

ВОЗМОЖНОСТИ АК НОВОМИН В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**ЛАУРЕАТ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПРЕМИИ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ,
ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР**

**СУКОЛИНСКИЙ
ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ**



ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ

Известно множество окислительно-восстановительных реакций, в ходе которых образуются различные виды свободных радикалов.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ :

- **НАЛИЧИЕ НЕСПАРЕННОГО ЭЛЕКТРОНА НА ВНЕШНЕМ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ УРОВНЕ;**
- **СОБСТВЕННЫЙ МАГНИТНЫЙ МОМЕНТ;**
- **ВЫСОКАЯ ХИМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И МАЛОЕ ВРЕМЯ ЖИЗНИ;**
- **СПОСОБНОСТЬ ИНИЦИИРОВАТЬ ЦЕПНЫЕ РЕАКЦИИ ОКИСЛЕНИЯ;**

Наиболее вероятно появление свободных радикалов в организме при последовательном присоединении электронов к кислороду и во время свободно-радикального перекисного окисления липидов.

ЗНАЧЕНИЕ СВОБОДНО - РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

В НОРМЕ:
НЕОБХОДИМОЕ ЗВЕНО
МЕТАБОЛИЗМА,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ
НОРМАЛЬНУЮ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

ПРИ ПАТОЛОГИИ:
УНИВЕРСАЛЬНАЯ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ОСНОВА
ПАТОГЕНЕЗА РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

- МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН;
- ЗАЩИТНЫЕ ФУНКЦИИ, ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, МИКРОБОЦИДНОЕ ДЕЙСТВИЕ;
- ОБМЕН ВЕЩЕСТВ, АККУМУЛЯЦИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭНЕРГИИ;
- ВЛИЯНИЕ НА ИММУНИТЕТ, ПЕРЕДАЧУ ИНФОРМАЦИИ

- НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ, СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ БИОМЕМБРАН;
- ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ, НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И Т.Д.;
- НАРУШЕНИЕ БИОЭНЕРГЕТИКИ, РЕГУЛЯТОРНЫХ И ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ;
- ОБЩЕТОКСИЧЕСКОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ

Избыток свободных радикалов и перекисных продуктов вызывает структурные и функциональные повреждения биологических мембран.

РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНО - РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Скорость СРО и содержание свободных радикалов в организме в норме поддерживается на определенном уровне сложной, многоступенчатой системой регуляции. В ней можно условно выделить специфические и неспецифические факторы, значение и вклад которых меняется на различных стадиях окисления.

При многих заболеваниях при действии негативных факторов среды - создаются благоприятные условия для нарушения свободно-радикального окисления.



Все вышесказанное позволяет считать свободно-радикальное окисление необходимым звеном метаболизма, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность, нарушение которого лежит в основе развития многих заболеваний.

Что такое свободные радикалы?

1. Свободные радикалы - это молекулы с неспаренным электроном. Они весьма нестабильны и очень легко вступают в химические реакции.
2. Такая нестабильная частица, сталкиваясь с другими молекулами, "крадет" у них электрон, что существенно изменяет структуру этих молекул.
3. Эти молекулы, в свою очередь, становятся свободными радикалами, и процесс развивается как цепная реакция. **Эта цепная реакция может повредить миллионы молекул за доли секунды,** пагубно отражаясь на структуре жизненно важных клеток в нашем организме.

Обычно здоровый организм сам справляется со свободными радикалами, возникающими в процессе естественного метаболизма клеток. Однако, неблагоприятные внешние факторы приводят к ситуации, когда защитные силы организма уже не в состоянии нейтрализовать избыток агрессивных частиц, причем риск многократно повышается при физических и эмоциональных нагрузках.

В процессе эволюции природа создала защиту против разрушительного действия свободных радикалов.

Эти вещества - **АНТИОКСИДАНТЫ**

АНТИОКСИДАНТЫ - большая группа биологически активных соединений, широко распространенных в природе. Спектр биологического действия антиоксидантов весьма разнообразен и обусловлен, в основном, их защитными функциями, выраженными в способности нейтрализовать негативное действие свободных радикалов.

Согласно современным представлениям клеточная регуляция перекисного окисления липидов и биологическая защита от негативных последствий свободнорадикального окисления осуществляется биоантиоксидантами и специализированными защитными антиоксидантными ферментными системами.

Хорошо известно, что на протяжении многих лет основными методами лечения злокачественных опухолей остаются:

- **Хирургический метод**
- **Лучевая терапия**
- **Химиотерапия**

Остальные методы (гормонотерапия, иммунотерапия, гипертермия и др.) являются вспомогательными.

Несмотря на свою многолетнюю хирургическую деятельность, я убежден в том, что все, так называемые, **радикальные операции по поводу злокачественных опухолей** необходимо рассматривать как **циторедуктивное лечение** (удаление большей части опухолевых клеток), **требующее обязательной адьювантной (дополнительной) противоопухолевой терапии эффективными нетоксичными противоопухолевыми препаратами** с целью девитализации (уничтожения) диссеминированных в организме злокачественных клеток, являющихся потенциальными источниками развития метастазов рака в ближайшие годы после операции.

Лучевой и химиотерапевтический методы лечения злокачественных новообразований, в принципе, способны обеспечить полную деструкцию любой опухоли. Но, перед онкологами в реальных условиях стоит задача не просто уничтожить опухоль, а сделать это таким образом, чтобы здоровые ткани не подвергались необратимому поражению, чтобы лечение не угрожало жизни больных.

Таким образом, проблема избирательности противоопухолевого воздействия – это, в сущности, центральная проблема лечения злокачественных новообразований.

Исходя из этого, на сегодняшний день необходимо констатировать следующее:

1. Хирургический метод, как основной метод противоопухолевого лечения большинства злокачественных опухолей, исчерпал свои возможности.

Дальнейшее увеличение объема операций, в том числе выполнение всем больным расширенных лимфаденэктомий, не в состоянии удалить из организма диссеминированные гематогенным путем злокачественные клетки. Хирургическое лечение необходимо продолжать адьювантной противоопухолевой терапией, по крайней мере, в течение ближайших 2 – 5 лет после операции.

2. Дальнейшее повышение эффективности лучевой и химиотерапии ограничено их низким терапевтическим индексом, который определяется высокой токсичностью химиолучевых воздействий для нормальных тканей.

Поэтому разработка и клиническое применение препаратов, повышающих резистентность организма к повреждающему действию лучевой терапии и цитостатиков без снижения их противоопухолевого действия, является актуальной проблемой современной онкологии.

К 1985 году (время начала наших исследований с антиоксидантами) уже имелось достаточно данных, убедительно показывающих, что общим свойством лучевой и химиотерапии является инициация процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов с последующим повреждением клеточных мембран и ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты).

Реализация указанных эффектов в нормальных тканях приводит к клинически проявляющимся симптомам токсического действия ионизирующего излучения и цитостатиков в организме больных.

Исходя из изложенного, было очевидно, что применение нетоксичного препарата, обладающего выраженным антиоксидантным действием, будет способствовать нейтрализации инициированных химиолучевым воздействием на организм свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, снижать вероятность повреждения клеточных мембран и ДНК нормальных тканей, то есть препятствовать развитию химиолучевых осложнений.

Кроме того, необходимо знать, что лучевая и химиотерапия в онкологии проводятся у больных, в организме которых перекисное окисление липидов уже инициировано самой опухолью.

Причиной такого явления следует считать развивающееся в организме опухоленосителя состояние « гипогликемического давления » опухоли на метаболизм нормальных тканей : в связи с хроническим дефицитом у опухоленосителей основного энергетического субстрата – глюкозы , отмечается усиление использования других энергетических субстратов, в первую очередь жирных кислот.

Это обстоятельство и развивающаяся при раке тканевая гипоксия лежат в основе стимуляции процессов перекисного окисления липидов в организме.

В связи с изложенным, применение антиоксидантов в онкологии может быть показано еще и как средство метаболической реабилитации больных, повышения противоопухолевой резистентности организма и его сопротивляемости к экстремальным лечебным воздействиям.

Схема развития хронического пероксидного стресса



Учитывая, что
процессы свободнорадикального
окисления осуществляются и в
водной и в липидной фазе,
для эффективной антиоксидантной
защиты организма
необходимо одновременно
использовать водо- и
жирорастворимые
биоантиоксиданты,
то есть применять их в
комплексе.

В результате проведенных экспериментальных (более 2000 животных) и клинических исследований (более 2000 больных раком) был разработан, апробирован в клинике, разрешен к применению Фармкомитетом МЗ СССР (1990 г.) и Республики Беларусь антиоксидантный комплекс (в дальнейшем – «АК») и лекарственный препарат «Резистон» (Регистрац. № Р.02/07/998 Фармкомитета МЗ Республики Беларусь).

**В сотрудничестве с корпорацией
«Сибирское здоровье» (г.Новосибирск)
в течение 2004 - 05 гг.
был разработан и зарегистрирован
в Российской Федерации
(Рег. № 77.99.23.3.У.10125.9.05 от 06.09.2005)**

АК «НОВОМИН»

**10 капсул которого
по биологической эффективности
соответствуют 1 лечебной дозе
антиоксидантного комплекса АК.**



**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
экспериментальных и клинических
исследований
(1985 – 2007 гг.)**

Стабильным показателем интенсивности процессов перекисного окисления липидов является малоновый диальдегид (МДА).

Этот тест мы использовали в качестве основного контроля во многих исследованиях.

Содержание малонового диальдегида (нМ/мг) в печени здоровых крыс и в саркоме 45 через 24 часа после введения витаминов С, Е, А

Печень здоровых крыс						Саркома 45	
Контроль	+ С	+ Е	+ А	+ С, Е	+ С, Е, А	Контроль	+ С, Е, А
14.9 ±0.5	15.2 ±0.5	14.0 ±0.5	13.5 ±0.5	13.1 ±0.9	11.8 * ±0.6 <	9.5 ±0.4	13.5 * ±0.6 >

Основным естественным антиоксидантом неферментативной природы в организме является **витамин Е (токоферол)**. Однако, взаимодействуя со свободными радикалами, токоферол, нейтрализуя последние, сам образует радикал. Следовательно, **при введении больших доз витамина Е будет образовываться большое количество радикалов витамина Е, что в итоге значительно снижает его антиоксидантные свойства.** Поэтому витамин Е в качестве радиозащитного средства не применяется в клинике. **Витамин С нейтрализует свободные радикалы токоферола и переводит витамин Е в восстановленную форму (рабочее состояние).** **Следовательно, для того, чтобы сохранить резервы витамина Е, необходимо одновременно с ним вводить витамин С.**

Как известно, **ВИТАМИН С** в организме активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях. При этом, отдавая 2 молекулы водорода с образованием дегидроаскорбиновой кислоты, **ВИТАМИН С проявляет антиоксидантные свойства.**

Однако, промежуточным продуктом этой реакции является образование монодегидроаскорбиновой кислоты, проявляющей свойства свободного радикала. Следовательно, в этой ситуации **ВИТАМИН С – прооксидант (свободный радикал).**

Кроме того, витамин С проявляет прооксидантные свойства благодаря его способности поддерживать железо в двухвалентном состоянии. При этом последнее, реагируя с перекисями липидов, приводит к образованию свободных гидроксильных и других активных радикалов кислорода. Следовательно, **введение больших доз витамина С будет стимулировать свободнорадикальное окисление в тканях.**

Необходимо знать, что свободные радикалы, которые образует витамин С, нейтрализуются витамином Е.

Следовательно, для сохранения антиоксидантных свойств и нейтрализации собственных свободных радикалов витамин С и Е должны применяться совместно.

Одним из важных свойств **витамина А** (ретинола) является его участие в синтезе убихинона, который способен "гасить" свободные радикалы (антиоксидантное действие).

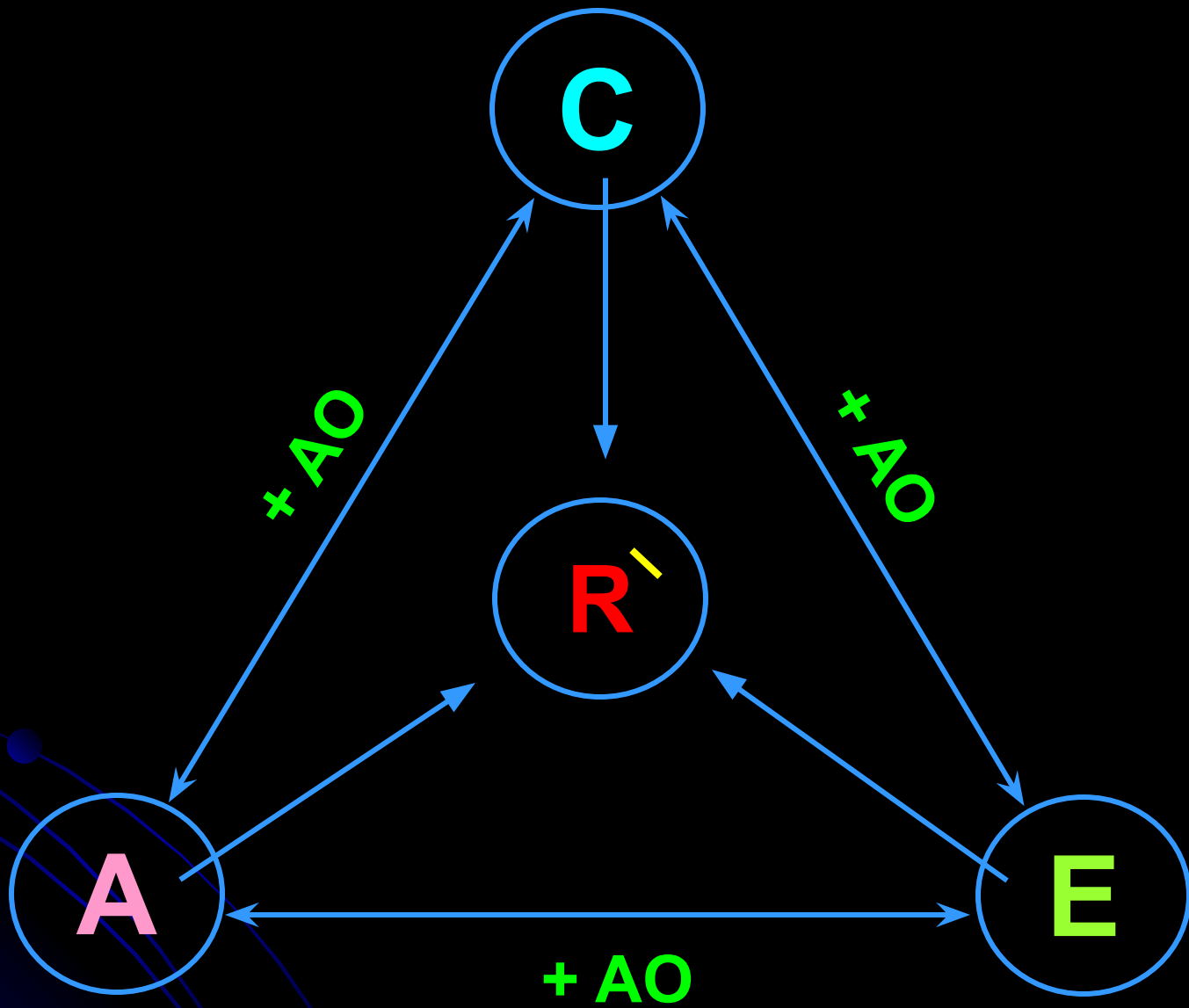
Однако в молекуле витамина А имеются нестабильные двойные связи, при окислении которых образуются свободные радикалы. Следовательно, при введении в организм больших доз витамина А будут проявляться его прооксидантные свойства.

