

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201590638 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2015.08.31

(22) Дата подачи заявки
2013.09.16

(51) Int. Cl. *A61K 35/74* (2015.01)
A61K 8/99 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭКСТРАКТ ГАЛОБАКТЕРИЙ, ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ТКАНИ КОЖИ

(31) 222127; 61/708,657

(32) 2012.09.24; 2012.10.02

(33) IL; US

(86) PCT/IL2013/050786

(87) WO 2014/045280 2014.03.27

(71) Заявитель:
ДР. НОНА ИНТЕРНЭШНЛ ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Кучина Нона (IL)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к композиции для лечения повреждений кожи, содержащей экстракты галобактерий. Указанная композиция дополнительно содержит сильные антиоксиданты, обладающие высоким окислительно-восстановительным потенциалом при растворении в масле и в воде. Сильные антиоксиданты ингибируют известные механизмы окисления, связанные с повреждением кожи, где экстракт галобактерий, таких как археобактерии DN-1, оказывает влияние на широкий круг процессов восстановления ткани кожи после облучения. Предпочтительно композиция предназначена для местной доставки.

A1

201590638

201590638

A1

**КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭКСТРАКТ ГАЛОБАКТЕРИЙ, ДЛЯ МЕСТНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛУЧЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ТКАНИ КОЖИ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Изобретение направлено на композицию для лечения повреждения кожи с помощью экстрактов галобактерий. Более конкретно, изобретение относится к композиции экстрактов галобактерий для улучшения и восстановления тканей кожи после лучевой терапии.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Галобактерии известны как галофильные микроорганизмы. Данный тип архейных может служить хорошей моделью при изучении некоторых аспектов биологии эукариот, таких как репликация, транскрипция и трансляция ДНК. Сравнение генома галофилов с геномом других прокариот позволяет понять адаптацию микробов к экстремальным условиям. Галобактерии являются экстремальными облигатными бактериями. Для роста им необходимы очень высокие концентрации солей (от 10 до 30%) KCl, MgCl₂ и особенно NaCl. Указанные организмы выделяют из естественных сред. Для поддержания внутреннего осмотического давления, которое должно находиться в равновесии с концентрацией NaCl в среде, галобактерии аккумулируют от 3 до 4 М соли в цитоплазме в виде KCl. Суспендирование галобактерий в среде, содержащей NaCl в концентрации 2М, вызывает полную потерю жесткости бактериальной оболочки, и бактерия при этом принимает округлую форму. Уменьшение концентрации соли ниже 1 М приводит к лизису бактерий.

Колонии галобактерий окрашены в красный цвет, их оболочки действительно содержат красящие пигменты (бактериоруберины), которые защищают их от интенсивного ультрафиолетового излучения, которому они подвергаются. Галобактерии содержат пигмент галородопсин, который закачивает в клетку ионы хлора под влиянием фотонов, создавая градиент напряжения и способствуя получению энергии из света. Данный процесс не имеет отношения к другим формам фотосинтеза, включающим транспорт

электронов, однако при этом и галобактерии не способны к усвоению углерода из углекислого газа.

В насыщенной солевой среде галобактерии обычно имеют форму продолговатой бациллы длиной 4–10 мкм и диаметром 0,7 мкм. Бактерия имеет от 5 до 8 лофотрихальных жгутиков. *Halobacterium halobium* не способна использовать углеводы в качестве источника углерода и энергии.

Заявка ЕР № 1250918 описывает процесс экстракции и использование фракции гликопротеина, выделенного из архебактерии *Halobacterium halobium*.

Описанный продукт, включенный в косметический препарат, обладает особенностью защищать клетки кожи от вредного воздействия загрязнения и/или излучения.

Заявка RU № 2109515 описывает препарат, полученный из штамма *Halobacterium halobium*, обладающий биоактивными свойствами. Указанный штамм производит широкий спектр биологических веществ, обладающих макробиотической активностью. Антирадикальный эффект препарата останавливает разрушающее действие неустойчивых свободных радикалов. Препарат представляет собой лиофилизированный порошок биомассы галобактерий, и его можно использовать в качестве биологически активной добавки к пище, в качестве реагента, уменьшающего токсическое действие противоопухолевых соединений. Препарат можно использовать для профилактики и лечения лучевой болезни.

