



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26641 (13) C1

(51)6 A 61 K 33/28, 33/36

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАСІБ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ, ПРОТИПУХЛІННОЇ, ПРОТИВІРУСНОЇ ТА ЗНЕБОЛЮЮЧОЇ ДІЇ

1

2

(21) 95104431
(22) 15.06.94
(24) 11.10.99
(31) 94004903, 94004904
(32) 18.02.94, 18.02.94
(33) RU, RU
(86) PCT/RU94/00128 (15.06.94)
(46) 11.10.99. Бюл. № 6
(56) Патент США № 4104373,
кл. А 61 К 35/78, А 61 К 31/22, А 61 К
47/00.

(72) Воробйова Тамара Васильевна (RU)
(73) Воробйова Тамара Васильевна (RU)
(57) 1. Средство иммуномодулирующего,
противоопухолевого, противовирусного и
обезболивающего действия, включающее
действующее вещество и разбавитель, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что в качестве
действующего вещества оно содержит ди-
хлорид ртути или арсенит калия, или арсе-
нат натрия при следующем соотношении
исходных компонентов, мас. %:

Дихлорид ртути или	
арсенит калия, или	
арсенат натрия	0,001-1,5
Разбавитель	До 100

2. Средство по п.1, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что в качестве разба-
вителя содержит натуральное виноград-
ное белое вино с содержанием сахара 3-
4 мас. % или молочную сыворотку с со-
держанием сахара 3-4 мас. %:

3. Средство по п.1 или 2, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что оно содержит,
мас. %:

Дихлорид ртути	0,01-0,1
Натуральное виноград- ное белое вино	

с содержанием сахара
3-4 мас. % или
молочная сыворотка с
содержанием сахара
3-4 мас. %. До 100
4. Средство по п.1 или 2, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что оно содержит,
мас. %:

Арсенат натрия или	
арсенит калия	0,05-0,15

Натуральное виноград-
ное белое вино
с содержанием сахара
3-4 мас. % или
молочная сыворотка с
содержанием сахара
3-4 мас. %

До 100

5. Средство по п.1 или 2, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что оно содержит,
мас. %:

Дихлорид ртути	0,3-1,5
Натуральное виноград- ное белое вино	
с содержанием сахара	
3-4 мас. % или	
молочная сыворотка с	
содержанием сахара	
3-4 мас. %	До 100

6. Средство по п. 1, о т л и ч а ю щ е е с я тем, что оно содержит в качестве
действующего вещества дихлорид ртути,
а в качестве разбавителя содержит смесь
свиного жира, меда натурального и эти-
лового спирта при следующем соотноше-
нии компонентов, мас. %:

Дихлорид ртути	0,03-0,13
Свиной жир	30,7-37,3
Мед натуральный	30,7-37,3
Этиловый спирт	До 100

(19) UA (11) 26641 (13) C1

Изобретение относится к медицине, а точнее к новому средству иммуномодулирующего действия и восстанавливающего нарушенное функционирование системы регуляции размножения клеток ткани.

Широко известны различные лекарственные препараты, моделирующие процессы иммунитета. Так, например, способностью стимулировать иммунные реакции организма (а также лейкопозз) обладают производные нуклеиновой кислоты; способностью специфически активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты) обладают препараты пирогенал, продигозан и другие.

Известно терапевтическое средство, используемое против застоев в лимфатических системах, содержащее действующее вещество и разбавитель. В качестве действующего вещества средство содержит алкалоидсодержащие и/или гликозидсодержащие экстракты трав и соединения мышьяка – арсенит калия в количестве от 0,03 до 0,35 мас.%; в качестве разбавителя – воду. Это средство выбрано в качестве прототипа.

К недостаткам его следует отнести относительно высокую токсичность и недостаточную эффективность.

В основу изобретения положена задача создания нового средства иммуномодулирующего действия и восстанавливающего нарушенное функционирование системы регуляции размножения клеток ткани, обладающее высокой эффективностью, низкой токсичностью, широким спектром действия.

Задача решена тем, что заявляемое средство иммуномодулирующего действия и восстанавливающего нарушенное функционирование системы регуляции размножения клеток ткани, включающее действующее вещество и разбавитель, согласно изобретению, в качестве действующего вещества содержит дихлорид ртути или арсенит калия, или арсенат натрия, при следующем соотношении исходных компонентов, мас. %:

Дихлорид ртути или арсенит калия,	
или арсенат натрия	0,01–1,5
Разбавитель	До 100

Заявляемое средство в качестве разбавителя предпочтительно содержит натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 3–4 мас.% или молочную сыворотку с 3–4 мас.% содержанием сахара.

Содержащиеся в натуральном виноградном белом вине в небольшом коли-

честве обратимо коагулированные растительные белки с высвободившимися сульфгидрильными группами – SH, а также обратимо коагулированные белки в составе молочной сыворотки обратимо блокируются ионами ртути или мышьяка, вследствие чего устраняется токсичность заявляемого средства.

Сахара, содержащиеся в количестве 3–4 мас.% в указанных вине и молочной сыворотке, способствуют поддержанию кислой среды путем брожения, улучшают вкусовые качества лекарственного средства.

Заявляемое средство, согласно изобретению, предпочтительно используется в виде следующих вариантов.

Заявляемое средство для внутреннего и наружного применения состоит из следующих компонентов, мас. %:

Дихлорид ртути	0,01–0,1
Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 3–4 мас.%	
или молочная сыворотка с содержанием сахара 3–4 мас.%	До 100

Заявляемое средство для внутреннего и наружного применения, содержащее в качестве разбавителя смесь свиного жира, меда натурального и этилового спирта, состоит из следующих компонентов, мас. %:

Дихлорид ртути	0,03–0,13
Свиной жир	30,7–37,3
Мед натуральный	30,7–37,3
Этиловый спирт	До 100

Заявляемое средство для внутреннего применения, предпочтительно используемое для лечения острых и хронических лейкозов, состоит из следующих компонентов, мас. %:

Арсенат натрия или арсенит калия	0,05–0,15
Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 3–4 мас.%	
или молочная сыворотка с содержанием сахара 3–4 мас.%	До 100

Применение заявляемого средства является предпочтительным для лечения острых и хронических лейкозов, так как основным депо накопления мышьяка является кровь.