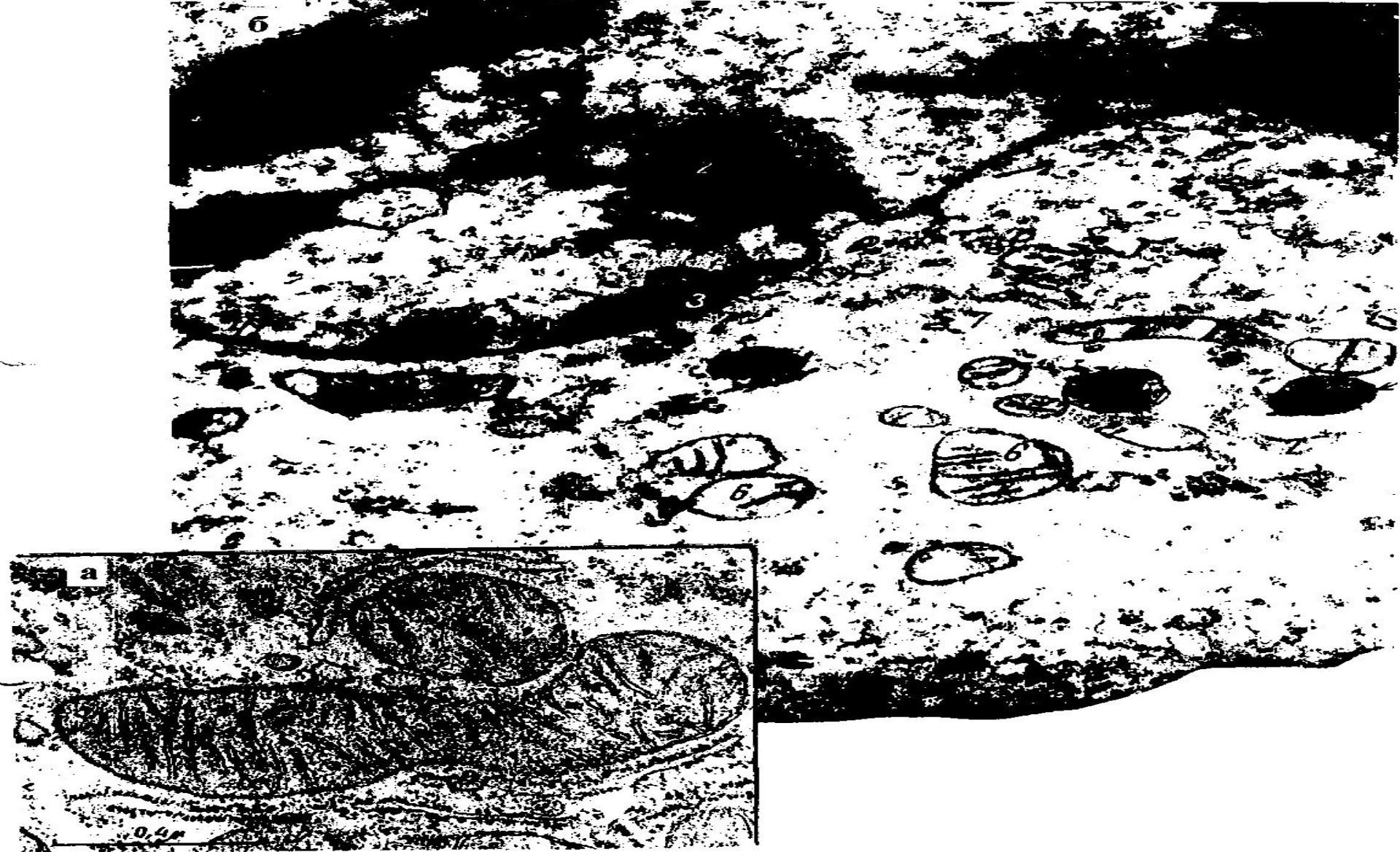
Необходимо знать, что витамин Е защищает двойные связи в молекуле витамина А от окисления, следовательно, препятствует проявлению прооксидантных свойств витамина А.

В свою очередь, витамин А многократно усиливает антиоксидантное действие витамина Е (**до 60 раз!**) и угнетает аскорбатстимулируемое (стимулированное витамином С) перекисное окисление липидов.

**Исходя из описанных свойств
витаминов становится очевидным, что
для усиления антиоксидантного
(защитного) эффекта и одновременной
нейтрализации их нежелательного (при
изолированном применении витаминов)
прооксидантного (повреждающего)
действия**

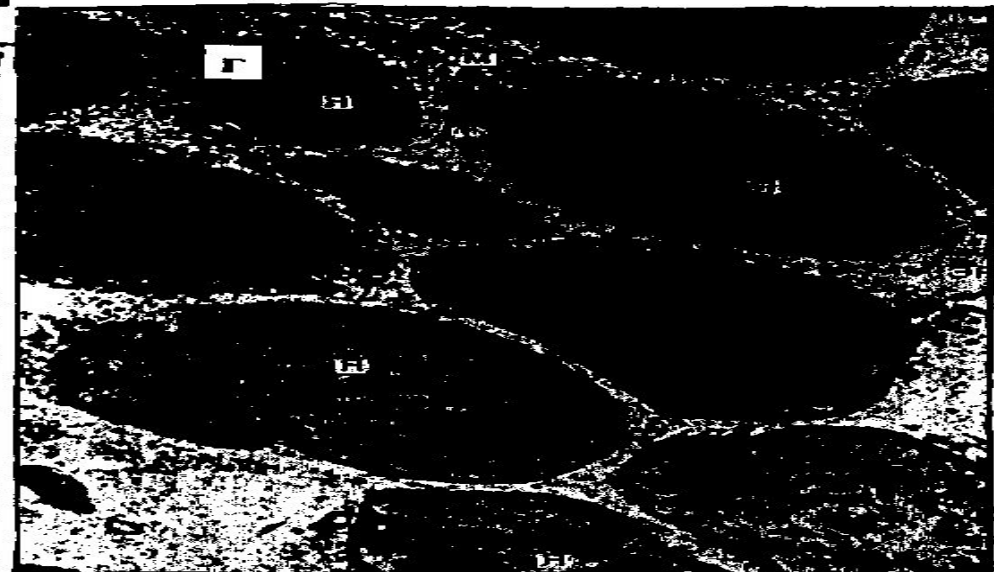
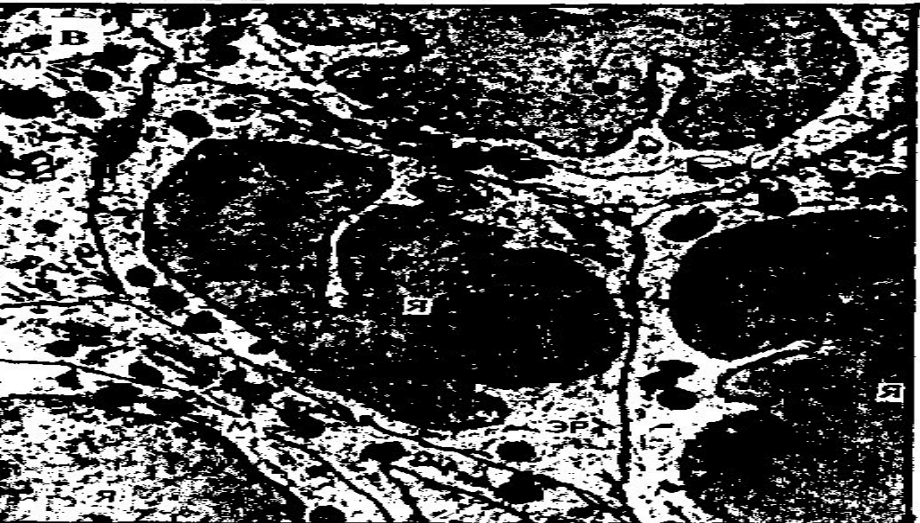
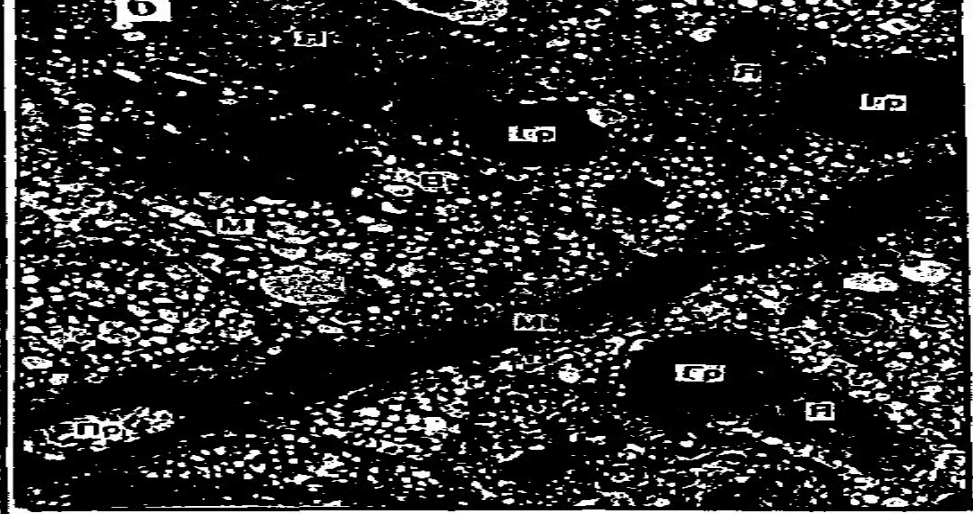
**необходимо витамины С, Е, А
применять только в комплексе в
определенном соотношении доз !**





Митохондрии нормальных и раковых клеток.

- а/ Митохондрии гепатоцита крысы (крупные, содержат много крист).
- б/ Митохондрии клетки асцитной карциномы Эрлиха (мелкие, обеднены кристами). Обозначения: 2,3 - ядерный хроматин, 6 - митохондрии.



Ультраструктура нормальных и злокачественных клеток человека (митохондрии - М).

а/ обкладочная клетка желудка (видны многочисленные М).

б/ аденокарцинома желудка (единичные М).

в/ клетки трабекулярного рака молочной железы (единичные М).

г/ бронхогенный рак лёгкого (М мелкие, в расположенных ниже клетках не



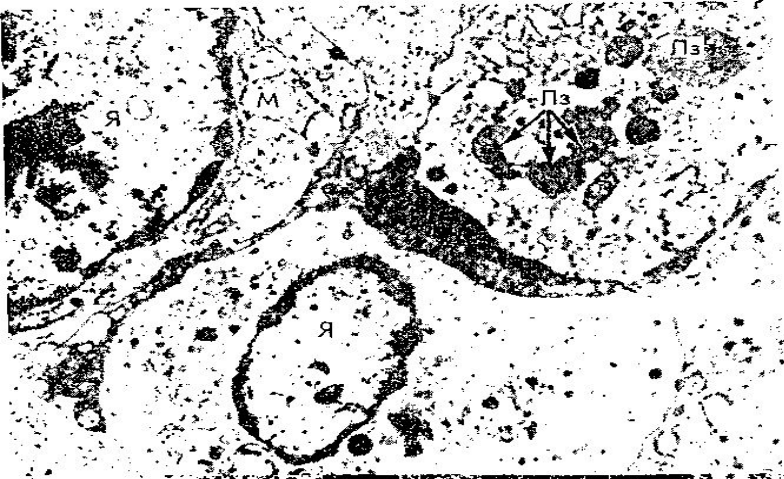
Рис. А



Рис. В

Рис. А. Нарушение ультраструктуры митохондрий в клетках саркомы (М–митохондрии) М содержат бесструктурный материал, их кристы разрушены.

Рис. В. Ультраструктурный атипизм опухолевой клетки. Аномальная М



Недифференцированный рак желудка.