Известно, что различные экстракты галобактерий обладают полезными косметическими и/или терапевтическими свойствами особенно при лечении рубцов, тепловых, электрических, химических и солнечных ожогов или различных типов язв в виде композиции для местного применения, такой как молочко, крем, лосьон, сыворотка, маска или гель.

Таким образом, сохраняется неудовлетворенная и назревшая потребность в создании средств и способов для улучшения лечения ожогов, пятен и дефектов кожной ткани.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Одной задачей настоящего изобретения является получение композиции для лечения повреждения кожи, содержащей экстракты

галобактерий, экстракты галобактерий содержат сильные антиоксиданты, обладающие высоким окислительно-восстановительным потенциалом при растворении в масле или в воде; сильные антиоксиданты ингибируют известные механизмы окисления, связанные с повреждением кожи; где экстракт галобактерий представляет собой экстракт архебактерий DN-1, который оказывает воздействие в широком диапазоне на восстановление кожной ткани после облучения; композиция приспособлена для местного применения.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно включает экстракты дуналиеллы.

Одна цель настоящего изобретения заключается в получении композиции для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, композиция содержит экстракты галобактерии архебактерии DN-1, экстракты содержат: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и, (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерия DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую можно измерить с помощью одного из *in vitro* методов 1-4; активность в значительной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалента/100 г, измеренной методом 1 определения адсорбционной емкости по отношению к кислородным радикалам (ORAC) в участке обработки.

Задачей настоящего изобретения является получение композиции для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, композиция содержит экстракты галобактерий архебактерий DN-1, экстракты содержат: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и, (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую можно измерить с помощью одного из *in vitro* методов 1-4; активность в значительной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалента/100 г, при измерении методом 4 с определением

железовосстанавливающей способности плазмы крови (FRAP) в участке обработки. Задачей настоящего изобретения является получение композиции для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, композиция содержит экстракты галобактерии архебактерии DN-1, экстракты содержат: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и, (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую можно измерить с помощью одного из *in vitro* методов 1-4; активность в значительной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалента/100 г, при измерении методом 4 с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) в участке обработки.

Задачей настоящего изобретения является получение композиции для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, композиция содержит экстракты галобактерии архебактерии DN-1, экстракты содержат: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и, (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерия DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую можно измерить с помощью одного из *in vitro* методов 1-4; активность в значительной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалента/100 г, при измерении методом 4 с использованием 3-этилбензотиазолина-6-сульфоновой кислоты (ABTS) в участке обработки.

Задачей настоящего изобретения является получение композиции для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, композиция содержит экстракты галобактерии архебактерии DN-1, экстракты содержат: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и, (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерия DN-1 обладает антиоксидантной активностью которую можно измерить с помощью одного из *in vitro* методов 1-4, активность в значительной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-

эквивалента/100 г, при измерении методом 5 определения антиоксидантной способности в эквивалентах тролокса (TEAC), в участке обработки.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где образец сыворотки крови для проведения измерения получают из любого участка организма.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где экстракты галобактерий обеспечивают антиоксидантный и окислительно-восстановительный потенциал в месте раны, который коррелирует с увеличением числа эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и концентрации глутатиона у индивида, получавшего лечение, по сравнению с нелеченным контролем.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где измерение с помощью методов 1-5 общей антиоксидантной активности осуществляют в образце сыворотки композиции или в плазме крови индивида.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где экстракт галобактерий защищает мембраны от окисления путем реагирования с радикалами, образующимися в цепной реакции.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно предназначена для уменьшения клинических синдромов, обусловленных облучением, в различных системах, таких как нервная система, пищеварительная система и сердечно-сосудистая система. Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно предназначена для лечения заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшения состояния иммунной системы и эндокринной системы.

Другой задачей настоящего изобретения является получение

композиции согласно приведенному выше определению, где композиция содержит по весу 2,5%-10% археобактерии DN-1. Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где способ доставки выбран из группы, состоящей из: геля, молочка, лосьона, сыворотки, маски, мазей или крема.

Другой задачей настоящего изобретения является получение композиции согласно приведенному выше определению, где повреждение кожи выбирают из группы, состоящей из: кожного пятна, рубцов, ожогов, мукозида или/и пролежней, возникающих в результате лучевой терапии, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии.

