дочной железы	694,1 \pm 18,6	498,8 \pm 39,7	403,7 \pm 30,8
10	Сердца	598,7 \pm 40,2	412,1 \pm 26,3	403,7 \pm 30,8
	Толстого кишеч- ника	832,1 \pm 33,1	511,1 \pm 36,4	403,7 \pm 30,8

15 Из данных таблицы 8 видно, что у детей, как основной, так и контрольной групп, в крови скапливается значительное количество противоорганных антител и выявляется выраженная аутоиммунизация к тканям селезенки, печени, тонкого и толстого кишечника, желудка. Сопоставление результатов лечения основной и контрольной групп показало, что у детей контрольной группы 20 снижение интенсивности аутоиммунизации были менее выражены к органам пищеварения и достоверно снижалась к тканям селезенки, легкого и сердца.

25 Назначение Милайфа детям основной группы на протяжении 20-25 дней способствовало достоверному снижению циркулирующих в крови аутоиммунных антител к тканям селезенки, почки, печени, желудка и кишечника.

30 Следовательно, целесообразно назначать Милайф в случаях заболевания органов пищеварения, сопровождающихся аутоиммунным процессом и снижением защитных сил организма.

Изучено влияние Милайфа на микрофлору у детей этих же групп.

- 24 -

У 54,2% детей было выявлено нарушение одного или нескольких показателей, характеризующих кожную флору, у 38,2% - встречалось повышенное количество микроорганизмов на единицу кожной поверхности, у 36,8% детей обнаружены маннитразлагающие, а у 44,5% гемолитические бактерии, не свойственные здоровому организму ребенка.

Нарушения микрофлоры кишечника характеризовались существенным снижением высеваемости бифидобактерий, обнаружением кишечной палочки с ослабленной ферментативной активностью, эшерихий в лактозоотрицательной форме, а также изменением нормальных соотношений между различными представителями кишечной микрофлоры за счет появления большого количества кокковых форм золотистого стафилококка, стрептококка).

У 6,4% детей в посевах фекалий зарегистрированы грибы рода *Candida* в активном состоянии.

Поэтому необходимо было изучить возможность развития сенсibilизации или бактериального инфицирования детей патогенной аутофлорой и возможности лечения их Милайфом.

Сенсibilизация к бактериальным аллергенам изучалась методом иммунохемилюминесценции.

Определялось накопление в крови и слюне бактериальных антител по отношению к антигенам стрептококка, стафилококка, кишечной палочки, протей, энтерококка, синегнойной палочки.

Изучение бактериального инфицирования и бактериальной сенсibilизации позволили обнаружить иммунологические реакции по отношению к бактериальным антигенам. Наиболее часто, как у детей основной группы так и контрольной, отмечалась сенсibilизация к кишечной палочке, стафилококку и протей.

Оказалось, что перестройка микробного пейзажа у детей, как правило, сопровождалась интенсификацией

- 25 -

продукции антител по отношению к нескольким бактериям одновременно.

В таблице 9 приведены данные, полученные при изучении иммунных реакций по отношению к бактериальным антигенам у детей основной и контрольной групп.

Таблица 9

Динамика уровня сенсибилизации к бактериальным антигенам

IO	Вид бактериального антигена	Интенсивность хемиллюминесценции (усл. ед.)		
		проба без антигена	I группа	
			до лечения	после лечения
	I	2	3	4
15	Гемолитический стафилококк	165±41	567±75	263±41
	Гемолитический стрептококк	205±77	382±72	211±34
20	Кишечная палочка	204±46	701±80	405±48
	Протей	189±56	590±58	519±76
	Синегнойная палочка	178±45	443±48	297±68
	Энтерококк	211±64	372±52	228±39

25

Таблица 9 (продолжение)

30	Вид бактериального антигена	Интенсивность хемиллюминесценции (усл. ед.)	
		II группа	
		до лечения	после лечения
	I	5	6
	Гемолитический стафилококк	582±76	389±71

- 26 -

Таблица 9 (продолжение)

	I	5	6
	Гемолитический стрептококк	401±78	218±78
5	Кишечная палочка	688±81	512±73
	Протей	548±49	521±38
	Синегнойная палочка	463±44	366±48
10	Энтерококк	370±56	254±67

15 Из данных таблицы следует, что прием Милайфа у детей, отнесенных к основной группе, способствовал выраженному снижению концентрации антител к гемолитическому стафилококку, стрептококку, кишечной палочке, энтерококку, синегнойной палочке.

