

аннотация
на участие во Всероссийском конкурсе – Эстафета «Вузовская наука–2014»

Контактное лицо – зав. кафедрой патологической анатомии, д.м.н., профессор Маслякова Галина Никифоровна. Мобильный телефон – 89271620316
E-mail – gmaslyakova@yandex.ru

1. Название проекта, разработки, технологии.
Средство на основе флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного, обладающее противоопухолевой, противовоспалительной и антимикробной активностью.

Актуальность.

Недостатками синтезируемых противоопухолевых препаратов являются их токсическое влияние на нормальные органы и ткани организма и развитие к ним устойчивости опухолей (Корман Д. Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. – М.: Практическая медицина, 2006. – 512 с), что стимулирует поиск новых, более безопасных и высоко эффективных лекарственных средств. В настоящее время большое внимание стало уделяться нетоксичным или слабо токсичным препаратам растительного происхождения, которые могут быть использованы как для профилактики развития опухолевого процесса, так и протекции нормальных клеток при проведении стандартного курса химио- и радиотерапии. В терапии онкологических заболеваний часто используются алкалоидсодержащие препараты растительного происхождения с достаточно хорошо изученными механизмами цитостатического действия (Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal 2012. T. 1. № 2. P. 0203; Stanislaw Boryczka, Ewa Bebenek, Maria Jastrzebska, Joachim Kusz, and Maciej Zubko. Crystal structure of betulinic acid-DMSO solvate // Zeitschrift für Kristallographie – Crystalline Materials. – 2012 –V. 227, No. 6. – P. 379-384. doi: 10.1524/zkri.2012.1527).

Биологическая активность лекарственных растений определяется наличием в их составе веществ различных химических классов, подклассов и групп, которые обладают не одним, а несколькими видами действия. Их количественный и качественный состав определяет доминирование и степень выраженности того или иного фармакологического эффекта конкретного растения и его выбор при назначении с лечебными и профилактическими целями. Поливалентность лечебного действия лекарственных растений является их несомненным достоинством при комплексном лечении онкологических больных, включающем не только звено специфического воздействия, но и способность коррекции многочисленных нарушений гомеостаза, формирующихся как в результате развития опухоли, так и при проведении химиотерапии (Виноградова Т.А. и др., 2001].

Применяемые в онкологической практике цитостатики растительного происхождения на основе алкалоидов, доказавшие свою эффективность в клинической практике, в то же время обладают побочными эффектами, свойственными всем антибластомным препаратам. Однако в качестве средств дополнительной терапии целесообразным может быть использование фитопрепаратов с широким спектром фармакологических эффектов и отсутствием токсичности. Влияние растительных препаратов и биологически активных веществ на развитие опухолевого процесса и эффективность химиотерапии, механизмы антибластного влияния и повышения с их помощью избирательности действия цитостатических средств изучены недостаточно. В основном в экспериментах исследуется влияние фитопрепаратов на рост основного опухолевого узла, реже-метастазов, и почти не изучается возможность увеличения эффективности цитостатической терапии. В то же время, отсутствуют сведения о сравнительном анализе фармакологических эффектов комплексных растительных

препаратов и отдельных биологически активных веществ. Практически не встречаются данные о роли действующих веществ лекарственных растений в механизме повышения избирательности действия противоопухолевых средств..

По мнению Гольдберга Е.Д. и соавторов 2008 г. наиболее перспективным для повышения эффективности химиотерапии опухолей являются комплексные фитопрепараты, оказывающие многокомпонентное влияние на организм вследствие разнообразия и взаимного потенцирования эффектов их действующих веществ. Развитие фармакологического эффекта растительных экстрактов происходит медленнее, чем выделенных из них БАВ, поэтому для более быстрой реализации влияния на конкретное звено патологического процесса возможно создание препаратов на основе отдельных БАВ растений, а самой перспективной группой являются флаванойды, так как обладают наибольшим количеством биологических эффектов оказывающих положительное влияние на результат лечения новообразования (Е.Д. Гольдберг, Т.Г. Разина, Е.П. Зуева, Е.Н.Амосова, С.Г.Крылова, В.Е.Гольдберг Растения в комплексной терапии опухолей М.: Издательство РАМН, 2008.).

На сегодняшний день становится ясно, что использования большинства растений и полученных из них средств не возможно, без применения высокого уровня очистки сырья и многоэтапности получения экстрактивных веществ, а также обязательной оценки токсичности и безопасности применения полученных веществ (*De Smet PA. Health risks of herbal remedies: an update. Clin. Pharmacol. Ther. 2004; 76: 1-17.; Shirwaikar A.. Verma R., Lobo R. Phytotherapy safety aspects. Nat. Prod. Radiance 2009; 8: 55-63.*).