Задачей настоящего изобретения является создание композиции для лечения повреждений кожи, содержащей экстракт галобактерий, которая способствует восстановлению тканей организма после облучения, смягчению подавления, уменьшению клинических синдромов, обусловленных лучевой терапией заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшению состояния иммунной системы и эндокринной системы.

Задачей настоящего изобретения является создание композиции для лечения повреждений кожи, содержащей экстракт галобактерий, которая дополнительно содержит консерванты, сурфактанты, увлажняющие вещества, эмульгаторы, загустители, отдушки, растительные или минеральные масла, антисептические средства, подкисляющие или подщелачивающие вещества, витамины, анти-УФ агенты, растворители, вещества, стабилизирующие pH, силиконы и их комбинации.

Задачей настоящего изобретения является предоставление способа получения фракции археобактерии DN-1, включающего стадии: (a) получение бактериальной массы путем культивирования археобактерий, (b) диспергирование некоторого количества бактериальной массы в растворителе с образованием раствора, (c) экстрагирование раствора галогенированным растворителем, (d) экстрагирование раствора C1-C4 алканолом; и (e) экстрагирование раствора водой.

Экстракт галобактерий представляет собой экстракт

архебактерии DN-1, обладающий антиоксидантной активностью, оказывающей влияние в широком диапазоне на восстановление ткани кожи после облучения; активность в значительной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалента/100 г в участке обработки. Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно предназначена для уменьшения клинических синдромов, возникающих в результате облучения в различных системах, таких как нервная система, пищеварительная система и сердечно-сосудистая система.

Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно предназначена для лечения заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшения состояния иммунной системы и эндокринной системы. Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где композиция содержит по весу 2,5%-10% архебактерии DN-1. Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где способ доставки выбирают из группы, состоящей из: геля, молочка, лосьона, сыворотки, маски, мазей или крема.

Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где композиция лечит дефект кожи, такой как рубцы, ожоги или/и пролежни, возникающие в результате облучения, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии.

Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где композиция, содержащая экстракт галобактерий, способствует восстановлению ткани организма после облучения, смягчению подавления, уменьшению клинических синдромов, возникающих вследствие лучевой терапии заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшению состояния иммунной системы и эндокринной системы. Другой задачей настоящего изобретения

является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно содержит консерванты, сурфактанты, увлажняющие вещества, эмульгаторы, загустители, отдушки, растительные или минеральные масла, антисептические средства, подкисляющие или подщелачивающие вещества, витамины, анти-УФ агенты, растворители, вещества, стабилизирующие pH силиконы и их комбинации.

Другой задачей настоящего изобретения является предоставление способа, согласно приведенному выше определению, где экстракт галобактерий обладает антиоксидантной активностью благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам, что приводит к увеличению количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), увеличению концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и глутатиона.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Приведенное далее описание предоставляется, чтобы дать возможность любому специалисту в данной области воспользоваться изобретением, и в описании изложены лучшие варианты, предлагаемые авторами изобретения для осуществления изобретения. Однако возможны различные модификации, которые будут очевидны специалистам в данной области, так как общие принципы настоящего изобретения определены особо для предоставления полезных архебактерий DN-1 для лечения повреждений кожи, возникающих вследствие облучения, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии (такие как рубцы, ожоги, пролежни и мукозит).

Настоящее изобретение представляет собой композицию, которая включает в себя архебактерии DN-1, которые содержат сильные антиоксиданты, которые растворяются в масле и в воде. Композиция оказывает влияние в широком диапазоне на восстановление кожи. Лечение производится местно. Лечение с использованием архебактерий DN-1, содержащих сильные антиоксиданты, предотвращает распространение повреждения тканей и улучшает выживаемость и неврологический исход заболеваний. Одним из параметров, который изменяется под действием избыточного количества радикалов или приема пищевых

антиоксидантов (и поэтому может рассматриваться как более репрезентативный параметр *in vivo* баланса между окисляющими частицами и веществами-антиоксидантами, неизвестными, измеряемыми и неизмеряемыми) является общая антиоксидантная емкость плазмы крови (ТАС).

Существует несколько методов оценки антиоксидантной активности вещества:

Оценка адсорбционной емкости по отношению к кислородным радикалам (ORAC) представляет собой метод измерения антиоксидантных емкостей в биологических образцах *in vitro*. В методе измеряют окислительную деградацию флуоресцирующей молекулы (бета-фикоэритрина или флуоресцеина) после смешивания с генераторами свободных радикалов, такими как соединения-азоинициаторы.