Заявляемое средство для наружного применения состоит из следующих компонентов, мас. %:

Дихлорид ртути	0,3–1,5
----------------	---------

Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 3-4 мас.% или молочная сыворотка с содержанием сахара 3-4 мас.%

До 100

Заявляемое средство не токсично, благодаря свойству ионов ртути и мышьяка обратимо блокировать сульфгидрильные группы, к которым они имеют самое высокое сродство из всех реакционных групп.

Общим свойством для всех организмов и всех опухолей является размножение (деление), приказ о делении передают специальные молекулы - ростовые факторы через другие белковые молекулы - рецепторы.

Специфическим свойством структуры молекул всех факторов роста и иммуноглобулинов, цитокинов, рецепторов лимфоцитов и эритроцитов и некоторых гормонов (инсулин, вазопрессин и др.) является наличие дисульфидных связей, которые обладают способностью гидролизироваться (разрываться) в присутствии ионов ртути, независимо от наличия других функциональных групп.

Специфическим свойством строения молекул всех цитоплазматических рецепторов и более двух десятков ферментов (включая протеолитические) является наличие связывающих участков свободных сульфгидрильных групп.

Обратимым блокированием сульфгидрильных групп рецепторов факторов роста, рецепторов стероидных гормонов и адренергических рецепторов ионами ртути или мышьяка приостанавливается рост опухоли.

Дублирующая противоопухолевая защита обеспечивается за счет разрыва дисульфидных связей факторов роста, иммуноглобулинов, рецепторов лимфоцитов и эритроцитов в присутствии ионов ртути или мышьяка.

Явление разрыва дисульфидных связей иммуноглобулинов, некоторых гормонов (инсулин, вазопрессин), цитокинов, рецепторов лимфоцитов и эритроцитов обеспечивает свойство препарата как иммуномодулятора.

Обратимое блокирование препаратом сульфгидрильных групп ферментов и рецепторов обеспечивает организму защиту от радиационного воздействия.

Исходя из того, что на поверхности опухолевых клеток рецепторов факторов роста в 20-100 раз больше, чем на поверхности других клеток, а функциональ-

ная группировка рецепторов факторов роста - сульфгидрильная группа, к которой ионы ртути имеют самое высокое сродство, то воздействие на опухолевые клетки в 10-100 раз сильнее.

Действующее вещество заявляемого средства - дихлорид ртути при растворении не проводит электрического тока (неионизировано), а неионизированные молекулы легко проникают через мембраны, в том числе и в мозг, а проникнув, попадают в цитоплазму с более низкой pH, в то же время все патогенные клетки, включая опухолевые, имеют аномально низкие величины pH, и вследствие повышения кислотности именно патогенные клетки поглощают ртуть, то есть обеспечивается избирательное воздействие на патогенные клетки.

Заявляемое средство, благодаря описанному механизму действия обладает способностью восстанавливать нарушенное функционирование системы регуляции размножения клеток ткани. Заявляемое средство обладает иммуномодулирующим действием. Под влиянием заявляемого средства происходит перестройка внутренних регуляторных механизмов, объединяющих иммунные клетки в единую систему и нормализация иммунологических параметров.

Лучший вариант осуществления изобретения.

Заявляемое средство, согласно изобретению, содержит в качестве действующего вещества дихлорид ртути или арсенит калия, или арсенат натрия в количестве 0,01-1,5 мас.% в сочетании с фармацевтически пригодным разбавителем. При этом для внутреннего и наружного применения заявляемое средство предпочтительно содержит дихлорид ртути в количестве 0,01-0,1 мас.% при использовании в качестве разбавителя натурального виноградного белого вина с содержанием сахара 3-4 мас.% или молочной сыворотки с содержанием сахара 3-4 мас.%; или содержит дихлорид ртути в количестве 0,03-0,13 мас.% при использовании в качестве разбавителя смеси свиного жира, меда натурального и этилового спирта. Указанные количества дихлорида ртути в заявляемом средстве подобраны экспериментально и обеспечивают эффективность действия заявляемого препарата. Снижение содержания дихлорида ртути ниже указанного предела или повышение выше заявленного предела нецелесообразно, так как не обеспечивает достижения желаемого результата.

Целесообразно, для лечения острых и хронических лейкозов использовать заявляемое средство для внутреннего применения, содержащее в качестве действующего вещества арсенат натрия или арсенит калия в количестве 0,05–0,15 мас.% в сочетании с разбавителем – натуральным виноградным белым вином с содержанием сахара 3–4 мас.% или молочной сывороткой с содержанием 3–4 мас.%.

Указанные количества действующих веществ также подобраны экспериментально и обеспечивают эффективность действия заявляемого средства. Заявляемое средство стимулирует многие функции организма, ослабляет окислительные процессы и повышает усвоение азота и фосфора, ограничивая расщепление белков, улучшает обмен в клетках и тканях, оказывая таким образом общетонизирующее действие, улучшает общее состояние, увеличивает процент гемоглобина и количество эритроцитов в крови.

Заявляемое средство для наружного применения содержит действующее вещество – дихлорид ртути в количестве 0,3–1,5 мас.% в сочетании с разбавителем – натуральным виноградным белым вином с содержанием сахара 3–4 мас.% или молочной сывороткой с содержанием сахара 3–4 мас.%.

В качестве натурального виноградного белого вина можно использовать, например, одно из следующих марок вин "Муцвани", "Совиньон" и другие. В технологию изготовления таких вин входит процесс нагревания до 60°C, необходимый для прекращения сбраживания части сахаров. При указанной температуре происходит обратимая коагуляция растительных белков, в небольшом количестве входящих в состав вина, в результате чего освобождаются сульфгидрильные группы белков – SH, которые обратимо блокируются ионами ртути или мышьяка, вследствие этого устраняется токсичность раствора.

В состав молочной сыворотки также входят обратимо коагулированные белки с высвободившимися сульфгидрильными группами – SH, которые обратимо блокируются ионами ртути или ионами мышьяка, вследствие чего токсичность раствора снижается до нуля.

Заявляемое средство может быть рекомендовано для лечения следующих заболеваний: все виды доброкачественных опухолей; все виды злокачественных опухолей; иммунодефициты различного происхождения; ревматизм; ревматоидные артриты; полиартриты; бронхиальная астма;

волчанка системная красная; язвы желудка; трофические язвы; герпес; псориаз; кишечная инфекция; нейтродермиты и другие заболевания.

В зависимости от формы, стадии заболевания, переносимости препаратов и других индивидуальных особенностей организма, выбор и длительность применения заявляемого средства может меняться, в то же время следует придерживаться определенных принципов лечения. Так например, следует придерживаться диетических ограничений с исключением таких продуктов питания, как мясо, рыба, яйца, поскольку при лечении заявляемым средством блокируются сульфгидрильные группы в системе протеолитических ферментов, то есть снижается возможность организма усваивать белковую пищу.