Следовательно, целесообразно назначать Милайф больным с явлениями дисбактериоза, развившегося на фоне угнетения защитных сил организма.

20 Таким образом, применение Милайфа у больных хроническими холецистоангиохолитами, гастритами, гастродуоденитами, колитами, часто с явлениями дисбактериоза, развившегося на фоне синдрома перекисидации способствовало уменьшению выраженности аутоиммунных реакций, в основном на антигены желудочно-кишечного

25 тракта и гипосенсибилизации к нескольким бактериальным аллергенам одновременно.

Практическая применимость

Штамм гриба *F. sambucinum* ВСБ-917 применяется для промышленного получения препарата Милайфа.

30 Заявляемый препарат найдет применение в здравоохранении и может использоваться как:

- 27 -

- дополнительное средство терапии при нарушениях обмена липидов, холестерина и глюкозы (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, заболевания печени, ожирение, диабет II типа), особенно в геронтологии;
- 5 - профилактическое средство соматических заболеваний и осложнений, развивающихся на фоне лучевой терапии у онкологических больных;
- вспомогательное средство для проведения общеукрепляющей и дезинтоксикационной терапии;
- 10 - профилактическое средство соматических заболеваний у лиц, живущих и работающих в экологически осложненных условиях и в зонах повышенной радиации;
- средство лечения дисбактериозов;
- средство при авитаминозах;
- 15 - средство для коррекции микроэлементов.

Учитывая аутоиммунную активность, применение препарата возможно при трансплантации органов и тканей.

Описание способа получения препарата Милайф

20 Процесс получения препарата включает следующие стадии:

- подготовка и стерилизация жидкой питательной среды;
- приготовление посевного мицелия гриба;
- выращивание мицелия в рабочих ферментационных
- 25 аппаратах;
- сгущение, выделение, сушка и расфасовка препарата.

В качестве источника углерода для роста мицелия могут использоваться: свеклосахарная и тростниковая

30 мелассы, сахар-сырец, сахароза, глюкоза, технологические отходы спиртового и коньячного производства (спиртовая и коньячная барды), молочная сыворотка, соки корнеплодов и зеленой массы. В качестве источников азота, калия и фосфора используются азотнокислый аммоний и кислый фосфорно-кислый калий.

35

- 28 -

5 Стерилизация питательной среды проводится с помощью установки непрерывной стерилизации при температуре $125 \pm 2^\circ\text{C}$, время пребывания в зоне стерилизации 3 минуты. Посевной мицелий для рабочего ферментационного аппарата выращивается сначала в пробирках на твердой питательной среде, затем в колбах на качалке в жидкой питательной среде и далее в инокуляторе при следующем технологическом режиме:

10 - температура - $25 \pm 2^\circ\text{C}$,
 - pH - 5,5-6,2,
 - аэрация - $1 \text{ м}^3/\text{м}^3/\text{мин}$.

15 Посевной материал считается готовым, когда концентрация сухих веществ мицелия в культуральной среде достигает 9-12 г/л. 5-10 объемных процентов такой среды служат посевным материалом, который с соблюдением правил асептики переносится в рабочий ферментационный аппарат.

20 Культивирование мицелия в рабочем аппарате осуществляется при тех же режимах, что и в инокуляторе на питательной среде того же состава. Возможно осуществление периодического отъемно-доливного и непрерывного процесса культивирования.