DRPH (2-дифенил-1-пикрилгидразил) состоит из стабильных молекул свободных радикалов. DRPH действует как индикатор химических реакций с участием радикалов. DRPH является радикалом и ловушкой ("поглотителем") для других радикалов. Поэтому снижение скорости химической реакции после добавления DRPH используют в качестве индикатора радикальной природы реакции. Метод DRPH обеспечивает простой и быстрый путь оценки потенциальных антиоксидантов.

Антиоксидантную активность также можно измерить с помощью метода оценки железовосстанавливающей активности антиоксидантов (FRAP). Железовосстанавливающая способность плазмы (FRAP, также называемая антиоксидантной способностью восстановления ионов железа) представляет собой метод определения антиоксидантной емкости, в котором в качестве стандарта используют тролокс. В методе FRAP антиоксиданты используют в качестве восстановителей в окислительно-восстановительном колориметрическом методе, с применением системы обеспечивающей стехиометрический избыток легко восстанавливающего окислителя.

Метод ABTS (2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислота) представляет собой другой метод измерения антиоксидантных емкостей. В данном методе ABTS превращается в катион-радикал при добавлении персульфата натрия. Катион-

радикал имеет голубую окраску и поглощает свет при длине волны 734 нм. Катион-радикал ABTS реагирует с большинством антиоксидантов, в том числе с фенолами, тиолами и витамином С. Во время реакции голубой катион-радикал ABTS превращается в свою бесцветную нейтральную форму. Данную реакцию можно отслеживать спектрофотометрически. Указанный метод часто обозначают как метод определения антиоксидантной способности в эквивалентах тролокса (TEAC). Реакционную способность различных тестируемых антиоксидантов сравнивают с реакционной способностью тролокса, который представляет собой водорастворимый аналог витамина Е.

Метод определения антиоксидантной способности в эквивалентах тролокса (TEAC) представляет собой еще один метод измерения антиоксидантной способности на основе тролокса, измеряемой в единицах, называемых тролокс-эквиваленты (ТЕ), например, мкмоль ТЕ/100 г. Вследствие сложностей, связанных с измерением активности отдельных антиоксидантных компонентов в сложной смеси (например, в чернике или в томатах), определение активности в эквивалентах тролокса используют в качестве эталонного теста для определения антиоксидантной емкости такой смеси. Антиоксидантную активность, выраженную в эквивалентах тролокса, наиболее часто измеряют методом обесцвечивания ABTS.

Настоящее изобретение дополнительно предоставляет композицию для лечения повреждений кожи у индивиду-млекопитающего, композиция содержит экстракт галобактерий архебактерий DN-1, экстракт содержит: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4; активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль ТЕ/100 г, при измерении методом 1 с определением адсорбционной емкости по отношению к кислородным радикалам (ORAC), в участке обработки.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для лечения повреждений кожи у индивиду-млекопитающего,

композиция содержит экстракт галобактерий архебактерий DN-1, экстракт содержит: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4; активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль ТЕ/100 г, при измерении методом 4 с определением железо-восстанавливающей способности плазмы крови (FRAP), в участке обработки. Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для лечения повреждений кожи у индивида-млекопитающего, композиция содержит экстракт галобактерий архебактерий DN-1, экстракт содержит: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4; активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль ТЕ/100 г, при измерении методом 4 с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH) в участке обработки.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для лечения повреждений кожи у индивида-млекопитающего, композиция содержит экстракт галобактерий архебактерий DN-1, экстракт содержит: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Архебактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую можно измерить с помощью любого из *in vitro* методов 1-4, активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль ТЕ/100 г, при измерении с помощью метода 4 с использованием 3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты (ABTS), в участке обработки.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для лечения повреждений кожи у индивида-млекопитающего, композиция содержит экстракт галобактерий архебактерий DN-1,

экстракт содержит: (a) по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и (b) по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию. Археобактерии DN-1 обладают антиоксидантной активностью, которую можно измерить с помощью любого из *in vitro* методов 1-4, активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль ТЕ/100 г, при измерении методом 5 с определением антиоксидантной способности в эквивалентах тролокса (ТЕАС) в участке обработки.