Чаще лечение начинают с приема заявляемого средства внутрь – первые три дня по 5 мл (или 5 г) 3 раза в день, далее по 10 мл (или 10 г) x 3 раза в день в течение месяца. Параллельно приему препарата внутрь или независимо от него осуществляют местное воздействие заявляемым средством в виде примочек, тампонов, спринцеваний и клизм. В зависимости от локализации процесса выбор зоны необходимого воздействия различен – на копчик, паховые лимфоузлы, подмышечную область, позвоночник, суставы, локализованные образования, покровные или костно-суставные ткани. Так, например, при лечении заболеваний молочной железы или женской половой сферы на фоне приема заявляемого средства внутрь можно использовать местные примочки, а также влажные тампоны и клизмы. При лечении поражений желудка на фоне приема заявляемого средства внутрь, примочки на подмышечные области и копчик или клизмы. При поражении предстательной железы – заявляемое средство внутрь и в виде примочек на копчик, паховые и подмышечные лимфоузлы. При миелолейкозе – заявляемое средство внутрь и в виде примочек на копчик, грудную полость, паховые и подмышечные лимфоузлы, позвоночник, суставы. При поражении мягких тканей и остеогенных саркомах – заявляемое средство внутрь и в виде примочек на копчик, паховые и подмышечные области, позвоночник, область поражения.

Заявляемое средство с повышенной концентрацией ртути применяется при лечении злокачественных заболеваний легких, при наличии гноя и крови в мокроте, при лечении поражений в запущенных случаях.

Заявляемое средство с действующим веществом – дихлорид ртути хорошо зарекомендовало себя при лечении кожных заболеваний, таких как псориаз и нейродермит. Это связано в основном, по-видимому, с иммуномодулирующими свойствами заявляемого средства, которое при наружном применении проявляет также противовоспалительное и репаративное свойство.

Применение заявляемого средства с действующим веществом – дихлорид ртути при лечении трофических язв нижних конечностей показало положительные результаты при назначении средства внутрь по общей схеме и наружно в виде примочек. Курс лечения составляет 1 месяц. При необходимости после месячного перерыва курс лечения может быть повторен.

Заявляемое средство приготавливают по известной методике путем смешения исходных компонентов.

Заявляемое средство было изучено в эксперименте на животных и испытано в клиниках на людях.

Изучение острой токсичности заявляемого средства было проведено на 192 здоровых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, находившихся в стандартных условиях питания и содержания. За 12 ч до испытаний и во время их проведения животные находились в помещении вивария с постоянной температурой и вентиляцией. За 2 ч до начала испытаний животным прекращали дачу воды и корма.

Определение параметра острой токсичности (LD_{50}) каждой из лекарственных форм проводили методом Литчфилда и Уилкоксона при пероральном пути введения, соответствующем назначению, и внутрибрюшинном, обеспечивающем достижение высокого токсического эффекта.

Путем отбора и взвешивания были выделены 10 групп крыс для введения заявляемого препарата (в виде вариантов – жидкая форма на вине и на молочной сыворотке). Число животных в каждой группе равнялось 6.

При внутрибрюшинном пути введения соответствующим группам крыс вводили 5; 4; 3; 2 и 1 мл заявляемого средства, что соответствовало дозам действующего вещества – 1,65; 1,32; 0,99; 0,66 и 0,33 мг/кг. Перорально же вводили 2, 1,5; 1 и 0,5 мл, что соответствовало дозам действующего вещества – 0,66; 0,495; 0,33 и 0,165 мг/кг. В контроле животным вводили соответствующие растворители – натуральное виноградное белое вино и молочную сыворотку.

Наблюдения за животными проводили в течение 14 дней после введения заявляемого средства. При этом оценивали общее состояние животных, их поведение и массу тела.

После введения указанных доз заявляемого препарата у крыс наблюдали снижение двигательной активности, сонливость. Эти явления были более выражены при внутрибрюшинном введении. Однако случаев смертности животных в первые несколько дней после введения не отмечали. Кроме того, при пероральном введении заявляемого средства (в виде вариантов на вине и молочной сыворотке) случаев смертности не наблюдали и в дальнейшем в течение всего срока наблюдения. При этом различий в массе тела, общем состоянии и поведении животных в сравнении с контролем выявлено не было.

Аналогичные результаты были получены и при внутрибрюшинном введении заявляемого средства (вариант на вине) случаев смертности не наблюдали и различий с контролем в поведении и величинах массы тела обнаружено не было.

Отсутствие случаев смертности при пероральном введении и при внутрибрюшинном введении заявляемого препарата (жидкая форма на вине), несмотря на введение максимально допустимых их объемов, не позволило рассчитать основной параметр острой токсичности LD_{50} , что указывает на низкую токсичность этих форм при указанных путях введения и используемых дозах.

При внутрибрюшинном введении заявляемого средства (жидкая форма на молочной сыворотке) были выявлены случаи смертности крыс на 5, 6, 7, 8 и 9-е сутки после введения. При этом у животных перед гибелью отмечали вялость, паралич задних конечностей, а также обнаружили нарушения шерстного покрова. У выживших крыс эти явления были мало выражены и к 14 суткам по поведению и показателю массы тела они не отличались от контроля.

Анализ частоты смертности животных, проведенный методом Литчфилда и Уилкоксона, позволил рассчитать LD_{50} для заявляемого средства (вариант на молочной сыворотке) при их внутрибрюшинном введении.

Величина LD_{50} у крыс при внутрибрюшинном введении заявляемого средства (жидкая форма на молочной сыворотке) составляет 5,8 (1,98–8,8) мг/кг веса животного.

Были проведены исследования противоопухолевой активности заявляемого средства на опухолевых перевиваемых культурах.

Исследование проводили на перевиваемых лейкоцитарных опухолевых культурах линии L-41.