Так, известен способ получения экстракта из аврана лекарственного, для использования его, как слабительного средства (Пат. 1063118 (A) Great Britain, МПК7 A61K36/00 A61K36/80. Plant extract / MEN JEAN LE.; заявитель и патентообладатель ROGER BELLON. – № GB19640048825; заявл. 01.12.1964; опубл. 30.03.1967), но содержащей токсичные вещества и ограничивающий его применение. Поэтому, нами экстракты были получены авторским способом (Патент РФ 2482863, 15.02.2012) позволяющим существенно повысить выход биофлавоноидов и предусматривающим минимальный выход токсичных соединений (алкалоидов, гликозидов и др.) (Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal 2012. Т. 1. № 2. Р. 0203.), что особенно актуально при получении нетоксичных экстрактов ядовитых растений, к которым относится авран лекарственный. Более того, ранее в составе травы аврана была описана бетулиновая кислота, обладающая противоопухолевой активностью (Stanislaw Boryczka, Ewa Bebenek, Maria Jastrzebska, Joachim Kusz, and Maciej Zubko. Crystal structure of betulinic acid-DMSO solvate // Zeitschrift für Kristallographie – Crystalline Materials. – 2012 –V. 227, No. 6. –Р. 379-384. doi: 10.1524/zkri.2012.1527), но использованная нами технология получения экстракта исключала выход данного вещества, что и подтверждается химическим составом полученного нами экстракта (Патент РФ 2482863, 15.02.2012).

Более того, флаванойды могут эффективно применяться и для лечения других патологических процессов, так как обладают антиоксидантным, противовоспалительным и атимикробным действием, в зависимости от группы флаванойдов.

2. Научный коллектив

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Авторы разработки:

Наволокин Никита Александрович

Полуконова Наталья Владимировна,

Маслякова Галина Никифоровна,

Бучарская Алла Борисовна,
Мудрак Дмитрий Андреевич,
Тычина Сергей Александрович,
Корчаков Никита Владимирович

3. Основные области применения и перспективные отрасли промышленности, в которых возможно эффективное внедрение данной разработки, оценка рынка.

Предлагаемое средство потенциально может иметь широкое применение в практической медицине, в частности в онкологии, хирургии и в борьбе с инфекционными заболеваниями. Впервые был разработан уникальный способ, для получения нетоксичных биоактивных веществ из ядовитых растений (Патент РФ № 2482863), а также впервые было разработано нетоксичное средство из травы аврана лекарственного, обогащённое флавоноидами, в частности кверцетином, обладающее противоопухолевой, жаропонижающей, противовоспалительной и антимикробной активностью и антимутагенными свойствами (Патент РФ № 2519769; Патент РФ № 2535155)

Данное средство является легко воспроизводимым и не требует больших финансовых вложений при его производстве, ориентировано на отечественных потребителей, фармакологических компаний России.

Внедрение средства в клиническую практику может позволить принципиально изменить ситуацию в профилактике и комплексной терапии онкологических, инфекционных заболеваний – одно из основных направления Национальной Программы развития здравоохранения России.

4. Техническое описание, содержащее основные принципы, технологии, технико-экономические параметры, не раскрывающие «ноу-хау» разработки, описание продукта/услуги.

На основании проведенных экспериментальных, лабораторных исследований нами впервые получено средство, авторским способом путем измельчения, экстракции, очистки и высушивания аврана лекарственного уникальным способом (*Gratiola officinalis*).

Полученное средство обладает противоопухолевым действием - снижает рост и развитие злокачественных опухолей, как эпителиального происхождения, так и мезенхимального, вызывает разрушение опухолевых клеток (что подтверждается морфологическими и биохимическими данными), улучшает общее состояние лабораторных животных по ряду гостированных критериев, нормализует температуру и обладает противовоспалительным и антимикробным эффектами, а также доказала наличие противоопухолевого эффекта в отношении культуры раковых клеток шейки матки «Hela», рака молочной железы и других культур опухолей человека. В экспериментах *in vitro* показало себя, как мощное антибактериальное средство в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

Согласно химическому анализу (хромато-масс-спектрометрии и ВЖХ) было подтверждено отсутствие токсичных соединений (алкалоидов и гликозидов) и выявлено наличие новых, ранее не описанных для данного растения химических соединений, в частности флавоноида - кверцетина, количество которого в сухом остатке составило 350 мкг на 10 г сухого сырья.

5. Преимущества предлагаемого проекта, разработки, технологии по сравнению с известными.