Образец сыворотки крови для проведения измерения получают из любого участка тела. Общую антиоксидантную емкость сыворотки крови выражают в ммоль эквивалентов тролокса.

Экстракт галобактерий имеет возможные применения благодаря сильным антиоксидантам, которые растворимы в масле и в воде; сильные антиоксиданты обладают способностью ингибировать механизмы окисления, которые приводят к повреждениям кожи.

Экстракт галобактерий обладает антиоксидантной активностью благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам, что приводит к увеличению количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), увеличению концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и глутатиона.

Увеличение уровня IL-6 провоспалительного и противовоспалительного цитокина, секретируемого Т-клетками и макрофагами, стимулирует иммунный ответ во время инфекции и после травмы. Кроме того, экстракт галобактерий защищает мембраны от окисления путем реагирования с радикалами, образующимися в цепной реакции.

Настоящее изобретение может предоставить экстракты галобактерий, на основе пищевых добавок, фармацевтических препаратов, нутрицевтиков, косметики с активными фармацевтическими ингредиентами, повязки и другие продукты на основе экстрактов, применяемые при рубцах, ожогах или других типах повреждений кожи, и более конкретно для восстановления тканей организма после облучения, для смягчения подавления, применяемые как местно, так и перорально.

Также могут быть включены некоторые применения и

преимущества композиций, такие как:

Уменьшение клинических синдромов, обусловленных облучением, в различных системах (таких как нервная система, пищеварительная система и сердечно-сосудистая система). Лечение пациента, имеющего заболевания сердца, печени или сосудов, композициями галобактерий. Стабилизация и улучшение состояния иммунной системы и эндокринной системы также становится возможным с помощью некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения.

Термины "галобактерии", "архебактерии", "галофильные археи галобактерии" которые используются в описании, также следует понимать как *Archaeobacterium*, *Halobacterium halobium*.

Некоторые побочные эффекты, возникающие в результате лучевой терапии, как правило, ограничиваются областью тела пациента, которая подвергается обработке. Одной из целей лучевой терапии является уменьшение побочных эффектов до минимума.

Основными отмечаемыми побочными эффектами являются утомляемость и раздражение кожи, такое как от легкого до умеренного ожога. Утомляемость часто появляется в середине курса лечения и может продолжаться в течение нескольких недель после окончания лечения. Раздраженная кожа заживает, но может быть не такой эластичной, как раньше.

Существует несколько острых побочных эффектов, обусловленных лучевой терапией.

Повреждение эпителиальных поверхностей

Эпителиальные поверхности могут быть повреждены в результате лучевой терапии. В зависимости от области, которую облучают, эпителиальная поверхность может включать кожу, слизистую оболочку полости рта, глотки, слизистую оболочку кишечника и мочеочника. Скорость развития повреждения и восстановления после него зависит от скорости обмена в эпителиальных клетках. Обычно кожа краснеет и становится болезненной после нескольких недель лечения. Реакция может становиться более тяжелой во время лечения и в течение приблизительно недели после окончания лучевой терапии, и кожа

может разрушаться. Хотя указанная влажная десквамация причиняет неудобство, восстановление обычно происходит быстро. Кожные реакции, как правило, наиболее выражены в областях естественных складок кожи, например, под молочной железой у женщин, позади уха и в паховой области.

Повреждения рта и глотки

При лечении области головы и шеи, преходящая болезненность и изъязвление обычно наблюдаются во рту и в гортани. Если повреждения тяжелые, они могут мешать глотанию, и пациенту могут потребоваться обезболивающие средства и нутритивная поддержка/биодобавки. Болезненность пищевода также может развиваться, если лечат непосредственно пищевод, или, если как происходит в большинстве случаев, пищевод оказывается в зоне облучения при лечении рака легких.

Поздние побочные эффекты возникают спустя от нескольких месяцев до нескольких лет после лечения и обычно ограничиваются областью, которую облучали. Они часто являются следствием повреждения кровеносных сосудов и клеток соединительной ткани. Многие поздние эффекты уменьшаются путем фракционирования лечения на несколько меньших частей.

Фиброз

Ткани, которые подверглись облучению, как правило, становятся менее упругими с течением времени из-за процесса диффузного рубцевания.