Атипичные опухолевые клетки содержат много лизосом (Лз) и единичные М

(Из кн.: В. Серов, В.Пауков// Ультраструктурная патология клетки. М., Медицина. – 1975)



Ультраструктура клеток асцитной карциномы Эрлиха: крупные лизосомы (1), дефектные митохондрии (3)

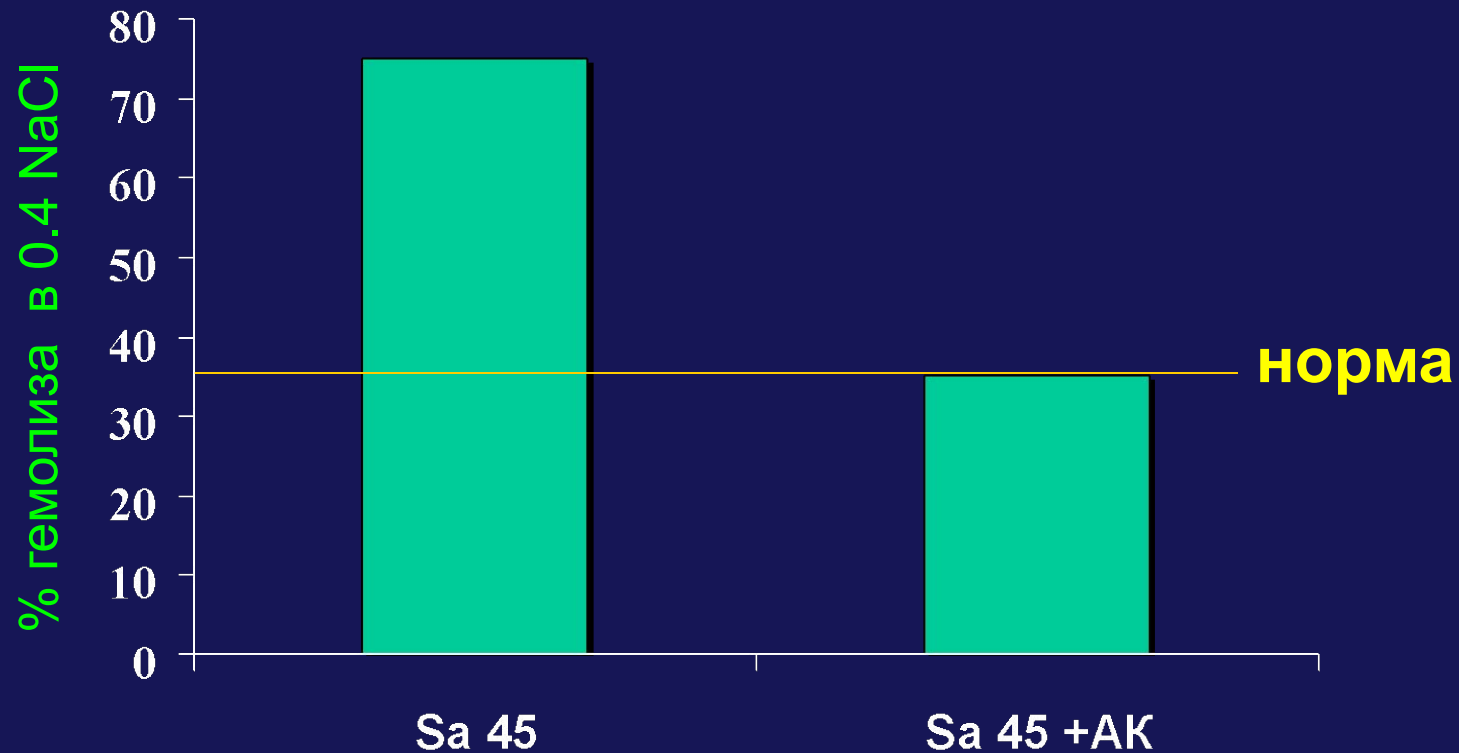
(из кн.: В.М. Митюшин // Ультраструктура раковой клетки. – М., Наука. – 1964).



**Влияние АК НовоМин на некоторые показатели метаболизма
(беспородные крысы, n=250)**

Показатели	Норма	После введения	витаминов	С, Е, А
		1 час	4 часа	24 часа
Малоновый диальдегид (нМ/г, печень)	11,0±0,37	10,1±0,9	8,9±0,5 *	8,5±0,7 *
Убихинон (мг/г белка, печень)	104,8±4,3	—	94,4±1,8 *	123,9±7,5 *
Глутатион (мкМ/л, эритроциты)	0,76±0,04	1,25±0,16 *	0,93±0,11	0,87±0,66
Глутатион-редуктаза (мМ/лчас/г, Нв, эритроц.)	1,9±0,07	3,47±0,4 *	3,30±0,27 *	3,52±0,23 *
Скорость фосфорилирующего окисления (нМ 0/1мин/мг белка, митохондрии печени)	38,3±2,4	38,8±4,3	36,0±3,8	49,9±4,4 *

Осмотическая резистентность эритроцитов крыс с саркомой 45 при введении АК



Существовало мнение, что опухоль является «ловушкой» витаминов.

Поэтому применять витамины в больших дозах нельзя.

Это может стимулировать рост опухолей.

Эффективность использования витаминов Е (убихинон / вит.Е) и С (содержание дикетогулоновой кислоты) в печени и в опухоли крыс с саркомой 45 при введении АК

Показатели	Печень	Опухоль	+ АК	
			Печень	Опухоль
<u>Убихинон</u> Витамин Е	19.4	2.4	43.8	2.1
Дикетогулоновая кислота, мкг/г	52.9±4.2	37.6±2.7	126.3±8.9 *	0 *

Включение 3H-тимидина ($\text{dpm}/1 \times 10^6$ клеток) в ДНК аденокарциномы у больных раком желудка при применении АК

$\text{dpm}/1 \times 10^6$ клеток



Включение ³ H-тимидина (dpm/1 млн.клеток) в ДНК аденокарциномы желудка в динамике лечения комплексом АК

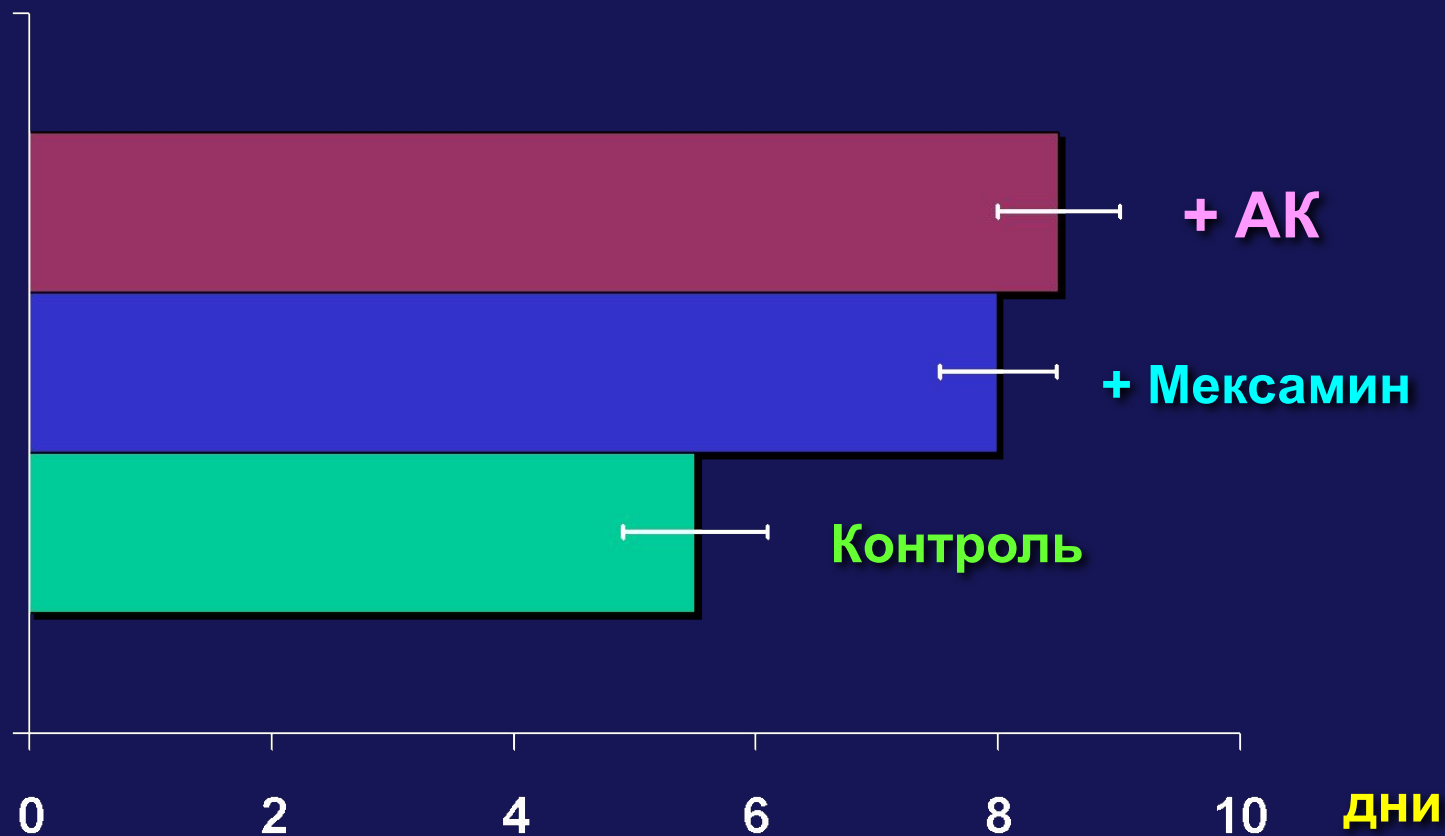
№	Исход- ные	+ АК	□ в п раз	№	Исход- ные	+ АК	□ в п раз
1	54,9	2,2	- 24,95	7	7,5	4,6	- 1,63
2	28,6	1,2	- 23,83	8	49,7	37,4	- 1,33
3	49,0	10,5	- 4,67	9	39,8	32,5	- 1,22
4	43,0	11,8	- 3,64	10	30,0	27,8	- 1,08
5	86,7	27,0	- 3,21	11	64,9	59,7	- 1,08
6	15,0	8,0	- 1,87	12	32,0	32,0	0

Включение ³H-тимидина (dpm/1 млн.клеток) в ДНК аденокарциномы желудка в динамике лечения 5-фторурацилом

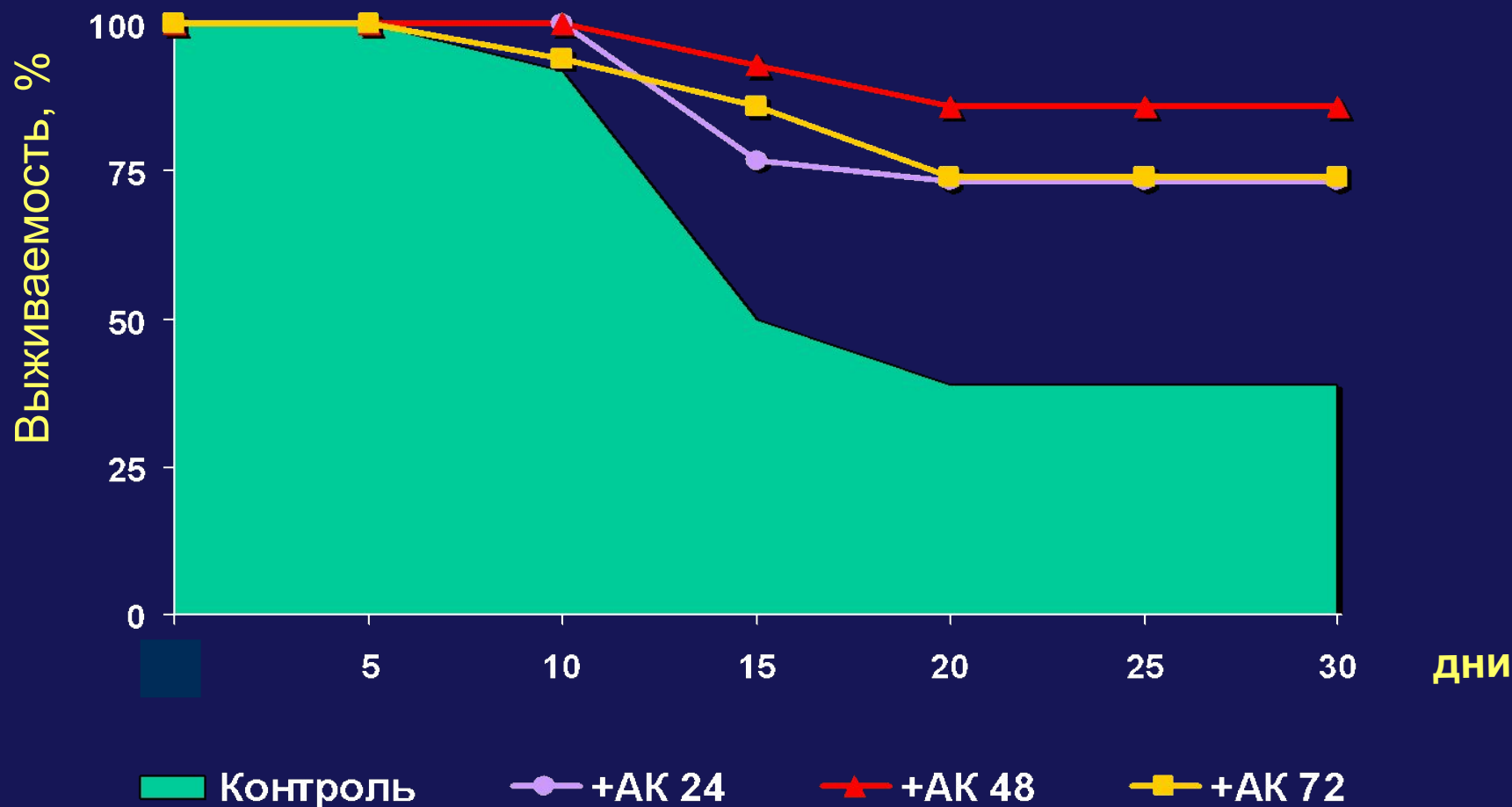
№	Исход-ные	+ 5-Fu	□ в п раз
1	31,3	5,4	- 5,79
2	33,6	5,9	- 5,69
3	46,3	17	- 2,72
4	10,4	6,6	- 1,58

№	Исход-ные	+ 5-Fu	□ в п раз
5	3,8	10	+ 2,63
6	13,6	26	+ 1,91
7	5,8	9,9	+ 1,71
8	6,6	10,3	+ 1,56
9	7,0	9,2	+ 1,31
10	10,4	13,2	+ 1,27