Культивирование культур проводили по общепринятому методу. Плотность посева клеток составляла — $1 \cdot 10^5$ клеток в 1 мл среды. В качестве питательной среды использовали в равных соотношениях среду 199 и среду Игла с добавлением 10% бычьей сыворотки и антибиотиков: 100 ед. пенициллина и 50 ед. стрептомицина на 1 мл среды. Заявляемое средство и отдельно разбавитель — вино "Эрети" и действующее вещество — дихлорид ртути разводили на безбелковой питательной среде и вносили их в различных концентрациях в 3-4 культуры для контакта с клеточным монослоем. Так как действующим веществом в заявляемом средстве является дихлорид ртути, то мы в предварительном опыте для сравнения установили, что ED_{50} дихлорида ртути, тормозящая рост опухолевых культур L-41 составляет менее 10 мкг/мл. На вторые сутки после постановки опыта производили микроскопическую оценку действия препарата по 4-х балльной системе и количественное определение содержания белка культур по методу Лоури в модификации Олма и Игла.

Критерий цитостатической активности препарата — процент торможения роста культур по угнетению синтеза белка. Данные опыта представлены в табл. 1.

Согласно существующим стандартным методам отбора противоопухолевых препаратов — препарат является активным если его ED_{50} меньше или равны 100 мкг/мл.

Исследования показали, что ED_{50} заявляемого средства составляет ~10 мкг/мл, что в 10 раз превышает стандарт и свидетельствует о его выраженном цитостатическом действии на опухолевых культурах.

Из приведенных данных видно, что заявляемое средство оказывает выраженное тормозящее действие на опухолевые культуры в концентрации 9,9 мкг/мл, что и составляет его ED_{50} , дихлорида ртути составляет примерно 8 мкг/мл. Вино в

исследованных концентрациях оказывает на культуры незначительное стимулирующее воздействие в пределах 4,2-8,8%.

Было проведено изучение иммунофармакологических свойств заявляемого средства.

Проведено исследование влияния заявляемого средства на массу основных органов иммунной системы.

Опыты проводили на мышах линий СВА, С57В1 и гибридах первого поколения этих линий.

Заявляемое средство (в виде двух вариантов: разбавитель — вино и разбавитель — молочная сыворотка) вводили мышам линий С57В1 и гибридам первого поколения линий СВА х С57В1 в течение 10 дн. Через сутки после последнего введения заявляемого средства животных взвешивали, забивали, извлекали селезенки и определяли их массу.

Результаты взвешивания и подсчета массовых коэффициентов представлены в табл. 2.

Данные этих опытов показывают, что заявляемое средство не влияет на массу селезенки и массовый коэффициент этого органа при введении препаратов в течение 10 дн.

В следующих экспериментах заявляемое средство вводили в течение 30 дн и затем проводили взвешивание тимусов (в опытах использовали мышей линии СВА).

Из результатов, представленных в табл. 3, следует, что на вес тимуса препарат в данных экспериментальных условиях не влиял.

Было исследовано влияние заявляемого средства на реакцию "трансплантат против хозяина".

Эти исследования проводили по следующей методике.

Мышам — гибридам первого поколения линий СВА и С57В1 в подушечку одной задней лапки подкожно вводили клетки лимфатических узлов мышей линии С57В1, в контрлатеральную лапу вводили то же количество сингенных клеток лимфоузлов гибридов. На восьмые сутки после перевивки клеток лимфатических узлов доноров определяли массу подколенных лимфатических узлов обеих лап реципиентов. Реакцию оценивали по индексу реакции (ИР), рассчитанному по формуле:

$$ИР = \frac{\text{Вес лимфоузла при введении клеток С57В1}}{\text{Вес лимфоузла при введении клеток гибридов}}$$

Заявляемое средство (в двух вариантах: разбавитель — молочная сыворотка и разбавитель — вино) вводилось в течение

10 и 20 дн донорам и реципиентам.

Результаты этих исследований представлены в табл. 4 и 5.

Как следует из данных, представленных в табл. 4 и 5, заявляемое средство оказывает мощное влияние на клеточный иммунитет в реакции "трансплантат против хозяина".

Своеобразие действия заявляемого средства заключается в том, что эффект достигается как при введении препарата реципиентам, так и донорам. Во всех случаях происходит увеличение массы лимфатических узлов при пересадке клеток той же линии мышей. Эти "контрольные" лимфоузлы достигают размеров "опытных", т. е. тех, реакцию в которых осуществляют лимфоидные клетки родительской линии против клеток генотипа гидридов. Масса этих "опытных" лимфоузлов практически одинакова во всех группах животных, включая мышей, не получавших заявляемое средство. Следовательно, заявляемое средство при введении в течение 10 дн как донорам, так и реципиентам не влияет на массу тех лимфатических узлов, в которых и протекает реакция лимфоцитов доноров против клеток чужеродного генотипа, но усиливает реакцию лимфоцитов против клеток собственного генотипа. При таком характере действия препарата индекс реакции лишь незначительно превышает 1 в опытных группах.

При увеличении курса введения заявляемого средства донорам до 20 дн возрастает масса обоих лимфоузлов ("опытных" и "контрольных") и становится выше, чем в группе животных, не получавшей заявляемого средства (табл. 4). Однако, между собой эти лимфоузлы отличаются незначительно, и индекс реакции равен 1,24.

Исследовано влияние заявляемого средства на количество розеткообразующих клеток в селезенках мышей. Популяция розеткообразующих клеток является смешанной, но практика показывает, что их определение является одним из наиболее чувствительных тестов при исследовании иммуностропного действия самых разнообразных химических соединений.

Влияние заявляемого средства на число розеткообразующих клеток в селезенках определяли у мышей оппозитных линий, иммунизированных эритроцитами барана. Курсы введения заявляемого средства различной длительности начинали проводить до иммунизации животных тест-антигеном и продолжали еще пять дней после иммунизации. На седьмые сутки после антигенного стимула мышей забивали и в селезенках определяли количество клеток, связывающих эритроциты барана.

Полученные данные свидетельствуют, что заявляемое средство в терапевтической дозе после 10 и 20 дн перорального введения мышам уменьшает количество антигенсвязывающих клеток в селезенках мышей как высоко, так и низкоотвечающей линии. При этом в случае низкоотвечающей линии животных снижение интенсивности иммунного ответа более заметно.

Влияние заявляемого средства на число антителообразующих клеток в селезенках мышей проводили, исследуя действие средства на число гемолизинпродуцирующих клеток в этом органе животных, иммунизированных эритроцитами барана. Курсы введения заявляемого средства различной длительности начинали проводить до иммунизации животных тест-антигеном и продолжали еще три дня после иммунизации. Препарат вводили животным перорально в дозе, эквивалентной терапевтической, ежедневно. На 5 сутки после иммунизации мышей эритроцитами барана животных забивали и в селезенках определяли количество клеток, продуцирующих антитела.