На сегодняшний день не существует лекарственных средств в онкологии, которые бы обладали одновременно селективным противоопухолевым эффектом и были бы не токсичны для других быстро пролиферирующих тканей и органов и при этом оказывали другие положительные терапевтические эффекты на организм. Поэтому создание таких средств является важным направлением в разработке новых лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний.

Представленное средство обладает широким спектром активности и является малотоксичным, но эффективным. Аналогом могла бы служить микстура Здренко,

представляющая собой отвар, в который в малых дозах в составе других более 30 растений входила трава аврана. Микстура использовалась ранее для лечения некоторых злокачественных новообразований («Библиотечка лекарственных растений», том 2, составитель Зимин В.Н., Санкт-Петербург, АО «Дорваль», 1992. С. 181-182). Однако, в настоящее время средство снято с производства, т.к. оно не воздействовало на опухоли, а только устраняло симптомы. Кроме того, все известные водные извлечения из аврана ядовиты и обладают высокой токсичностью.

6. Информация о профильных публикациях, грантах и соисполнителях

1. Патент № 2482863, Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью/ Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б.// Заявка на патент № 2012105384, приоритет от 15.02.2012. Положительное решение от 7.02.2013 г.
2. Патент № 2519769 Российской Федерации, МПК Средство, обладающее противоопухолевым и иммуномодулирующим действием / Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б.; Полуконова Н.В., Наволокин Н.А. - № 2013112710; заявл. 21.03.2013, опубл. 20.03.2014, Бюл. № 17. – с. ил. Решение о выдаче патента 2014.04.08.3.
3. Патент № 2535155 Средство, обладающее противовоспалительным, жаропонижающим и антимикробным действием /Полуконова Н.В., Наволокин Н.А., Райкова С.В., Юртаева А.В., Дурнова Н.А., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Шуб Г.М.; Саратовский ГМУ им В.И. Разумовского. - № 2013123246 от 21.05.2013. Решение о выдаче патента. 2014.08.12.
4. Морфология внутренних органов и опухоли лабораторных крыс с перевитым раком печени Рс-1 при пероральном введении флавоноидсодержащих экстрактов аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) и кукурузы антоциановой (*Zea Mays* L.) /Наволокин Н. А., Полуконова Н. В., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б., Дурнова Н. А. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 213–220. ИМ 0,171
5. Химический анализ и способ получения новой биологически активной композиции из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.)/Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Курчатова М.Н., Наволокин Н.А., Голиков А.Г. // Химия растительного сырья. 2013. №4. С. 165–173. ИФ 0,332
6. Синтез гидрозолей магнетита и их воздействие на живые системы на клеточном и тканевом уровнях/С.В. Герман, О.А. Иноземцева, Н.А. Наволокин, А.В. Маркин, Е.Е. Пудовкина, П.О.Петров, Е.С.Тучина, А.Б. Бучарская, С.Н. Плескова, Г.К. Маслякова, Д.А. Горин//Российские нанотехнологии. - 2013.-№ 7-8., - С. 128-133 ИФ 1
7. The morpho-functional assessment of plasmonic photothermal therapy effects on transplanted liver tumor /A.B. Bucharskaya, G.N. Maslyakova, G.A. Afanasyeva, G.S. Terentyuk, N.A. Navolokin, O.V. Zlobina, D.S. Chumakov, A.N. Bashkatov, E.A. Genina, N.G. Khlebtsov, B.N. Khlebtsov, V.V. Tuchin //Journal of Innovative Optical Health Sciences.2015 Accepted: 26 May 2014 DOI: 10.1142/S1793545815410047
8. Yu.I. Svenskaya, N.A. Navolokin, A.B. Bukharskaya, G.S. Terentyuk, A.O. Kuz'mina, M.M. Burashnikova, G.N. Maslyakova, E.A. Lukyanets, D.A. Gorin Calcium Carbonate Microparticles Containing a Fotosens Photosensitizer: Preparation, Ultrasound Stimulated Dye Release, and In Vivo Application. Nanotechnologies in Russia, 2014, Vol. 9, Nos. 7–8, pp. 398–409

Участники проекта являются исполнителями в мегагранте «Дистанционно управляемые наноструктурированные системы для адресной доставки и диагностики» (договор №14.Z50.31.0004 от 4 марта 2014.

Стадия, на которой находится разработка (идея, НИР, ОКР, мелкая серия и т.п.).
Экспериментальный образец.

7. Схема коммерциализации разработки (/ создание производства).
создание производства.

8. Требуемый размер финансирования для успешной коммерциализации.
Пять миллионов рублей.