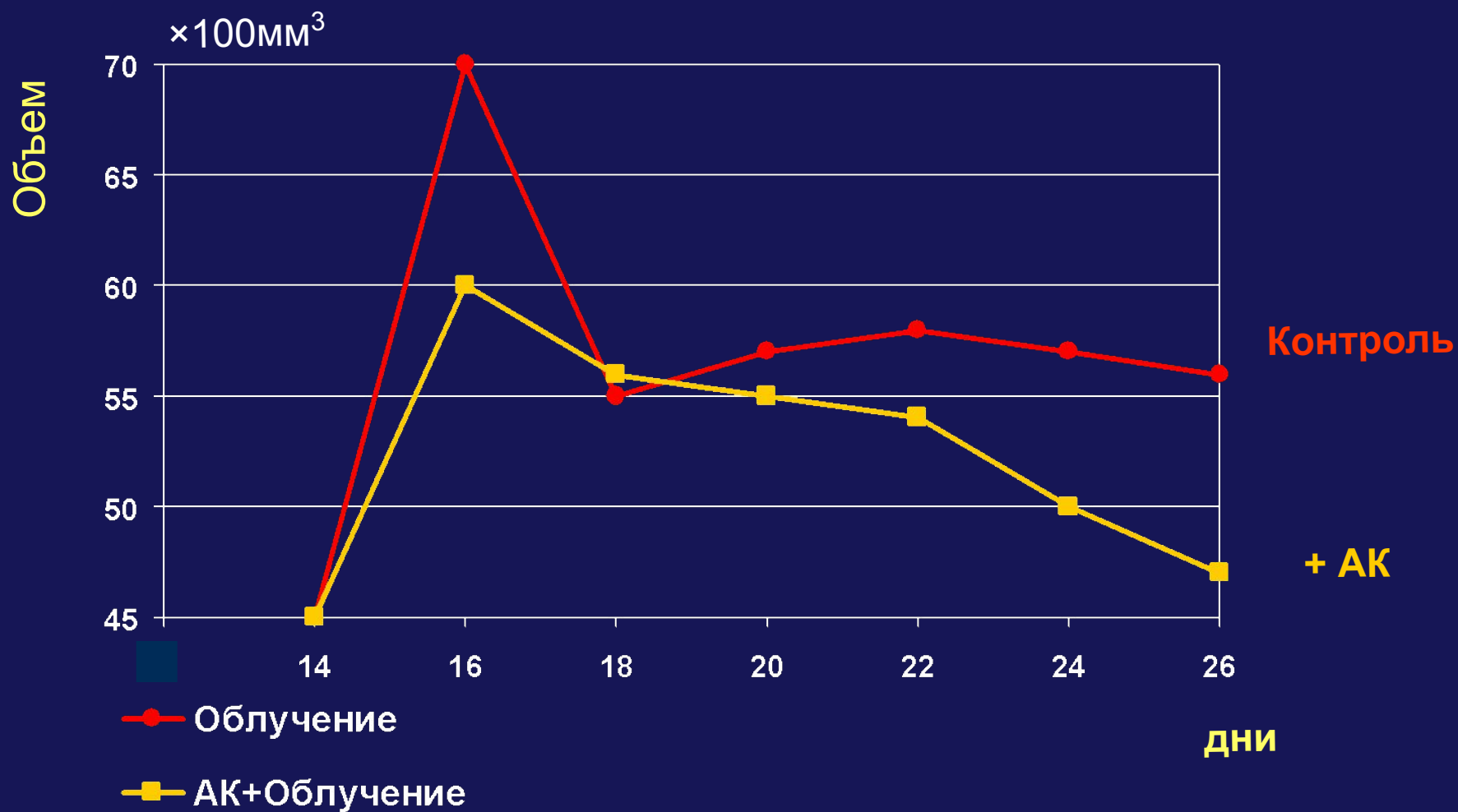
Средняя продолжительность жизни крыс после тотального облучения (11,4 Грея) и применения радиопротекторов (Мексамин и АК) (n=180)



30-дневная выживаемость крыс после тотального облучения в дозе 8,3 Грея и применения АК за 24, 48 и 72 часа до облучения (n=110)



Изменение объема Sa 45 после её локального облучения (20 Грей)



Изменение объёма карциносаркомы Уокер, облученной в дозе 20 Гр с последующей трансплантацией здоровым крысам



Средняя продолжительность жизни животных (дни) с облученными (20 Грей) опухолями

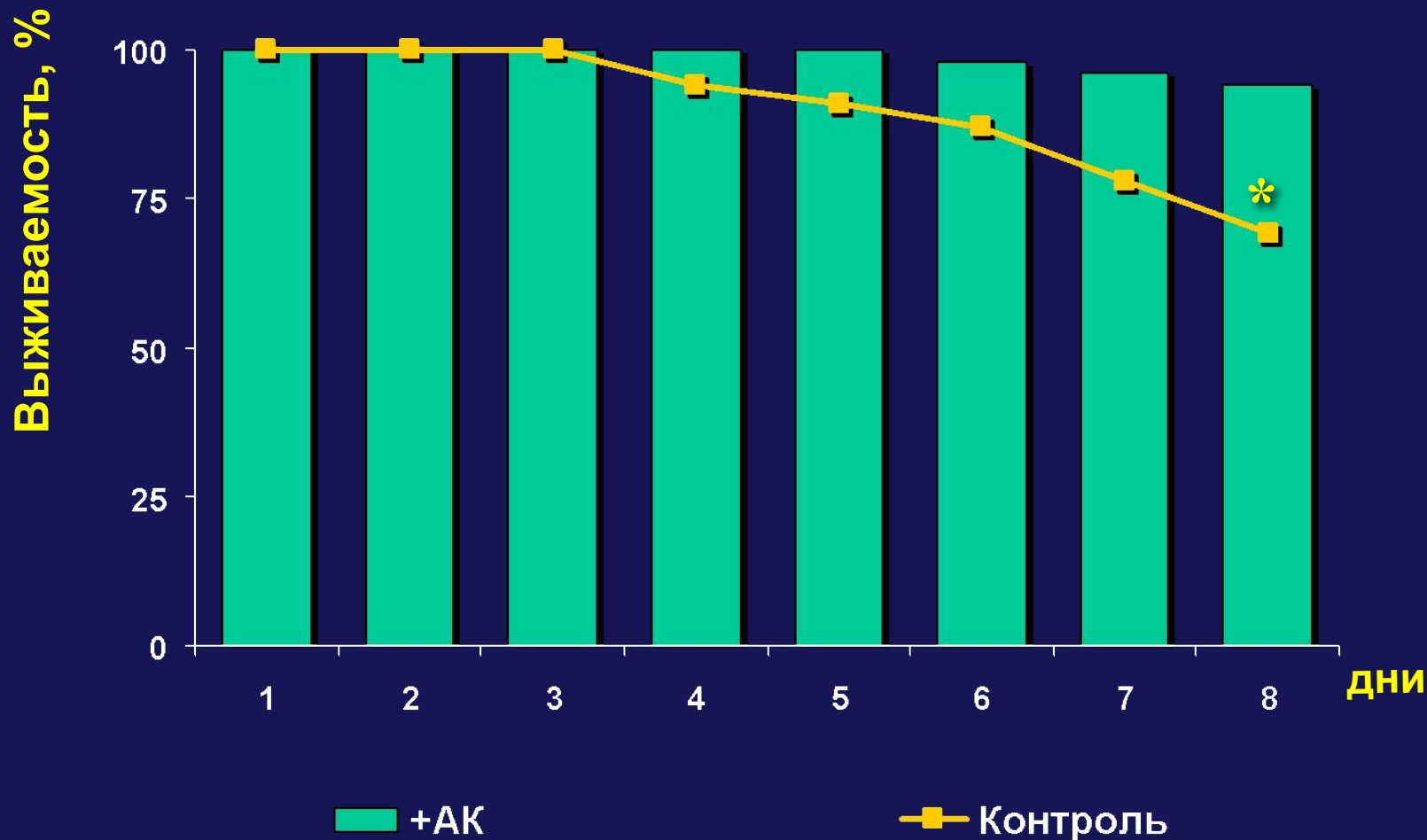
Группы животных	Саркома 45	Карциносаркома Уокер	Асцитная карцинома Эрлиха
Контроль 20 Грей	68.9 ± 4.8	24.5 ± 2.1	29.9 ± 2.6
+ АК 20 Грей	65.7 ± 3.7	24.9 ± 1.8	28.5 ± 0.5

Известно, что токсичность цитостатиков во многом определяется стимуляцией процессов свободнорадикального окисления в нормальных тканях.

Мы использовали антиоксидантные свойства НовоМина для снижения токсичности цитостатиков, а его прооксидантные свойства в злокачественных клетках – для повышения противоопухолевой эффективности химиотерапии.

Острая токсичность.

Выживаемость крыс после однократного введения 5-фторурацила (1,8 мг/кг) и применения АК (n=160)



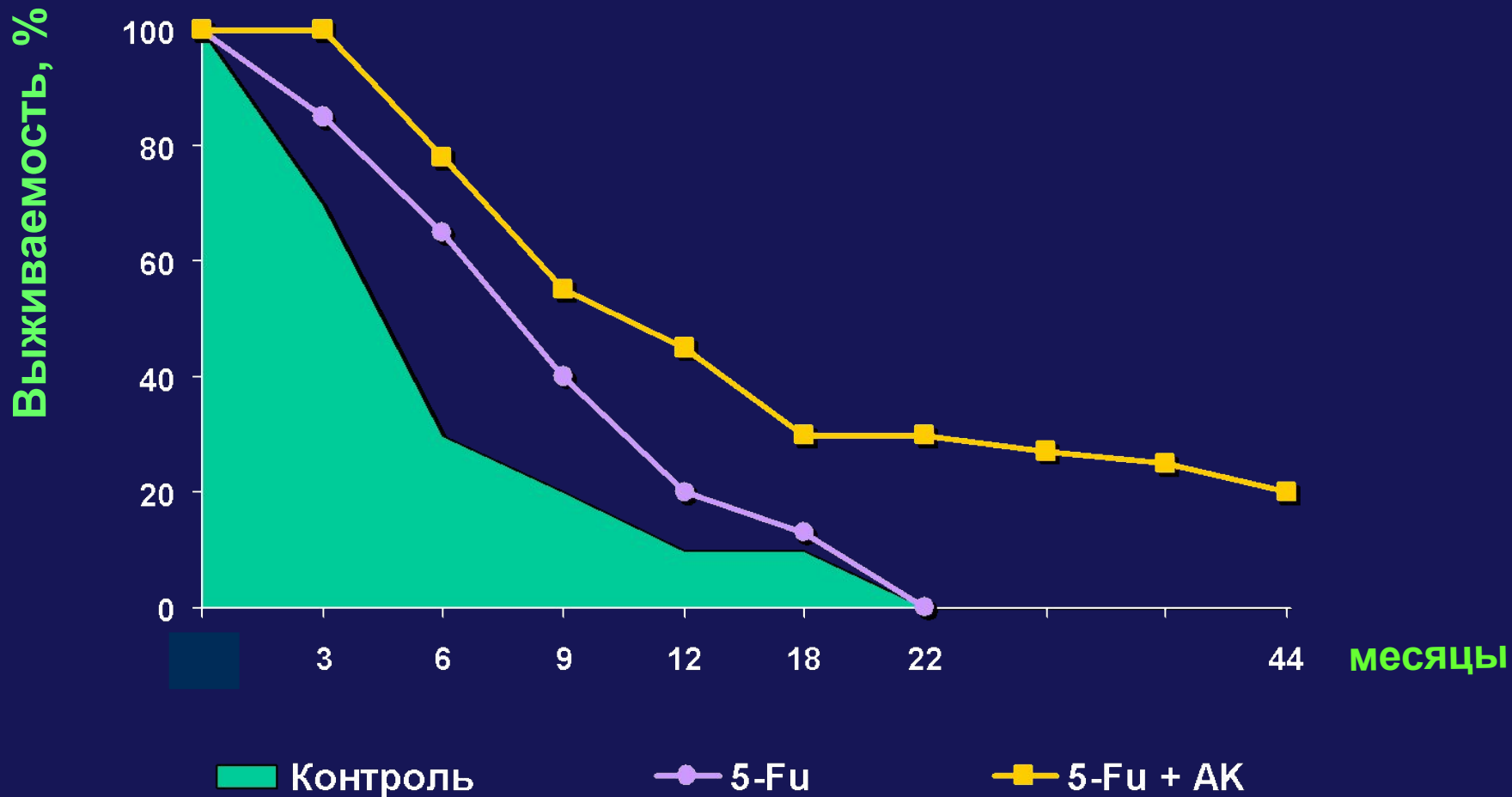
Результаты лечения карциномы легких Льюис у мышей

Вид лечения	n	Средний вес опухоли (г)	% торможения	Среднее кол-во метастазов	% торможения
Плацебо (контроль)	10	4.98 ± 0.3	-	36.4±2.9	-
АК	12	4.32 ± 0.1 *	13.2	32.7±6.3	10.1
Циклофосфан	19	3.6 ± 0.3 *	27.2	22.9±2.4 *	63.0
АК + Циклофосфан	20	3.16 ± 0.2 *	36.5	8.6±1.9 **	76.4

Результаты лечения саркомы Крокера у мышей

Вид лечения	N	Средний вес опухоли (г)	% торможения	Среднее кол-во метастазов
Плацебо (контроль)	10	2.6±0.3	-	36.4±2.9
АК	10	2.3±0.3	11.5	32.7±6.3
Циклофосфан	10	1.7±0.3 *	34.5	22.9±2.4 *
АК + Циклофосфан	10	0.8±0.1 **	69.2	8.6±1.9 **

Выживаемость больных раком желудка IV стадии



Средняя продолжительность жизни (СПЖ) и медиана выживаемости больных раком желудка IV стадии в зависимости от метода лечения

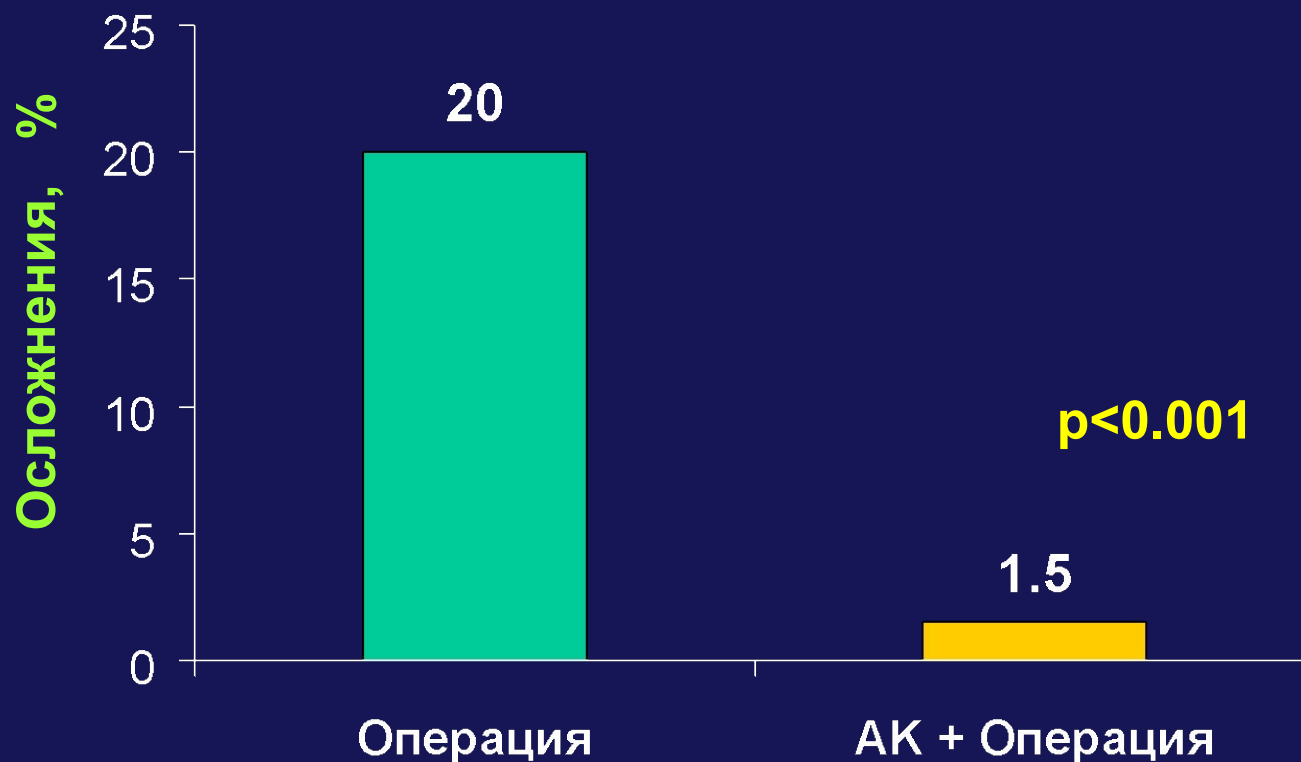
Группы больных	СПЖ (месяцев)	Медиана выживаемости (месяцев)
Лапаротомия	5,5 ± 1,4	4,0
Лапаротомия + 5-ФУ	8,1 ± 1,5	8,0
Лапаротомия + 5-ФУ + АК	17,0 ± 3,9 *	11,0