Полученные данные показали, что заявляемое средство уменьшает количество антителообразующих клеток в селезенках мышей как низко, так и высокоотвечающих линий при иммунизации животных эритроцитами барана в качестве тест-антигена. При этом степень снижения числа гемолизинпродуцирующих клеток зависит от длительности курса введения препарата. При введении заявляемого средства в течение 20 дн это снижение становится статистически значимым у животных обеих линий.

Влияние заявляемого средства на количество циркулирующих в крови антител проводили через 10 и 20 дн после введения препарата и через 7 дн после иммунизации мышам эритроцитами барана. Курсы введения заявляемого средства различной длительности начинали проводить до иммунизации животных тест-антигеном и продолжали еще пять дней после иммунизации.

Полученные результаты показали, что ни у высоко- ни у низкоотвечающих животных заявляемое средство не влияло на эту реакцию гуморального иммунитета при исследовании показателей интенсивности иммунного ответа после 10 и 20 дн перорального введения препарата в терапевтической дозе.

Таким образом, количество антител, наиболее интегральный показатель ин-

тенсивности иммунного ответа, при введении заявляемого средства сохраняется в пределах нормального (контрольного) уровня.

Исследовалось также влияние заявляемого средства на длительность гексеналового сна как показателя функционального состояния монооксигеназной системы организма.

Опыты проводили на беспородных мышак-самцах, массой 20–22. Животным вводили средство ежедневно перорально в течение одной и трех недель; контрольным группам вводили тот же объем физиологического раствора. Тест-метаболит (гексенал) вводили внутривентально в дозе 70 мг/кг и оценивали длительность наркотического состояния мышей.

Полученные результаты показали, что введение заявляемого средства в терапевтической дозе в течение одной или трех недель не влияет на длительность метаболизма гексенала, что свидетельствует об отсутствии существенных реакций со стороны микросомальной системы ферментов организма при действии этого препарата.

Таким образом, на основании проведенного исследования некоторых иммунофармакологических свойств заявляемого средства выявлено значительное иммуностроительное действие его в отношении реакции клеточного иммунитета – реакции "трансплантат против хозяина". Под влиянием заявляемого средства происходила стимуляция лимфоцитов как в отношении реакций против чужеродных клеток (при введении препарата в течение 3 недель), так и в отношении клеток того же генотипа, но находящихся в другой особи (при введении препарата 10 и 20 дн). Эти результаты были получены как при введении заявляемого средства реципиентам, так и при введении их донорам.

В условиях экспериментов препарат ингибировал иммунное розеткообразование и снижал количество антителообразующих клеток в селезенках мышей. Однако интегральные показатели гуморального иммунитета – титры циркулирующих в крови антител, – оставались в опытных группах на уровне этих характеристик у контрольных животных.

В терапевтических дозах заявляемое средство не оказывало влияния на функциональную активность монооксигеназной ферментной системы, вместе с иммунной являющейся частью единой системы организма, обеспечивающей его ответ на внешние воздействия. Это также свиде-

тельствует о мягком иммуностроительном действии заявляемого средства.

Изучение способности заявляемого средства индуцировать генные мутации на стандартных тест-штаммах *S.typhimurium* TA 100, TA 98, TA 1537 методом Эймса, показало, что заявляемое средство не обладает мутагенной активностью.

Было проведено клиническое изучение иммуностроительных свойств заявляемого средства. Изучение проводилось на добровольцах (78 пациентов): с различными опухолевыми заболеваниями – 56 человек; ревматоидным артритом (II–III рентгенологические стадии и II–III степень активности) 22 человека.

Были исследованы следующие показатели: общее количество лимфоцитов, число В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, содержание иммуноглобулинов С, М, А и Е и циркулирующих иммунных комплексов, функциональная активность Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров) и В-лимфоцитов в реакциях бласттрансформации с различными митогенами, фагоцитарная активность и цитохимическая характеристика ферментативной активности иммунокомпетентных клеток.

Лечение заявляемым средством проводилось в соответствии с применяемой схемой. Иммунологические обследования осуществляли перед началом лечения, в процессе лечения: после первых двух недель применения препарата и после одного курса (четыре недели с начала лечения), – и спустя 2–3 мес после окончания приема препарата. В некоторых случаях определение иммунологических показателей проводили при повторных курсах введения средства и спустя 6 месяцев после начала приема заявляемого средства.

Динамика течения основного заболевания при лечении заявляемым средством в данных исследованиях становилась положительной после приема препарата более двух недель.

Субъективно онкологические больные после курсового приема заявляемого средства отмечали значительное улучшение общего самочувствия. Объективно – были отмечены случаи уменьшения размеров опухоли и лимфоузлов, восстановление проходимости кишечника. После проведения двух-трех курсов лечения заявляемым препаратом больные положительно оценивали самочувствие, сохраняли трудоспособность; некоторую слабость связывали с необходимостью соблюдения диеты.

У большинства больных ревматоидным артритом врачи отметили положительную динамику суставного синдрома в виде уменьшения скованности после одного курса терапии препаратом. В этих условиях было обнаружено исчезновение фибромы наружных половых органов у одной из больных.

При обследовании больных до лечения заявляемым средством отмечается мозаичный характер изменений иммунологического статуса как у больных различными заболеваниями, так и у больных одной группы. При этом величины исследованных параметров иммунитета не выходили за рамки средне-физиологических показателей у практически здоровых людей. Однако, у значительного числа онкологических больных было нарушено соотношение субпопуляций Т-хелперов: Т-супрессоров.

Единственным показателем, однонаправленно измененным у всех пациентов, является количество циркулирующих иммунных комплексов, которые увеличены и у онкологических больных, и у пациентов, страдающих ревматоидным артритом.

Через две недели после начала приема заявляемого средства при исследовании показателей иммунитета у пациентов была обнаружена значительная реакция иммунной системы.

У большинства больных обеих групп наблюдалось снижение общего числа лимфоцитов, снижение Т- и В-лимфоцитов, снижение Т-хелперов и заметное снижение Т-супрессоров, изменение иммуноглобулинов различных классов носило разнонаправленный характер у разных пациентов, у онкологических больных отмечено увеличение фагоцитарной активности моноцитов и лейкоцитов. Количество же циркулирующих иммунных комплексов уменьшалось и у онкологических больных и у больных ревматоидным артритом.

Важно отметить, что у онкологических больных при нарушении соотношения Т-хелперов:Т-супрессоров при снижении числа Т-лимфоцитов, уменьшение численности их субпопуляций происходило в разной степени. За счет этого достигалось восстановление соотношения Т-хелперов:Т-супрессоров, хотя и на низком функциональном уровне.