 Следующей стадией технологического процесса является:

25 - сгущение культуральной среды с помощью вакуумных фильтрующих аппаратов. Далее осуществляется обезвоживание продукта с помощью инфракрасных сушильных аппаратов в шающем (до $+50^\circ\text{C}$) температурном режиме, при котором сохраняется биологическая активность компонентов.

30 Продолжительность сушки составляет 15-20 минут. Далее препарат гранулируется, таблетруется, расфасовывается и упаковывается.

35 Срок хранения полученного таким образом препарата без потери активности составляет 24 месяца в усло-

- 29 -

виях комнатной температуры 17-25°C.

Примеры, иллюстрирующие заявленный состав препарата Милайфа.

ПРИМЕР 1.

5 Мицелий гриба выращивали в условиях отъемно-доливного культивирования в ферментационном аппарате объемом 200 л, с использованием следующей питательной среды, мас. %:

	Свекловичная меласса - 4 (2 по редуцирующим веществам),	
10	Аммоний азотнокислый - 0,3,	
	Калий кислый фосфо-	
	но-кислый - 0,2,	
	Вода до - 100,	
	pH - 5,5-5,8.	

15 Посевной материал вносили в количестве 5 объемных процентов, температура культивирования 24±1°C, продолжительность одного цикла культивирования - 14 часов. Содержание АСВ составило 20 г в 1 л среды. Продуктивность процесса - 1,4 кг/м³/час.

20 Полученный таким образом препарат имел следующий состав, мас. %:

	Общий белок (N x 6,25)	60,
	Углеводы	13,
	Липиды	8,
25	Нуклеиновые кислоты	3,
	Минеральные вещества	8,
	Витамины	2,6,
	Вода	5,4.

ПРИМЕР 2.

30 Мицелий выращивали в условиях отъемно-доливного культивирования в ферментационных аппаратах объемом 30 л на питательной среде следующего состава, мас. %:

	Сахар-сырец	2,
--	-------------	----

- 30 -

	Аммоний азотнокислый	0,3,
	Калий кислый фосфорно-	
	кислый	0,2,
	Кукурузный экстракт	0,05,
5	Вода до	100,
	pH	5,7-6,0.

Посевной материал вносили в количестве 8 объемных процентов, температура культивирования - $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Продолжительность одного цикла - 13 часов. Далее осуществляли слив культуральной среды в объеме 92%, вносили новую питательную среду и продолжали культивирование, через 13 час. операцию повторяли. Концентрация АСВ составила 20,1 г в л.

10 Продуктивность процесса - 1,5 кг/м³/час.
15 Полученный таким образом препарат имел следующий состав, мас. %:

	Общий белок (N x 6,25)	63,
	Углеводы	10,
	Липиды	4,
20	Нуклеиновые кислоты	6,
	Минеральные вещества	6,
	Витамины	3,1,
	Вода	7,9.

ПРИМЕР 3.

25 Выращивание мицелия проводили также, как указано в примере 2, за исключением того, что посевной материал вносили в количестве 10 объемных процентов. Температура культивирования $26 \pm 1^\circ\text{C}$, pH среды 6,0-6,2.

30 В этом случае продолжительность культивирования составила 12,5 часа, накопление АСВ - 20,2 в л.

Продуктивность процесса 1,6 кг/м³/час.

Препарат имел следующий состав, мас. %:

	Общий белок (N x 6,25)	61,5,
	Углеводы	11,5,

- 3I -

	Липиды	6,
	Нуклеиновые кислоты	4,5,
	Минеральные вещества	7,
	Витамины	2,8,
5	Вода	6,7.

- 32 -

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение штамма гриба *Fusarium sambucinum* Fuckel var. *ossicolum* (Berk. et Curt.) Bulai ВСБ-9Г7 (Всесоюзная коллекция промышленных микроорганизмов института ВНИИгенетика, коллекционный номер ВКПМ F-169) в качестве продуцента физиологически активных веществ профилактического и лечебного назначения.