Эпиляция

Эпиляция (выпадение волос) может наблюдаться на любой части кожи, покрытой волосами, при использовании доз свыше 1 Гр. Эпиляция происходит только в пределах облучаемого поля (полей). Выпадение волос может быть стойким при использовании однократной дозы 10 Гр, но если дозу фракционируют, необратимого выпадения волос может не наблюдаться до тех пор, пока доза не превышает 45 Гр.

Сухость

Слюнные железы и слезные железы имеют допустимую дозу облучения приблизительно 30 Гр, при проведении облучения фракциями по 2 Гр, указанная доза превышает в большинстве

схем интенсивной лучевой терапии рака головы и шеи. Сухость во рту (ксеростомия) и сухость глаз (ксерофтальмия) может стать раздражающей проблемой на долгое время и значительно ухудшить качество жизни пациента. Аналогичным образом, потовые железы в облученном участке кожи (например, в подмышке), как правило, перестают работать, и влажная в норме слизистая оболочка влагалища часто становится сухой после лучевой терапии органов малого таза.

Лимфедема, состояние, характеризующееся локальной задержкой жидкости и отеком тканей, может быть вызвано повреждением лимфатической системы, возникшим во время лучевой терапии. Лимфедема является наиболее часто описываемым осложнением у пациентов, получающих лучевую терапию молочной железы, которым проводят адъювантную лучевую терапию подмышечной области после операции удаления подмышечных лимфатических узлов.

Заболевание сердца

Облучение повышает потенциальный риск смерти в результате развития заболевания сердца, что наблюдали после применения некоторых режимов лучевой терапии рака молочной железы.

Лучевой проктит

Лучевой проктит может включать в себя отдаленные последствия воздействия облучения на прямую кишку, в том числе кровотечения, диарею и позывы к дефекации и он связан с лучевой терапией органов малого таза. Лучевая терапия органов малого таза также может вызвать лучевой цистит, если затронут мочевого пузырь.

Одним из побочных эффектов химиотерапевтического и лучевого лечения рака является мукозит, известный как болезненное воспаление и изъязвление слизистых оболочек, выстилающих пищеварительный тракт. Мукозит может появляться в любом месте желудочно-кишечного (GI) тракта, но оральный мукозит относится к конкретному воспалению и изъязвлению, которое наблюдается в ротовой полости. Оральный мукозит является обычным и зачастую изнуряющим осложнением противоопухолевой терапии.

Оральный и гастроинтестинальный (GI) мукозит развивается практически у всех пациентов, перенесших химиотерапию в высоких дозах и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT), у 80% пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, получающих лучевую терапию, и у широкого круга пациентов, получающих химиотерапию. Мукозит пищеварительного тракта увеличивает смертность и частоту осложнений и вызывает рост затрат на здравоохранение.

Лучевая терапия головы и шеи, или органов таза, или брюшной полости связана с оральным или GI мукозитом 3-й и 4-й степени соответственно, часто наблюдающимся более чем у 50% пациентов. У пациентов, перенесших лучевую терапию головы и шеи, боль и снижение функции ротовой полости может сохраняться в течение долгого времени после завершения терапии. Фракционная лучевая терапия увеличивает риск развития мукозита у >70% пациентов в большинстве исследований. Оральный мукозит является особенно тяжелым и длительным у реципиентов HSCT, которым проводят общее облучение всего организма.

У онкологических пациентов, перенесших химиотерапию, симптомы обычно появляются спустя от четырех до пяти дней после начала лечения, достигают пика приблизительно на 10-й день, и затем происходит медленное улучшение состояния в течение нескольких недель. Мукозит, связанный с лучевой терапией, обычно возникает в конце второй недели лечения и может продолжаться от шести до восьми недель. В результате гибели клеток в ответ на химиотерапию или лучевую терапию, слизистая оболочка полости рта становится тонкой, может шелушиться, а затем краснеет, воспаляется и изъязвляется. Язвы могут покрываться желтовато-белыми сгустками фибрина, называемыми псевдомембраной. Обычно присутствует периферийная эритема. Размер язв может варьировать от 0,5 см и до свыше 4 см. Оральный мукозит может быть крайне болезненным. Степень боли, как правило, связана с объемом повреждения тканей. Боль часто описывается как чувство жжения, сопровождающееся покраснением.