Изменение содержания В-лимфоцитов и особенно уровня иммуноглобулинов различных классов носили нерегулярный характер.

Данные изучения пролиферативной активности лимфоцитов в реакциях бласттрансформации подтверждают вывод о зна-

чительной реакции иммунной системы при введении заявляемого средства и о существенных индивидуальных особенностях этой реакции после двух первых недель приема препарата.

По окончании первого курса лечения среди изменений показателей иммунитета обращает на себя внимание заметное уменьшение циркулирующих иммунных комплексов. При всем разнонаправленном характере колебаний остальных иммунологических параметров необходимо отметить тот факт, что они не выходят за границы физиологической нормы.

Аналогичная картина сохраняется при исследовании иммунологических показателей у пациентов через 2-3 месяца после окончания первого курса терапии перед второй серией приема препарата. В течение повторного курса индивидуальные изменения иммунологических параметров у больных носят тот же характер, что и при первом курсе терапии, но не имеют единого вектора направленности у всех больных. В процессе исследований пытались объединить больных в группы по типам изменения, связать эти изменения с группами крови, однако, четких закономерностей выявить не удалось.

Через 6 месяцев после приема 2-3 курсов лечения заявляемым средством отмечена положительная динамика изучаемых показателей.

При анализе всех представленных к рассмотрению результатов клинических иммуностропных свойств заявляемого средства, обращает на себя внимание в высшей степени индивидуальный характер реакции иммунной системы каждого больного. В целом реакция протекает в две фазы. Первая - характеризуется ненаправленными изменениями иммунологических показателей. Очевидно, под влиянием заявляемого средства происходит перестройка внутренних регуляторных механизмов, объединяющих иммунные клетки в единую систему. Вторая фаза - фаза нормализации иммунологических параметров. Общими здесь являются два эффекта: уменьшение содержания циркулирующих иммунных комплексов; нормализация соотношения субпопуляций Т-хелперов:Т-супрессоров. Оба наблюдаемых явления имеют положительное прогностическое значение, так как свидетельствуют о нормализации состояния иммунной системы. Уменьшение циркулирующих иммунных комплексов наблюдается у всех больных (онкологических и страдающих ревматоидным артритом), нормализация соотноше-

ния субпопуляций лимфоцитов характерна для большинства пациентов данных групп.

Заявляемое средство было испытано в клиниках более чем на 250 больных. Препарат прошел испытания при лечении следующих заболеваний: злокачественные и доброкачественные опухоли, ревматизм, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, нейродермиты и другие заболевания.

Преимущественными онкологическими заболеваниями являлись: заболевания женских органов (рак молочной железы, рак тела и шейки матки, рак яичников), заболевания кроветворной системы (лимфогранулематоз, лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миеломная болезнь), заболевания внутренних органов и тканей (рак прямой кишки, желудка, печени, носоглотки, кожи и др.); из опухолей доброкачественной природы, такие как аденома предстательной железы, фибромиома матки, папиллома, киста, мастопатия молочных желез, полип прямой кишки и другие.

Возрастной контингент больных 20-60 лет; сроки лечения заявляемым средством составили от 0,5 до 2-х лет и более.

Заявляемое средство применялось по вышеописанной методике: внутрь — первые три дня по 5 мл 3 раза в день, далее 10 мл х 3 раза в день в течение месяца. Параллельно приему препарата внутрь проводилось местное наружное воздействие заявляемым средством в зависимости от локализации процесса заболевания. Препарат наружно применялся в виде примочек, тампонов, спринцеваний, клизм. Препарат наносился в зоны необходимого воздействия — на копчик, паховые лимфоузлы, подмышечную область, позвоночник, суставы, локализованные образования, покровные или костно-суставные ткани.

Анализ результатов лечения заявляемым средством, в том числе онкологических больных IV, III, II стадий заболевания (со сроками лечения: более 0,5 года, более 1 года, более 2-х лет), а также длительная поддерживающая терапия заявляемым средством выявили положительный эффект лечения, как для не леченных ранее, так и леченных ранее больных.

Наблюдалась полная регрессия опухоли (злокачественной) в зависимости от вида заболевания, стадии, сроков лечения у больных до 34,3%; у больных с опухолями доброкачественной природы до 80,8%. У ряда больных наблюдалась стабилизация процесса, уменьшение размера опухоли. У всех больных отмечалось улучшение общего состояния.

Для лучшего понимания настоящего изобретения приводятся следующие конкретные примеры приготовления заявляемого средства и его клинических испытаний.

Пример 1. Заявляемое средство следующего состава:

Дихлорид ртути, г	0,01
Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 4 мас.%, мл	100

Заявляемое средство готовят следующим образом.

Дихлорид ртути растворяют в виноградном вине в указанных количествах в обычных условиях (при комнатной температуре). Получают прозрачный раствор, светло-желтого цвета (рН=3,1). Полученный препарат хранят в посуде из темного стекла при температуре не выше 15°C в темном месте. При хранении возможно выпадение осадка соединений винной кислоты, поэтому перед употреблением раствор необходимо взбалтывать.

Препарат пригоден для внутреннего и наружного применения.

Пример 2. Заявляемое средство следующего состава:

Дихлорид ртути, г	0,06
Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 3 мас.%, мл	100

Приготавливают средство аналогично примеру 1. Получают прозрачный раствор, желтоватого цвета, рН = 3,3.

Препарат пригоден для внутреннего и наружного применения.

Пример 3. Заявляемое средство следующего состава:

Дихлорид ртути, г	0,1
Молочная сыворотка с 4 мас.%-ным содержанием сахара, мл	100

Приготавливают средство аналогично примеру 1. Получают прозрачный раствор, светло-кремового цвета.

Препарат пригоден для внутреннего и наружного применения.

Пример 4. Заявляемое средство следующего состава:

Дихлорид ртути, г	0,3
Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 3 мас.%, мл	100

Приготавливают средство аналогично примеру 1. Получают прозрачный раствор, светло-желтого цвета, рН=3,2.

Препарат пригоден для наружного применения.

Пример 5. Заявляемое средство следующего состава:

Дихлорид ртути	1,5
Молочная сыворотка с 3 мас. %-ным содержанием сахара, мл	100

Приготавливают средство аналогично примеру 1. Получают прозрачный раствор светло-кремового цвета.

Препарат пригоден для наружного применения.