2. Препарат для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, обладающий адаптогенным и иммуномодулирующим действием, отличающийся тем, что он получен в результате обезвоживания культуральной среды, образующейся в процессе жидкофазного глубинного культивирования монокультуры гриба *F. sambucinum*, имеет следующий состав, мас. %:

	Общий белок (N x 6,25)	от 60 до 63,
	Углеводы	от 10 до 13,
	Липиды	от 4 до 8,
	Нуклеиновые кислоты	от 3 до 6,
20	Минеральные вещества	от 6 до 8,
	Витамины	от 2,6 до 3,1,
	Вода	остальное,

и обладает способностью нормализации показателей холестерина и триглицеридов в сыворотке крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, протекающими на фоне нарушений липидного обмена, снижает риск развития ишемической болезни сердца, повышает неспецифическую резистентность организма и является адаптационным средством защиты от повторного облучения, способствует увеличению числа лейкоцитов при лейкопениях, уменьшает выраженность аутоиммунных процессов, в основном, на антигены желудочно-кишечного тракта и является гипосенсибилизирующим средством.

- 33 -

вом к бактериальным аллергенам.

3. Препарат по п. 2, отличающийся тем, что он производится в виде таблеток, гранул, порошка.

5 4. Препарат по п. 2, отличающийся тем, что носителем препарата могут быть различные продукты питания.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU94/00260

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 35/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC-6: A61K 35/70, 35/84

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR, A1, 2384501 (GLAXO LABORATORIES LIMITED) 20 October 1978 (20.10.78), formula	1,2,3,4
A	EP, A1, 0413053 NIPPON HYPOX LABORATORIES INCORPORATED INCORPORATED), 20 February 1991 (20.02.91), abstract	1;2;3,4
A	WO, A1, 87/02249 (RAGLAND, WILLIAM, L.), 23 April 1987 (23.04.87), abstract	1,2,3,4
A	GB, A, 2010848 (SCIENCE UNION ET CIE et al.), 4 July 1979 (4.07.79), abstract	1,2,3,4
A,P	EP, A1, 0610499 (IL YANG PHARM.IND.CO.), LTD.), 17 August 1994 (17.08.94), abstract	1,2,3,4
	----- -----	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 4 April 1995 (04.04.95)	Date of mailing of the international search report 11 April 1995 (11.04.95)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 94/00260

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: А61К 35/70 Согласно Международной патентной классификации (МКИ-6)</p>		
<p>В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:</p>		
<p>Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы) МКИ-6: А61К 35/66,35/70,35/84</p>		
<p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:</p>		
<p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (названия базы и, если возможно, поисковые термины):</p>		
<p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ</p>		
Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
A	FR. A1, 2384501 (GLAXO LABORATORIES LIMITED), 20 октября 1978 (20.10.78). Формула	1,2, 3,4
A	EP. A1, 0413053 (NIPPON HYPOX LABORATORIES INCORPORATED), 20 февраля 1991 (20.02.91), реферат	1,2, 3,4
A	WO. A1, 87/02249 (RAGLAND, WILLIAM.L.), 23 апреля 1987 (23.04.87), реферат	1,2, 3,4
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>		
<p>* Особые категории ссылочных документов: "А" - документ, определяющий общий уровень техники. "Е" - более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее. "О" - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д. "Р" - документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета. "Т" - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения. "Х" - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень. "У" - документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории. "&" - документ, являющийся патентом-аналогом.</p>		
<p>Дата действительного завершения международного поиска 4 апреля 1995 (04.04.95)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 11 апреля 1995 (11.04.95)</p>
<p>Наименование и адрес Международного поискового органа: Всероссийский научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121858, Москва, Бережковская наб. 30-1 факс (095)243-33-37, телетайп 114818 ПОДАЧА</p>		<p>Уполномоченное лицо: Г.Белянская тел. (095)240-58-88</p>

С. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
A	GB, A, 2010848 (SCIENCE UNION ET CIE и др.), 4 июля 1979 (04.07.79), реферат	1,2, 3,4
A.P	EP, A1, 0610499 (IL YANG PHARM.IND.CO., LTD.), 17 августа 1994 (17.08.94), реферат	1,2, 3,4