*** - различия достоверны по сравнению с 1 и 2 группами.**

Больные раком желудка. Эффективность антиоксидантного действия АК

Показатели крови	Исходный уровень	После введения АК в течение 7 дней	P
Супероксиддисмутаза (% торможения)	41.8 ± 3.8	57.3 ± 3.3	< 0.01
Антиокислительная активность липидов сыворотки крови (мг/л)	0.02 ± 0.005	0.05 ± 0.01	< 0.025
Осмотическая резистентность эритроцитов (ед.)	0.09 ± 0.02	0.16 ± 0.04	< 0.025

Больные раком желудка. Частота послеоперационных осложнений при применении АК

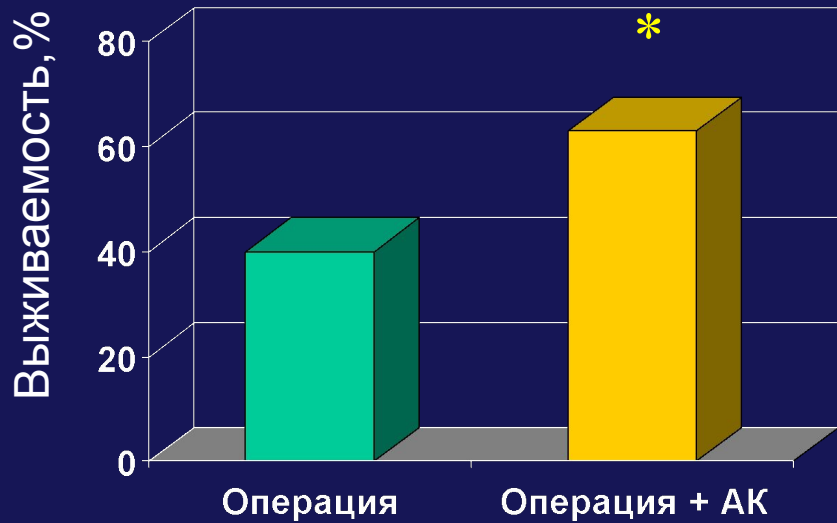


Содержание МДА (нмоль/л) в крови операбельных больных раком желудка в динамике лечения



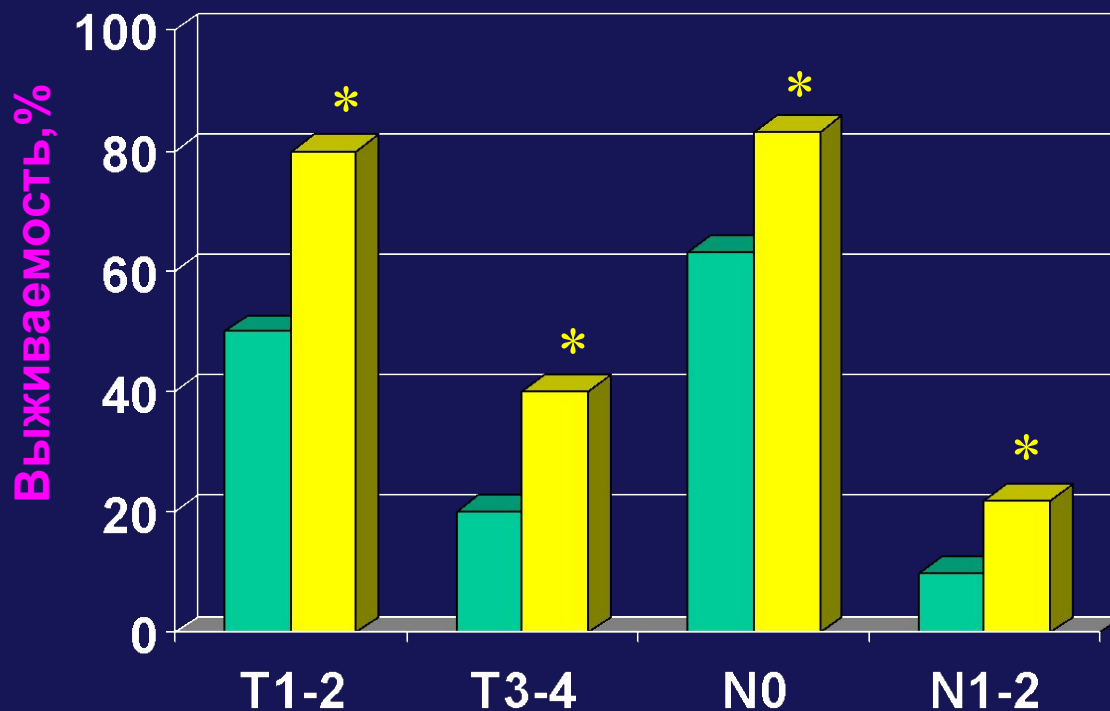
Если представить организм и находящиеся в нем раковые клетки как две фирмы, конкурирующие на рынке за энергетические субстраты для обеспечения своей жизнедеятельности, то нормальный метаболизм в здоровых тканях организма и нарушенный антиоксидантным комплексом метаболизм в раковых клетках будет давать несомненное преимущество здоровым тканям в этой жестокой конкурентной борьбе.

Клинически это должно проявляться значительным повышением отдаленных результатов лечения больных за счет снижения у них риска развития рецидивов и отдаленных метастазов.

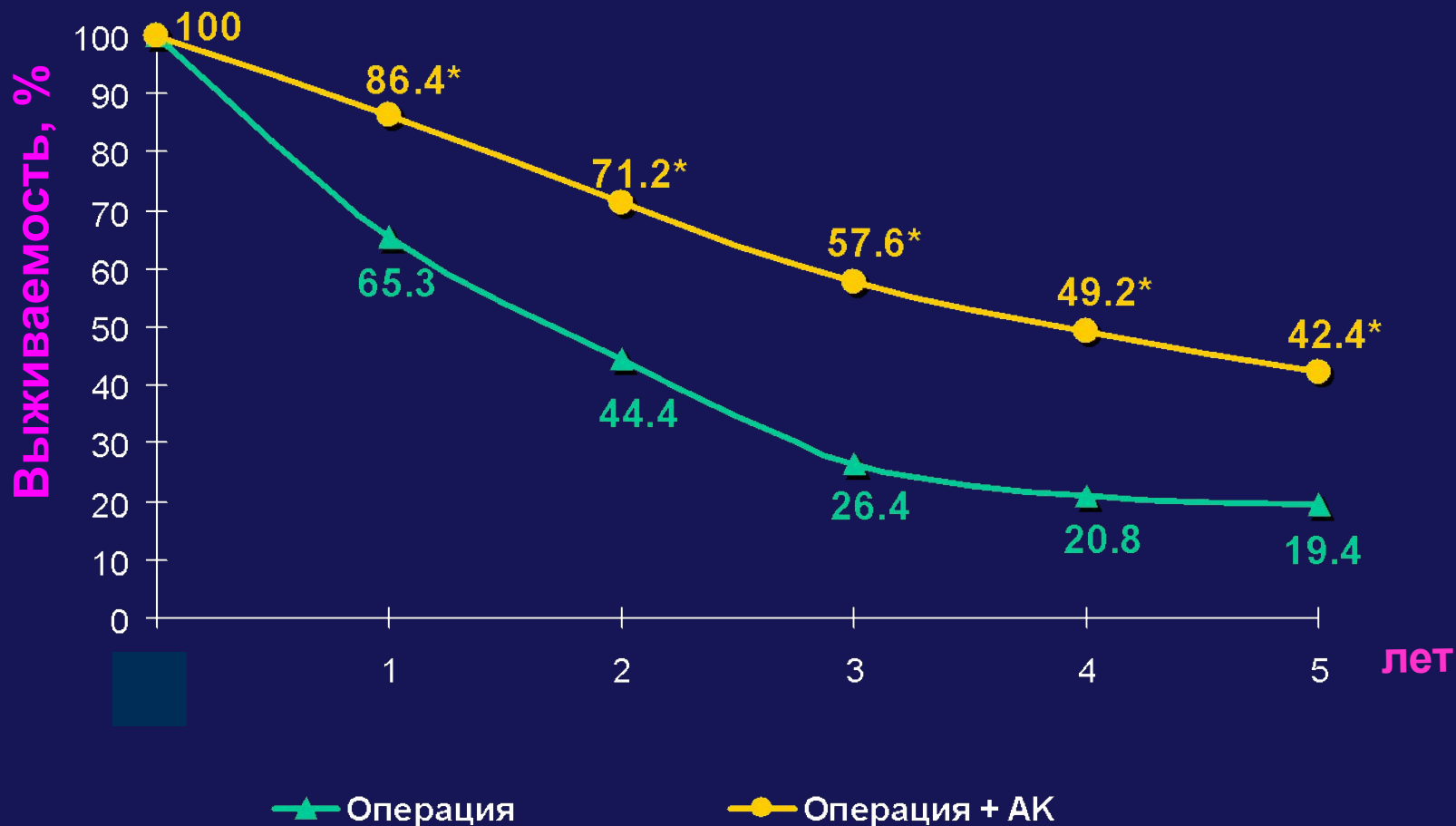


5-летняя выживаемость больных раком желудка 1Б – 3 Б стадии (%)

* - $p < 0.05$



Выживаемость операбельных больных раком желудка 1-3 ст. (Gr.4)



Больные раком желудка.

1-ые сутки после окончания химиотерапии 5-Fu в суммарной дозе 3,0 г и применения АК

Показатели в крови	Перед химиотерапией	После химиотерапии	
		+ 5-Fu	+ 5-Fu + АК
Малоновый диальдегид (nM/ml)	3.93±0.35	5.78±1.02	2.38±0.43 *
Диеновые конъюгаты (nM/ml)	5.15±0.30	6.25±0.43 *	4.88±0.69
Глутатион, μM/g Hb	5.0±0.4	5.46±0.84	6.89±0.68 *
Глутатион-редуктаза, μM/hour/l	22.57±2.7	26.72±2.35	43.76±4.33 *

Гематологические и биохимические показатели у больных операбельным раком желудка после окончания химиотерапии

Показатели крови	(5,0 г 5-фторурацила) под защитой организма « А К »	
	Исходный уровень	После окончания химиотерапии
Тромбоциты ×10⁹ / л	247±9,8	238±8,3
Лейкоциты ×10⁹ / л	7,7±0,55	7,0±0,36
эозинофилы (%)	2,8±0,51	3,0±0,63
палочкоядерные (%)	4,2±0,57	4,5±0,57
сегментоядерные (%)	54,0±1,9	53,5±1,6
лимфоциты (%)	33,0±1,6	34,0±1,4
моноциты (%)	5,7±0,7	5,0±0,5
СОЭ (мм/час)	16±2,4	15±2,3
Общий белок (г/л)	74,1±1,1	72,2±1,3
Мочевина (мм/л)	5,6±0,26	5,1±0,31
АСТ (мм/ч.л)	0,5±0,04	0,5±0,04
АЛТ (мм/ч.л)	0,4±0,06	0,5±0,07
Альдолаза (ед.)	5,4±0,40	5,0±0,32
Щелочная фосфатаза (мм/л)	0,77±0,06	0,76±0,07

Выраженные радиозащитные свойства НовоМина мы использовали для разработки новых методов комбинированного лечения больных раком желудка, толстой кишки, поджелудочной железы с применением до операции канцерицидных доз лучевой терапии.

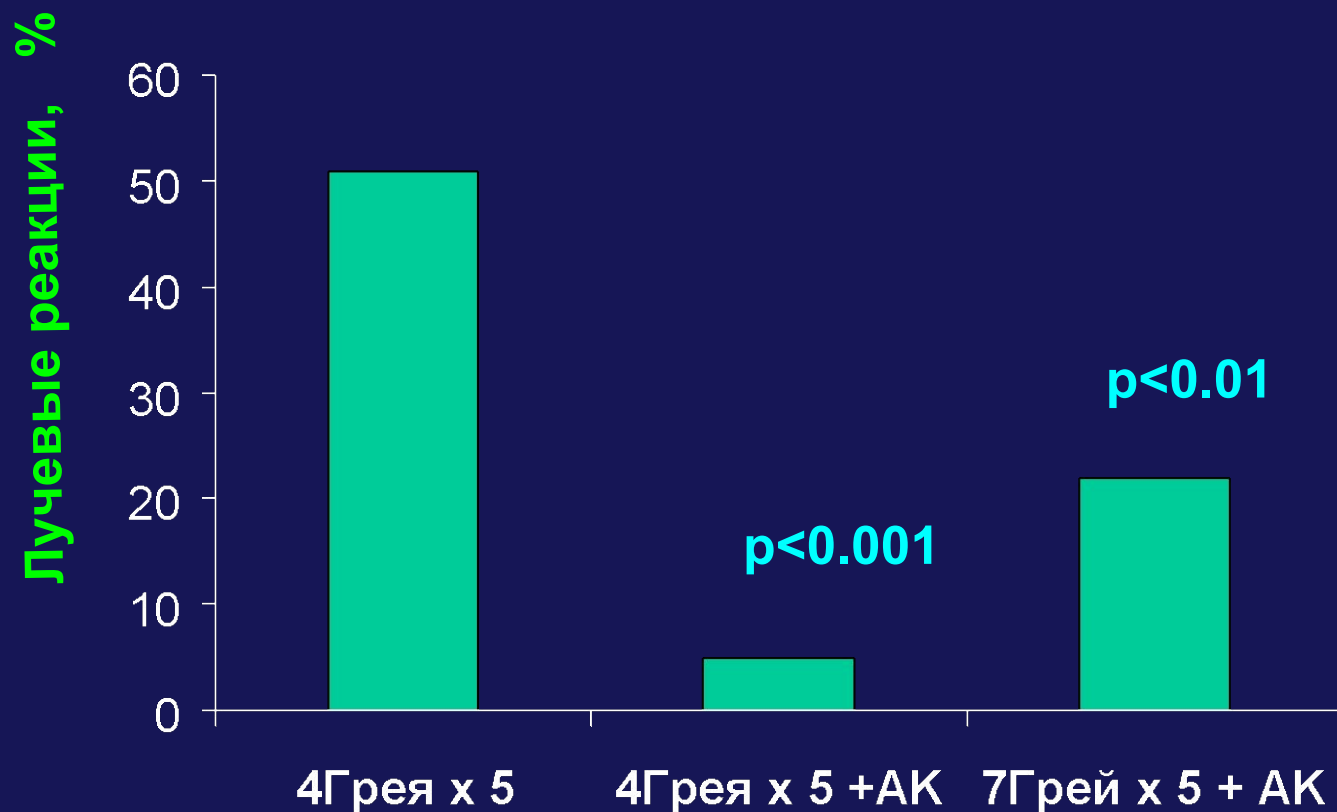
При этом не было увеличения числа послеоперационных осложнений и не было поздних лучевых осложнений на протяжении всего срока наблюдения за больными (5 - 10 лет).