Пример 6. Заявляемое средство следующего состава, г

Дихлорид ртути	0,25
Свиной жир	230
Мед натуральный	240
Спирт 96°	До 750

Приготавливают средство следующим образом.

Дихлорид ртути растворяют в этиловом спирте. Предварительно размягченный свиной жир смешивают с медом натуральным в указанных количествах. Затем раствор дихлорида ртути суммы в этиловом спирте небольшими порциями, тщательно растирая, вносят в смесь жира с медом. Получают заявляемое средство в виде кремообразного продукта, светло-желтого цвета.

Препарат пригоден для внутреннего и наружного применения.

Пример 7. Заявляемое средство следующего состава:

Арсенит калия, г	0,05
Натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 4 мас. %, мл.	До 100

Заявляемое средство готовят путем растворения арсенита калия в натуральном виноградном белом вине в указанных количествах. Получают прозрачный раствор, светло-желтого цвета, pH = 3,2.

Препарат пригоден для внутреннего применения.

Пример 8. Заявляемое средство следующего состава:

Арсенат натрия, г	0,15
Молочная сыворотка с содержанием сахара 3 мас. %, мл	До 100

Заявляемое средство готовят путем растворения арсената натрия в молочной сыворотке с содержанием сахара 3 мас. % в указанных количествах. Получают прозрачный раствор, светло-желтого цвета.

Препарат пригоден для внутреннего применения.

Пример 9. Были проведены клинические испытания заявляемого средства на 99 онкологических больных, из них: 67 больных имели злокачественные опухоли, 32 больных имели опухоли доброкачественной природы. Из группы 67 больных 32 прошли курс предварительного лечения (операция, полихимиотерапия, гамма-терапия), 35 – не подвергались ранее лечению.

Большинство онкологических больных: 21 человек имели IV-ю стадию заболевания, 18 больных – III-ю; II-я стадия заболевания отмечена у 6 больных. Для 22 больных стадия заболевания не определена.

Контингент онкобольных по возрасту: от 40 до 60 лет – 39 человек. От 20 до 40 лет – 7 человек, старше 60 лет – 14 человек. По полу: 11 мужчин, 56 – женщин.

Сроки лечения больных заявляемым средством составляли: более 0,5 года 28 больных (41,8%); более 1 года 3 больных (4,5%); более 2-х лет 19 больных (28,3%). Длительная поддерживающая терапия заявляемым средством проводилась у 17 больных (25,4%).

Преимущественными заболеваниями являлись: злокачественные опухоли (рак молочной железы, рак тела, шейки матки, рак яичников, прямой кишки, желудка, печени, носоглотки, кожи; заболевания кровеносной системы – лимфогранулематоз, лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, миеломная болезнь), из опухолей доброкачественной природы (аденома предстательной железы), фибромиома матки, папиллома, киста, мастопатия молочных желез, полипы прямой кишки).

Для онкологических больных (ранее не подвергавшихся лечению) – 35 человек (100%) получены следующие результаты. Полная регрессия опухоли (сняты с учета у онколога), практически здоровы 12 человек (34,3%).

Заболевания: рак молочной железы III–IV ст., фиброзно-кистозная мастопатия (злокачественная форма), рак матки, рак яичников, остеогенная саркома, меланома, лимфолейкоз).

Стабилизация процесса наблюдалась у 12 больных (34,3%). (Заболевания: рак молочной железы III–IV ст., аденокарцинома молочных желез, аденокарцинома простаты, IV ст. (метастазы в легкие), рак прямой кишки, IV ст., рак носоглотки (метастазы в мозг, позвоночник), бластома нижней части пищевода (злокачественная опухоль, III ст.,).

Уменьшение размера опухоли у 9 больных (25,8%) (Заболевание: рак молочной железы).

Улучшение общего состояния у 1-го больного (2,8%).

Дальнейшее прогрессирование процесса имело место у 1-го больного (2,8%).

Для онкологических больных, леченных ранее 32 человека (100%) результаты лечения следующие.

Полная регрессия опухоли. Сняты с учета у онколога. Практически здоровы – 6 больных (18,8%). (Заболевания: рак молочной железы III–IV ст., рак яичников, IV ст., объемное образование правой доли печени (злокачественная форма), базалиома ушной раковины).

Стабилизация процесса наблюдалась у 12 больных (37,6%). (Заболевания: рак молочной железы blastoma молочной железы, IV ст. (злокачественная форма), рак шейки матки, рак глотки, III ст., рак правой доли печени, рак прямой кишки, ротоглотки, желудка, поджелудочной железы, хронический лимфолейкоз III ст., острый лимфобластный лейкоз).

Уменьшение размера опухоли у 2-х больных (6,2%). (Заболевание: рак молочной железы).

Данных по рецидиву не обнаружено у 4 больных (12,5%).

Улучшение общего состояния у 4-х больных (12,5%).

Ремиссия у 2-х больных (6,2%).

Состояние удовлетворительное у 1 больного (3,1%).

Дальнейшее прогрессирование процесса имело место у 1-го больного (3,1%).

Положительный эффект лечения онкологических больных (ранее леченых и нелеченых) заявляемым средством составляет 79%).

Отсутствие эффекта у одного больного (2,9%).

Результаты лечения опухолей доброкачественной природы (ранее не леченых больных) – 26 человек (100%):

Полная регрессия опухоли, сняты с учета у онколога, практически здоровы – 21 больной (80,8%). (Заболевания: фиброаденома молочных желез, мастопатия, фиброма, фибромиома матки, полип прямой кишки, полип шейки матки, поликистоз, гнойная опухоль яичников, лимфоаденит и другие).

Стабилизация процесса наблюдалась у 2-х больных (7,7%). (Заболевания: киста молочной железы, внутрипротоковая папиллома молочной железы).

Уменьшение размера опухоли, улучшение общего состояния у 2-х больных (7,6%).

Состояние удовлетворительное у 1-го больного (3,8). Результаты лечения больных (ранее леченных) – 6 человек (100%).

Практически здоров – 1 больной (16,7%). (Заболевание: мастопатия).

Состояние хорошее у 3 больных (49,9%).

Без рецидивов у 1 больного (16,7%).

Ремиссия у 1 больного (16,7%).

Положительный эффект лечения больных с заболеваниями не онкологического характера (опухоли доброкачественной природы) составляет – 81%.

П р и м е р 10. Были проведены клинические испытания заявляемого средства на 157 больных, из которых 138 (87,9%) – онкологические больные (опухоли злокачественной природы); 19 (12,1%) – имели опухоли доброкачественной природы. Из 138 онкологических больных – 94 (68,1%) прошли курс предварительного лечения (операция, полихимиотерапия, гамма-терапия), 44 больных (31,8%) не подвергались такому лечению. Онкологические заболевания (опухоли злокачественной природы) включают:

I – заболевания женских органов (рак молочной железы, рак тела и рак шейки матки, рак яичников) – 72 больных;

II – рак кровеносной системы (лимфогранулематоз, лимфобластная лимфома, лейкозы: хронический лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз) – 14 больных;

III – онкологические заболевания внутренних органов и тканей (рак желудка, рак легкого, рак прямой кишки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы и другие) – 52 больных.

В результате лечения больных заявляемым средством были получены следующие результаты.

Для группы онкологических больных (опухоли злокачественной природы), II, III, IV стадий – 138 человек (100%) установлено:

полная регрессия опухоли у 5 больных (3,6%);

уменьшение размера опухоли у 32 больных (23,5);

стабилизация роста злокачественной опухоли у 61 больных (44,2);

улучшение общего состояния у 28 больных (20,3%);

дальнейшее прогрессирование процесса у 12 больных (8,7%).

Для группы больных с опухолями доброкачественной природы – 19 человек (100%) установлено:

регрессия опухоли у 8 больных (42,1%);

стабилизация процесса у 5 больных (26,2%);

уменьшение размеров опухоли у 4 больных (21,1%);

улучшение общего состояния у 2 больных (10,5%).

Заявляемое средство находит применение в медицине для лечения иммуноде-

фицитов различного происхождения, для лечения всех видов злокачественных и доброкачественных опухолей, ревматизма, ревматоидного артрита, полиартрита, бронхиальной астмы, волчанки системной красной, язвы желудка, герпеса, трофических язв, псориаза, кишечных инфекций, нейродермитов и других заболеваний.

Т а б л и ц а 1

Сравнительное изучение биологической активности заявляемого средства, разбавителя (натуральное виноградное белое вино с содержанием сахара 4 % мас.) и действующего вещества - дихлорида ртути на перевиваемой опухолевой культуре линии L-41

Препарат	Концентрация дихлорида ртути, мкг/мл	Процентное содержание спирта	Содержание белка в мкг/мл	Процент торможения или стимуляции роста культур, %	Достоверность (P)
Контроль	-	-	294,0±10,4	-	
Заявляемое средство	1,1	0,03	318,0±0	7,5 стимуляции	
Заявляемое средство	3,3	0,1	238,3±9,1	18,9 торможения	>0,05
Заявляемое средство	4,8	0,15	224,0±0	23,8 торможения	>0,05
Заявляемое средство	6,6	0,2	214,0±0	27,2 торможения	>0,05
Заявляемое средство	9,9	0,3	144,0±0	51,0 торможения	>0,05
Вино белое натуральное виноградное	-	0,03	316,0±25,1	6,9 стимуляции	
Вино белое натуральное виноградное	-	0,1	318,0±0	7,5 стимуляции	
Вино белое натуральное виноградное	-	0,15	318,0±0	7,5 стимуляции	

Продолжение табл. 1

Препарат	Концентрация дихлорида ртути, мкг/мл	Процентное содержание спирта	Содержание белка в мкг/мл	Процент торможения или стимуляции роста культур, %	Достоверность (P)
Вино белое натуральное виноградное	—	0,2	322,5±5,6	8,8 стимуляции	
Вино белое натуральное виноградное	—	0,3	307,0±13,8	4,2 стимуляции	
Дихлорид ртути	1,0	—	390,3±2,6	1,2 торможения	0,05
Дихлорид ртути	3,3	—	279,0±27,3	5,1 торможения	>0,05
Дихлорид ртути	5,0	—	256,0±5,2	12,9 торможения	>0,05
Дихлорид ртути	8,0	—	154,0±5,0	47,6 торможения	>0,05

Т а б л и ц а 2

Массы селезенки при действии заявляемого средства

№ п/п	Препарат	Количество животных в группе	Масса селезенки, мг	Достоверность (P) отличий от контроля	Массовый коэффициент	Достоверность (P) отличий от контроля
1	Линии С57В1					
2	Контроль	23	86		0,55	
	Заявляемое средство (разбавитель — молочная сыворотка)	9	90	>0,05	0,56	>0,05
3	Заявляемое средство (разбавитель — вино)	10	87	>0,05	0,51	>0,05

Продолжение табл. 2

№ п/п	Препарат	Количество животных в группе	Масса селезенки, мг	Достоверность (P) отличий от контроля	Массовый коэффициент	Достоверность (P) отличий от контроля
1	Гибрид первого поколения линии СВА х С57В1	25	114		0,46	
2	Контроль					
3	Заявляемое средство (разбавитель-молочная сыворотка)	11	112	>0,05	0,48	>0,05
3	Заявляемое средство (разбавитель-вино)	12	114	>0,05	0,46	>0,05

Т а б л и ц а 3

Масса тимуса и селезенки при действии заявляемого средства (разбавитель - вино)

Препарат	Количество животных в группе	Масса тимуса	
		мг	P отличий от контроля
Контроль	8	174	>0,05
Заявляемое средство	7	170	

Т а б л и ц а 4

Влияние заявляемого средства (разбавитель - молочная сыворотка) на массу подколенных лимфоузлов в реакции "трансплантат против хозяина"

Схема введения заявляемого средства, дни		Число животных в группе	Массы лимфоузлов, мг		Индекс реакции
реципиентам	донорам		контрольной лапки	опытной лапки	
Контроль		8	2,8	9,2	3,35
14	10	9	7,2	7,7	1,10
14	20	10	11,5	13,3	1,24
Контроль		11	3,3	7,1	2,4
14	-	9	5,2	6,6	1,3
-	10	10	6,0	7,0	1,3
14	10	10	5,2	6,6	1,4

Т а б л и ц а 5

Влияние заявляемого средства (разбавитель вино) на массу подколенных лимфоузлов в реакции трансплантат против хозяина

Схема введения заявляемого средства, дни		Число животных в группе	Массы лимфоузлов, мг		Индекс реакции
реципиентам	донорам		контроль- ной лапки	опытной лапки	
Контроль		11	3,3	7,1	2,4
14	—	9	6,7	8,2	1,3
—	10	10	4,6	6,2	1,4
14	10	9	5,1	6,3	1,2

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор М.Самборська

Замовлення 520

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101