Расчетная максимальная доза ионизирующего излучения на жизненно важные органы при проведении интенсивной предоперационной лучевой терапии (РОД 7 Гр x 5 сеансов, ВДФ = 113 усл. ед.)

Орган	Максимальн РОД (Гр)	Фактор ВДФ (усл.ед.)	Максимально изоэквивалент ная СОД (Гр)	Толерант ная доза
Кожа	7,2	119	72	50-70
Спинной мозг	3,3	35,5	21	50-57
Левая доля печени	7,1	115,6	70	30-50
Левая почка	6,7	107	64	13-25
Поджелудочна я железа:				
-головка	6,9	111	67	
- тело	5,4	76	46	30-100
- хвост	2,5	23	14	
Тонкая кишка	5,4	76	46	35-45

Больные раком желудка.

Частота развития лучевых реакций на разные режимы предоперационной лучевой терапии



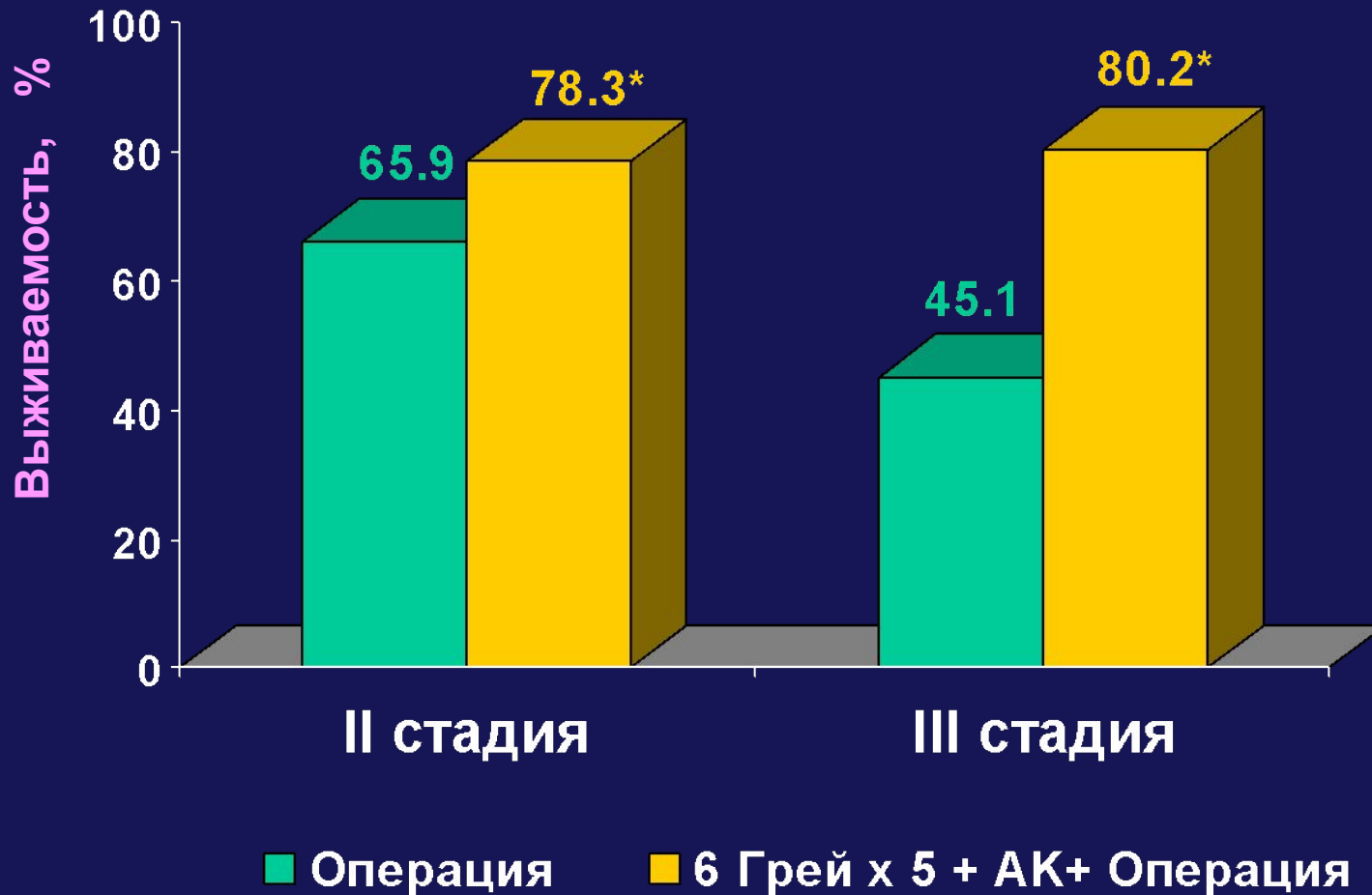
Гематологические и биохимические показатели у больных операбельным раком желудка после окончания предоперационной лучевой терапии

(ВДФ = 113 усл.ед.) под защитой организма А К		
Показатели крови	Исходный уровень	После окончания лучевой терапии
Тромбоциты ×10⁹ / л	238±9,5	243±9,7
Лейкоциты ×10⁹ / л	7,7±0,4	6,7±0,5
эозинофилы (%)	3,8±0,7	4,3±0,7
палочкоядерные (%)	4,7±0,7	5,5±0,6
сегментоядерные (%)	53,5±1,5	66,1±1,6
лимфоциты (%)	29,1±1,7	17,0±1,3
моноциты (%)	6,4±0,6	7,0±0,6
СОЭ (мм/час)	16,2±2,3	18,2±2,1
Общий белок (г/л)	73,6±1,3	72,3±1,2
Мочевина (мм/л)	5,7±0,3	5,1±0,3
АСТ (мм/ч.л)	0,4±0,02	0,5±0,04
АЛТ (мм/ч.л)	0,4±0,03	0,5±0,07
Альдолаза (ед.)	5,2±0,3	4,6±0,3
Щелочная фосфатаза (мм/л)	0,8±0,07	0,81±0,00

**Результаты динамического обследования больных
операбельным раком желудка, получавших
предоперационную интенсивную лучевую терапию
под защитой организма АК**

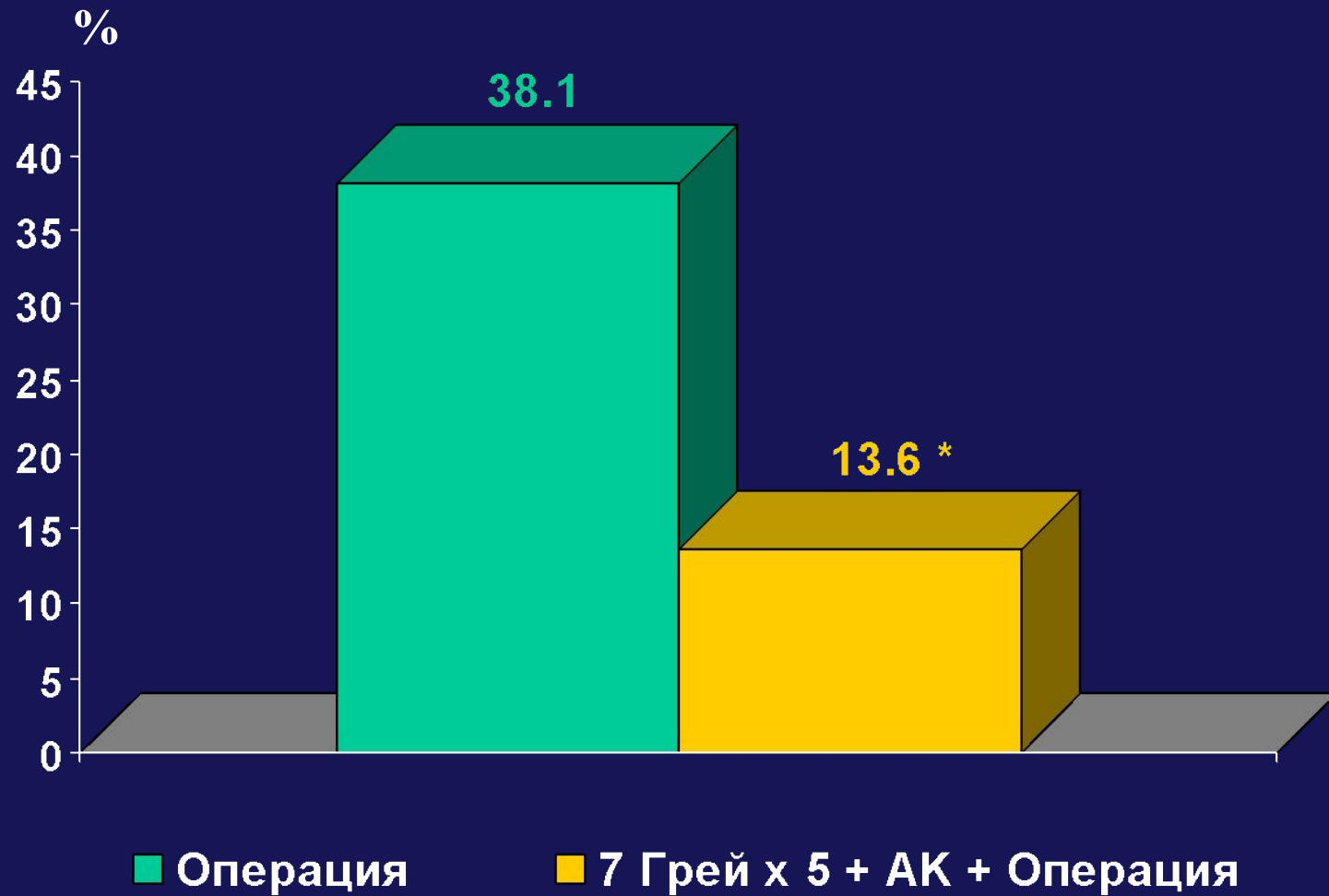
Показатели	До лечения	Сроки контрольных обследований		
		1 год	2 года	3 года
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	$7,7 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,3$	$6,9 \pm 1,1$
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	$238 \pm 9,5$	$225 \pm 12,1$	$236 \pm 13,3$	$288 \pm 42,6$
Лимфоциты (%)	$29,1 \pm 1,7$	$29,6 \pm 2,4$	$30,7 \pm 2,3$	$32,7 \pm 4,5$
Постлучевой энтерит	-	нет	нет	нет
Постлучевой эрозивный гастрит (данные ФГС)	-	нет	нет	нет
Постлучевой дерматит	-	нет	нет	нет
Постлучевые кожные индуранты (фиброз)	-	нет	нет	нет

Рак ободочной кишки. 5-летняя выживаемость операбельных больных.

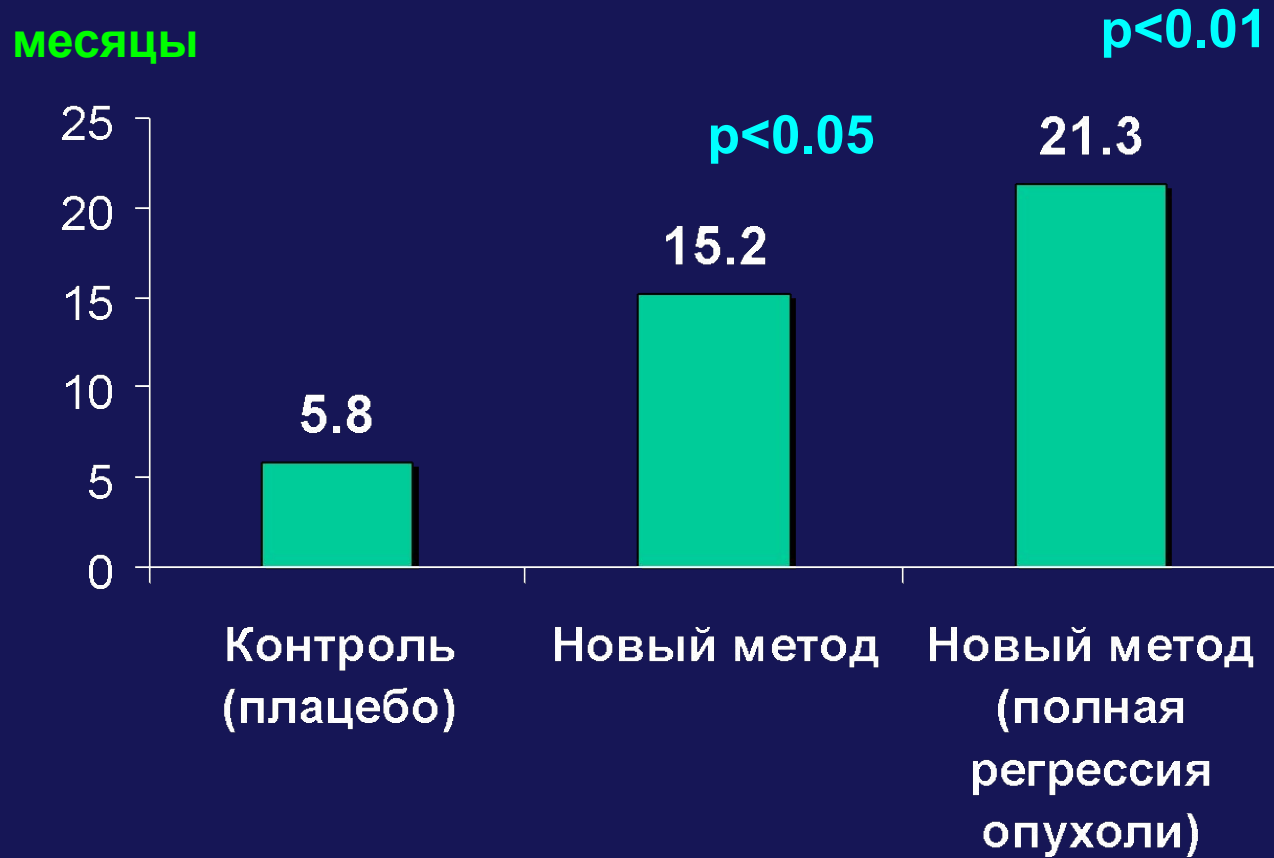


Рак прямой кишки.

Частота местных рецидивов рака прямой кишки III стадии при 5-летнем наблюдении



Средняя продолжительность жизни неоперабельных больных раком поджелудочной железы T4 N0-1 M0



Местнораспространенный рак поджелудочной железы

- Распространение на окружающую жировую клетчатку
- Прилежащие крупные сосуды
 - воротная вена
 - чревная артерия
 - верхняя брыжеечная артерия и вена
 - печеночная артерия и вена

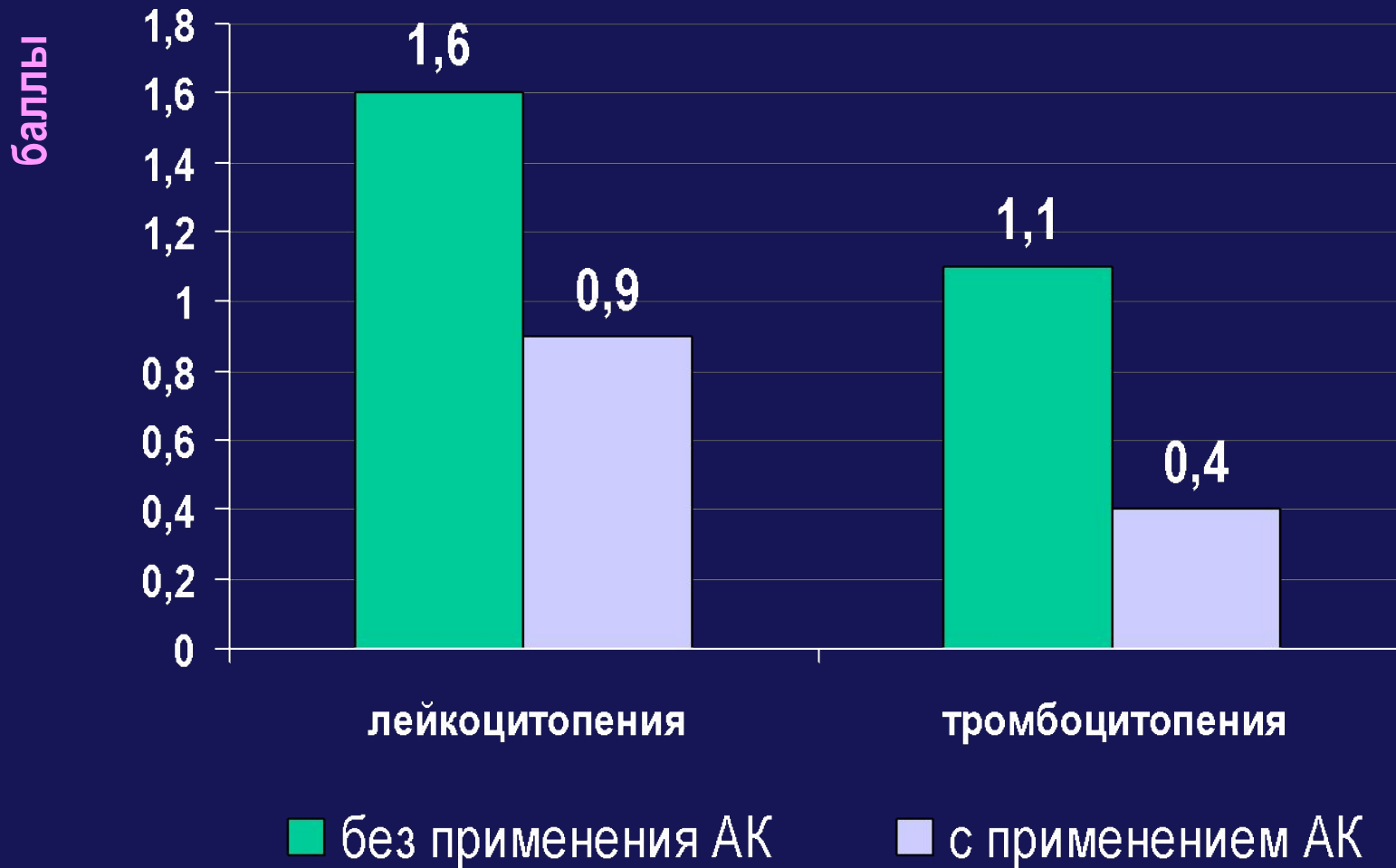
Методика проведения ПХТ (по схеме FAP)

Препараты	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
Цисплатин (20 мг/м ²)	+	+	+	+	+
5-фторурацил (300 мг/м ²)	+	+	+	+	+
Доксорубицин (50 мг/м ²)	+	-	-	-	-

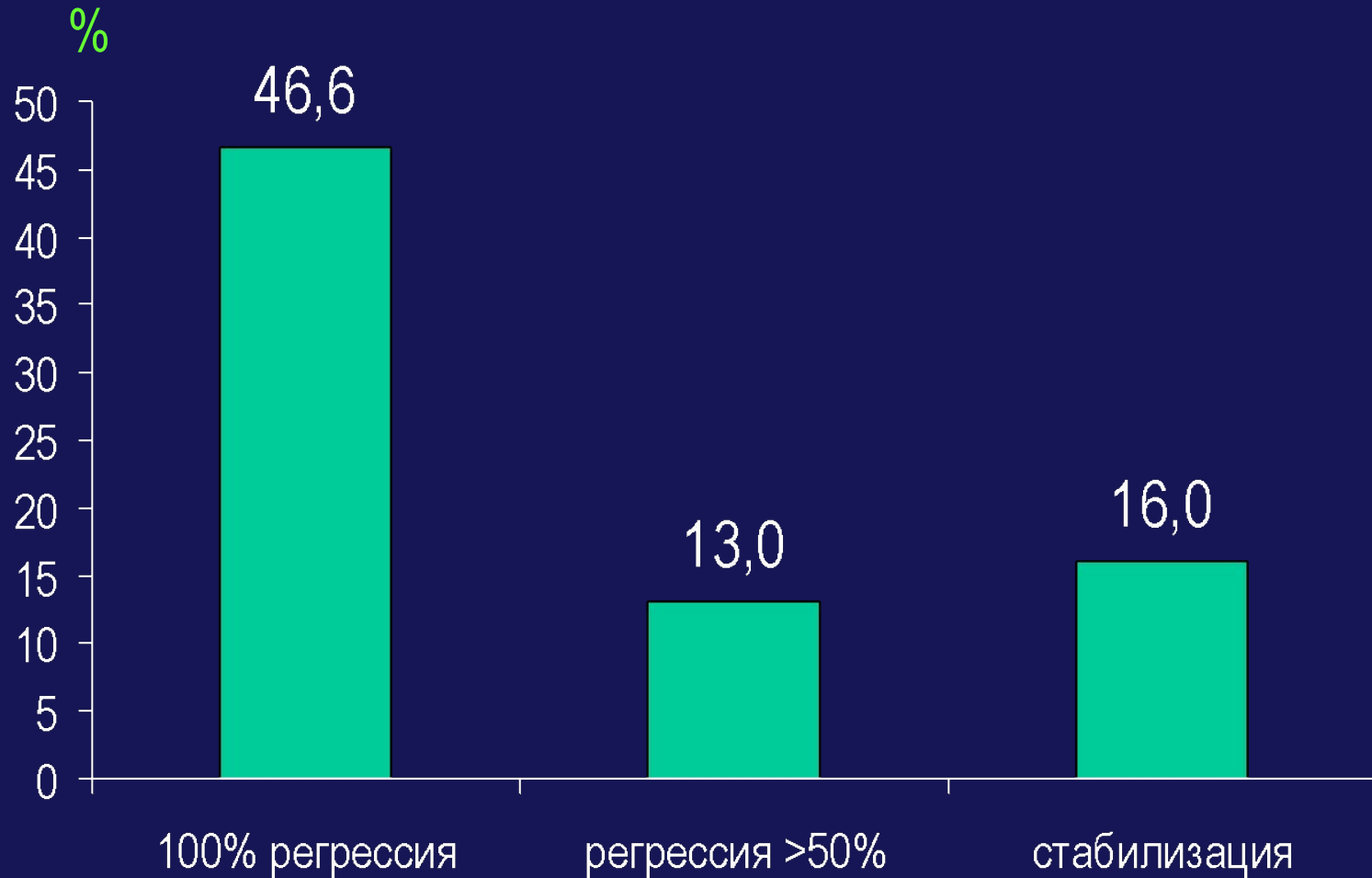
Схема комбинированного лечения



Интенсивность побочных гематологических проявлений проводимого лечения



Противоопухолевая эффективность применяемого метода лечения



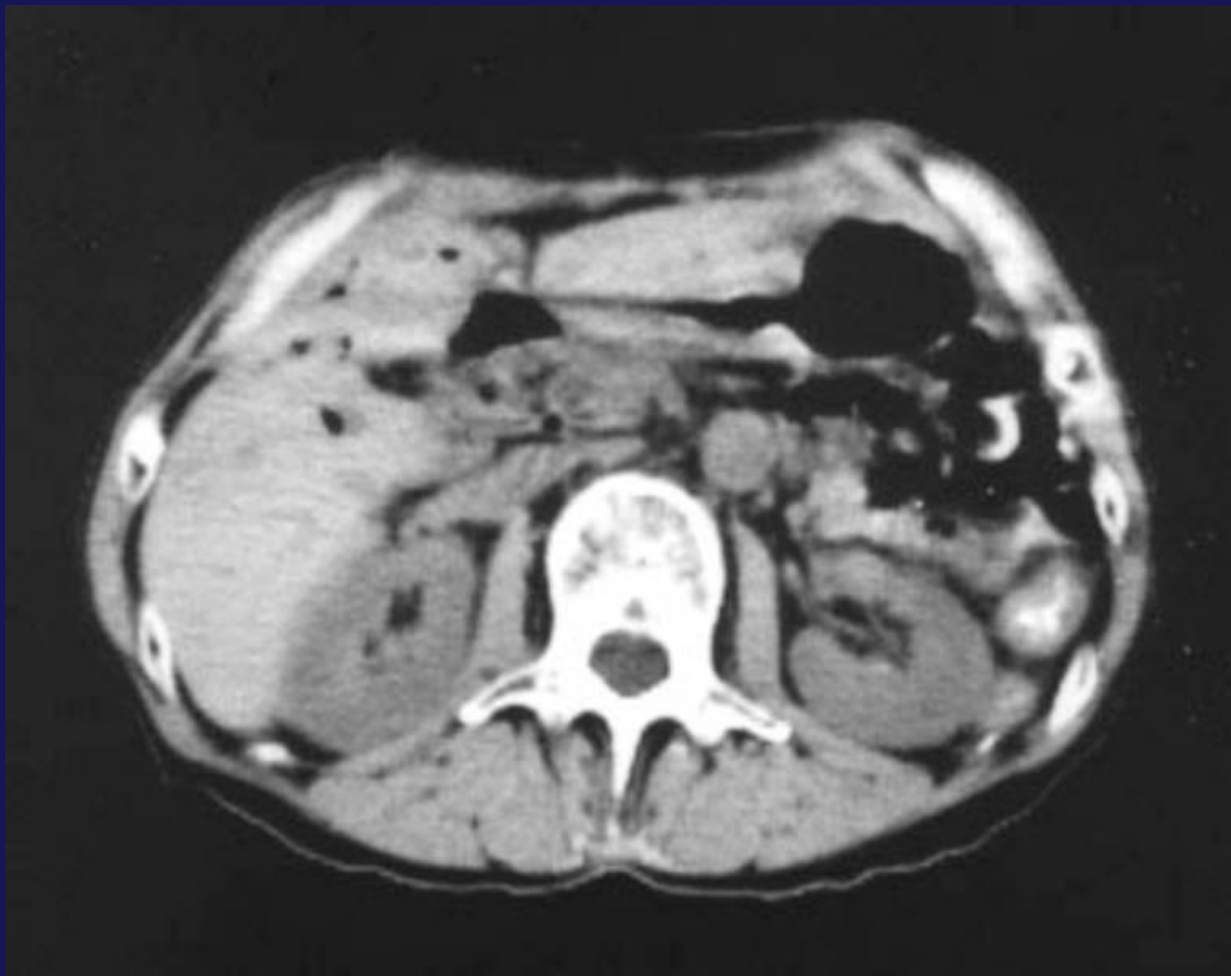
**Результаты полной регрессии опухоли
по данным компьютерной томографии
у больных местнораспространенным
раком поджелудочной железы
в ходе проводимого
модифицированного комплексного
лечения**



Больная М. (и.б.№6880/96)

Компьютерная томограмма от 28.08.96 (до лечения)

Рак головки поджелудочной железы 35 x 35 мм, T4N1M0
(гист. №50708-09/96 – аденокарцинома)

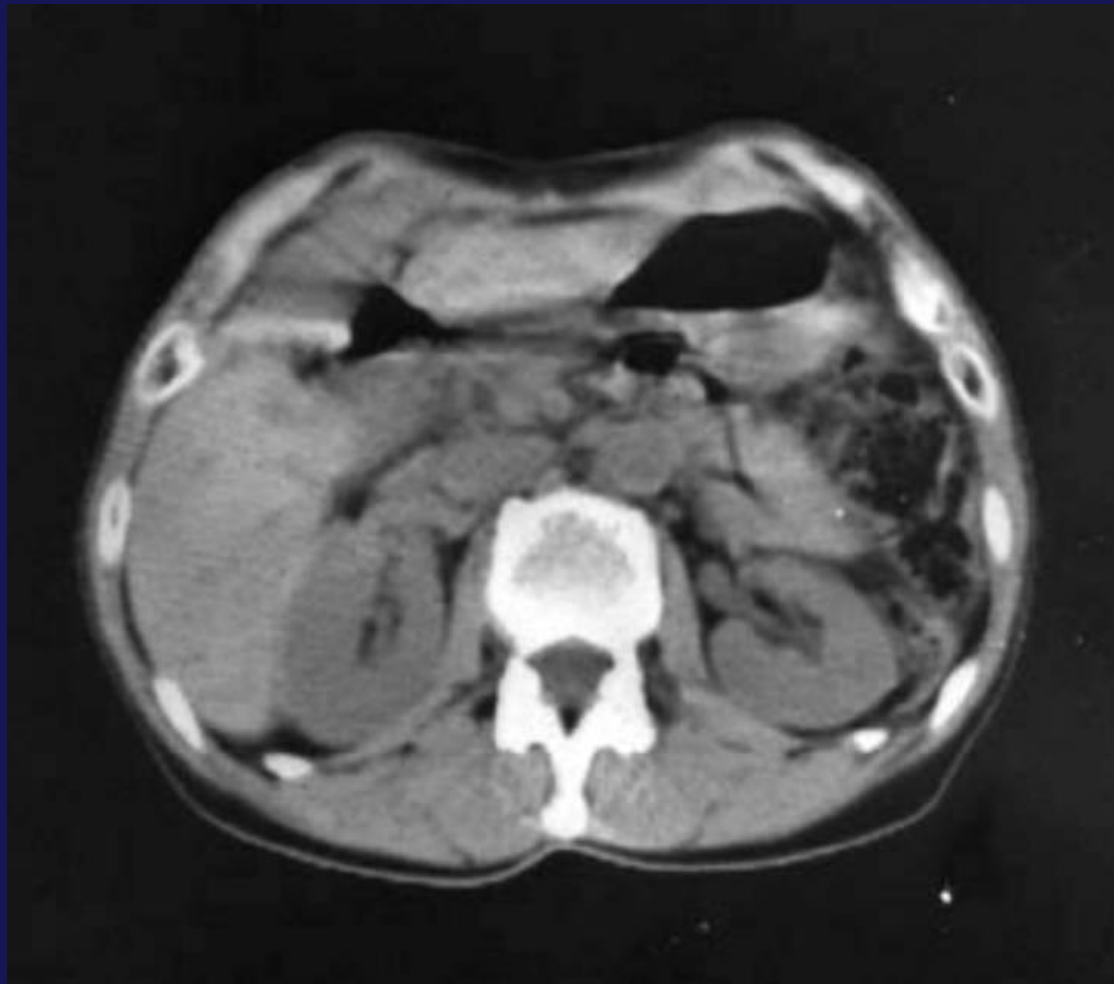


Больная М. (и.б.№2286/97)

Компьютерная томограмма от 7.03.97 (6 месяцев от начала лечения)

Опухоль головки поджелудочной железы не определяется
-100% регрессия.

Головка поджелудочной железы обычных размеров.



Больная М. (и.б.№4432/97)

Компьютерная томограмма от 7.06.97 (9 месяцев от начала лечения)

Опухоль не определяется.

Головка поджелудочной железы обычных размеров.

5-летняя выживаемость больных раком поджелудочной железы



- Контроль
- △— Радикальная операция (ПДР)
- Химиолучевое лечение (28+30Гр+ПХТ+АК) - новый метод

Изменение индекса пролиферативной активности (ИПА) аденокарциномы прямой кишки по экспрессии антигена Ki - 67 при применении АК в течение 7 дней

№ / №	ИПА (%), исходный уровень	ИПА (%) после приема АК	< в п раз	№ / №	ИПА (%), исходный уровень	ИПА (%) после приема АК	> в п раз
1	98,5	90,5	1,08	12	19,3	21,9	1,13
2	83,2	34,3	2,42	13	27,1	30,7	1,13
3	86,4	82,8	1,04	14	3,2	20,3	6,34
4	12,2	4,6	2,65	15	10,8	43,9	4,06
5	12,8	3,7	3,46	16	20,0	24,7	1,23
6	15,8	5,9	2,67	2,77			
7	28,6	25,6	1,11				
8	24,0	12,5	1,92				
9	13,0	0,5	26				
10	6,5	1,5	4,33				
11	12,2	8,4	1,45				
4,37							

**Частота развития отдаленных метастазов у
больных раком ободочной кишки (T2-4N1-2),
получавших адъювантную терапию
(5-фторурацил+лейковарин или АК)**

Способ лечения	Количество больных:	Количество б-х с mts	% больных с mts
Операция + 5-Fu + Lv	32	6	18,7 ± 6,8
Операция + АК	35	1	2,8 ± 2,8 *

*** - p < 0,05**

**Частота развития отдаленных метастазов
у больных раком прямой кишки (Т 2-4 N 1-2 M 0)
в зависимости от метода лечения**

Способ лечения	Количество больных	Количество б-х с mts	% больных с mts
операция + 5-Fu+Lv	30	10	33,3\pm8,6
операция + АК	37	4	10,8\pm5,1 *
25 Гр + операция + 5-Fu+Lv	32	13	40,6\pm8,6
25 Гр + операция + АК	60	5	8,3\pm3,5 **

* - $p < 0,025$; ** - $p < 0,001$ по сравнению с контрольными

группами

**3-х летняя выживаемость
больных раком ободочной кишки (T2-4 N1-2 M0),
получавших адъювантную терапию
(5-Fu + лейковарин или АК)**

Способ лечения	Колич. больных	Колич. умерших	3-х летняя выживаемость
Операция + 5-Fu + Lv	32	5	79,2 ± 8,4 %
Операция + АК	35	0	100 - 0,0 % *

* - p < 0,025

**3-х летняя выживаемость больных раком прямой кишки
(T2-4 N1-2 M0), получавших адъювантную терапию
(5-Fu + лейковарин или АК)**

Способ лечения	Количество больных	Количество умерших	3-х летняя выживаемость
операция + 5-Fu + Lv	30	8	69,3 ± 9,1 %
операция + АК	37	3	84,7 ± 8,2 %
25 Гр + операция + 5-Fu + Lv	32	8	65,4 ± 10,1 %
25 Гр + операция + АК	60	1	98,0 ± 2,0 %*

*** - p < 0,002 по сравнению с
контролем.**

Таким образом, АК НОВОМИН проявляет следующие основные свойства:

- **Выраженное антиоксидантное (защитное) действие в здоровых тканях организма, достоверно превышающее такой же эффект каждого витамина, входящего в состав АК.**

Выраженное прооксидантное (повреждающее) действие в злокачественных клетках.

- **! – На сегодняшний день АК является первым и пока единственным препаратом в онкологии, способным одновременно защищать нормальные ткани организма и повреждать злокачественные клетки.**

- **НОВОМИН**

не обладает токсичностью даже при длительном (в течение нескольких лет) применении.

- **НОВОМИН нормализует многие метаболические нарушения в организме больных раком.**

- **Проявляет избирательные (только в нормальных тканях) радиозащитные свойства.**
- **Фактор изменения дозы в клинике не ниже 1,8 (у ранее применяемых радиозащитных препаратов – 1,1-1,3).**
- **Не оказывает радиозащитного действия в опухолях**
(мировые аналоги отсутствуют).

- **НОВОМИН избирательно снижает повреждающее действие цитостатиков только в нормальных тканях.**
- **В злокачественных опухолях - значительно повышает противоопухолевый эффект химиотерапии.**

- Проявляет прямое противоопухолевое действие.
- По совокупности указанных биологических эффектов мировые аналоги отсутствуют !

Главное научное значение проведенных исследований заключается в том, что нам удалось впервые доказать, что различия в метаболизме дифференцированных и злокачественных клеток дают практическую возможность одновременно избирательно защищать нормальные ткани и повреждать злокачественные опухоли при применении одного препарата.

Ранее считалось, что решить такую проблему невозможно.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084531 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/375,
31/355, 31/07, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03205

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. März 2003 (27.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 15 765.0 10. April 2002 (10.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): HAEMATO-BASICS GMBH [DE/DE];
Biotechnologiepark, TGZ II, 14943 Luckenwalde (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOROZKINA,
Tatjana Sergejevna [BY/BY]; Ul. Ponomareva, 10-39,
Minsk, 220056 (BY). SUKOLINSKI, Vladimir Niko-
lajevich [BY/BY]; Ul. Gagarina, 18, Dorf "Borovljany",
Minsker Rayon, 223053 (BY).

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN; Postfach
860 820, 81635 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes
and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*



WO 03/084531 A1

(54) **Title:** VITAMIN COMBINATION FOR PROVIDING PROTECTION DURING THE CHEMOTHERAPY AND/OR RADIO-
THERAPY OF MALIGNANT TUMOURS

(54) **Bezeichnung:** VITAMIN-KOMBINATION ZUM SCHUTZ BEI CHEMO- ODER/UND STRAHLUNGSTHERAPIE MALI-
GNER TUMOREN

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of a vitamin combination for improving the tolerance to chemotherapy and/or radio-
therapy of malignant tumours.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung einer Vitaminkombination zur Verbesserung
der Verträglichkeit von Chemotherapie oder/und Strahlungstherapie maligner Tumoren.



US 20050176811A1

(19) **United States**

(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2005/0176811 A1**

Morozkina et al.

(43) **Pub. Date: Aug. 11, 2005**

(54) **VITAMIN COMBINATION FOR PROVIDING PROTECTION DURING THE CHEMOTHERAPY AND/OR RADIO-THERAPY OF MALIGNANT TUMOURS**

(22) **PCT Filed: Mar. 27, 2003**

(86) **PCT No.: PCT/EP03/03205**

(30) **Foreign Application Priority Data**

(76) **Inventors: Tatjana Sergejevna Morozkina, Minsk (BY); Vladimir Nikolajevich Sukolinski, Minsk (BY)**

Apr. 10, 2002 (DE)..... 102 15 765.0

Publication Classification

(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/375; A61K 31/355; A61K 31/07**

(52) **U.S. Cl. 514/458; 514/474; 514/725**

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to the use of a vitamin combination for improving the tolerance to chemotherapy and/or radiotherapy of malignant tumours.

Correspondence Address:

ROTHWELL, FIGG, ERNST & MANBECK, P.C.

1425 K STREET, N.W.

SUITE 800

WASHINGTON, DC 20005 (US)

(21) **Appl. No.: 10/510,750**

(12)

(21) 2 482 253

(22) 27.03.2003

(51) Int. Cl. 7: **A61K 31/375**, A61P 35/00,
A61K 31/07, A61K 31/355

(85) 12.10.2004

(86) PCT/EP03/003205

(87) WO03/084531

(30) 102 15 765.0 DE 10.04.2002

(71)

HAEMATO-BASICS GMBH,
Biotechnologiepark, TGZ II,
14943 , LUCKENWALDE, XX (DE).

(72)

SUKOLINSKI, VLADIMIR NIKOLAJEVICH (BY).
MOROZKINA, TATJANA SERGEJEVNA (BY).

(74)

OGILVY RENAULT

(54) COMBINAISON DE VITAMINES POSSEDANT UN EFFET PROTECTEUR PENDANT LA CHIMIOThERAPIE
ET/OU LA RADIOTHERAPIE DE TUMEURS MALIGNES

(54) VITAMIN COMBINATION FOR PROVIDING PROTECTION DURING THE CHEMOTHERAPY AND/OR
RADIOTHERAPY OF MALIGNANT TUMOURS

(57)

The invention relates to the use of a vitamin
combination for improving the tolerance to
chemotherapy and/or radiotherapy of malignant tumours.

(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(54) Title
**VITAMIN COMBINATION FOR PROVIDING PROTECTION DURING THE CHEMOTHERAPY
AND/OR RADIOTHERAPY OF MALIGNANT TUMOURS**

(51)⁶ International Patent Classification(s)
A61K 031/375 A61K 031/07
A61K 031/355 A61P 035/00

(21) Application No: **2003226730**

(22) Application Date: **2003.03.27**

(87) WIPO No: **WO03/084531**

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
102 15 765.0	2002.04.10	DE
		7

(43) Publication Date : **2003.10.20**

(43) Publication Journal Date : **2003.11.27**

(71) Applicant(s)
HAEMATO-BASICS GMBH

(72) Inventor(s)
SUKOLINSKI, Vladimir Nikolajevich; MOROZKINA, Tatjana Sergejevna

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 492 524 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
26.04.2006 Patentblatt 2006/17

(51) Int. Cl.:
A61K 31/375 (2006.01) A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **03745769.4**

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2003/003205

(22) Anmeldetag: **27.03.2003**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2003/084531 (16.10.2003 Gazette 2003/42)

(54) VITAMIN-KOMBINATION ZUM SCHUTZ BEI CHEMO- ODER/UND STRAHLUNGSTHERAPIE MALIGNER TUMOREN

VITAMIN COMBINATION FOR PROVIDING PROTECTION DURING THE CHEMOTHERAPY AND/OR RADIOTHERAPY OF MALIGNANT TUMOURS

COMBINAISON DE VITAMINES POSSEDANT UN EFFET PROTECTEUR PENDANT LA CHIMIOTHERAPIE ET/OU LA RADIOTHERAPIE DE TUMEURS MALIGNES

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR

(56) Entgegenhaltungen:
• **K.N.PRASAD E.A.:** "High doses of multiple antioxidant vitamins: essential ingredients in improving the efficacy of standard cancer therapy" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION, Bd. 18, Nr. 1, 1999, Seiten 13-25, XP002223248
• **W.OOSTERLINCK:** "The management of superficial bladder cancer" BJU INTERNATIONAL, Bd. 87, Nr. 2, 2001, Seiten 135-140, XP001159180
• **D.K.BENOVA:** "Anticlastogenic effects of a polyvitamin product, "Pharmavit", on gamma-ray induction of somatic and germ cell chromosome aberrations in the mouse" MUTATION RESEARCH, Bd. 269, Nr. 2, 1992, Seiten 251-258, XP008018894
• **J.A.DRISCO E.A.:** "The use of antioxidant therapies during chemotherapy" GYNECOLOGIC ONCOLOGY, Bd. 88, Nr. 3, 2003, Seiten 434-439, XP001159181

(30) Priorität: **10.04.2002 DE 10215765**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
05.01.2005 Patentblatt 2005/01

(73) Patentinhaber: **APOCARE Pharma GmbH**
33647 Bielefeld (DE)

(72) Erfinder:
• **MOROZKINA, Tatjana Sergejevna**
Minsk, 220056 (BY)
• **Sukolinski, Vladimir Nikolajevich**
Dorf "Borovljany",
Minsker Rayon, 223053 (BY)

(74) Vertreter: **Huber, Bernhard et al**
Weickmann & Weickmann
Patentanwälte
Postfach 86 08 20
81635 München (DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühren entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 492 524 B1



Благодарю за внимание !

vsukolinski@rambler.ru