Поражения кожи или язвы, возникающие вследствие облучения, могут инфицироваться вирусами, бактериями или грибами. Боль и

потеря вкусовых ощущений затрудняет потребление пищи, что приводит к потере веса. Язвы могут выступать в качестве среды для развития местной инфекции и входных ворот для микрофлоры полости рта, что в некоторых случаях, может привести к сепсису. Примерно у половины пациентов, получающих химиотерапию, развивается серьезный оральный мукозит, требующий ограничения дозы, в результате чего необходимо менять лечение рака у пациента, что ухудшает прогноз.

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей экстракты галобактерий. Галобактерии относятся скорее к археям, чем к бактериям. Название "галобактерии" было присвоено данной группе организмов до того как был сформирован домен Археи, и остается действующим в соответствии с таксономическими правилами. В нетаксономическом контексте галофильные археи также иногда называют галоархеями, чтобы отличить их от галофильных бактерий.

Композиция содержит археобактерии DN-1, которые также известны как DN-1-гомогенат галобактерий. Гомогенат DN-1 содержит две группы антиоксидантов - растворимые в воде и растворимые в масле, так что он представляет собой экстракт, содержащий антиоксиданты, с широким спектром эффектов, направленных на восстановление организма после облучения, ран, ожогов, пролежней и рубцов после операции. Антиоксидант поддерживает и повышает выживаемость и, кроме того, увеличивает продолжительность жизни. Существует несколько методов измерения адсорбционной активности антиоксидантов. Метод определения емкости по отношению к кислородным радикалам (ORAC) является современным промышленным стандартом для оценки антиоксидантной эффективности цельных продуктов, соков и пищевых добавок. Другие методы измерения включают метод с использованием реагента Фолина-Чокалтеу и метод определения антиоксидантной способности в эквивалентах тролокса.

Композиция экстрактов галобактерий по настоящему изобретению обладает способностью, как стимулировать, так и усиливать иммунную систему человека. Кроме того композиция усиливает систему естественной устойчивости организма,

увеличивает способность организма противостоять состоявшейся бактериальной и/или вирусной инвазии, и усиливает способность организма к восстановлению. Указанная композиция также обеспечивает эффективную очистку крови и детоксикацию.

Продукт может быть получен следующим образом: бактериальную массу, полученную из культуры археобактерий, сначала освобождают от ее липидных компонентов путем двух последовательных экстракций, первая экстракция с галогенированным растворителем и вторая экстракция с C1-C4 алканолом, и затем экстрагируют дистиллированной водой. Полученный экстракт затем подвергают ультрафильтрации для удаления остаточных неорганических солей. После выпаривания и сушки фильтрата в вакууме получают желтовато-белый порошок, который демонстрирует сильную положительную реакцию на нингидрин.

Способ экстрагирования продукта согласно изобретению применяют для археобактерий, предпочтительно для галобактерий, и более предпочтительно для *Halobacterium halobium*.

Композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать экстракты дуналиеллы. Комбинация экстрактов галобактерий и экстракта дуналиеллы обеспечивает дополнительную антиоксидантную активность и в связи с этим увеличивает эффективность лечения повреждений кожи, возникающих вследствие облучения, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии (таких как рубцы, ожоги, пролежни и мукозит).

Дуналиелла, солелюбивая зеленая водоросль, накапливает β -каротин в высоких концентрациях, когда ее выращивают в определенных условиях. Дуналиелла обладает способностью накапливать в очень больших количествах β -каротин (свыше 10% сухого веса водоросли) в определенных условиях. Показано, что степень накопления β -каротина находится в прямой зависимости от общего количества света и высокой концентрации NaCl, которые воздействуют на водоросли во время цикла деления.

β -каротин обладает мощными противораковыми свойствами за счет уменьшения количества вредных свободных радикалов в

организме, которые в других случаях могут повредить ДНК, что вызывает косметические проблемы, такие как появление морщин и, что более важно, они могут увеличивать риск развития рака у индивида. Известно, что дуналиелла оказывает непосредственное влияние на клетки иммунной системы. Кроме того, дуналиелла содержит другой каротеноид, называемый зеаксантином, ценный антиоксидант, способный как помочь предотвратить, так и вылечить деструктивное состояние, которое вызывает прогрессирующую потерю зрения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения фракции археобактерий DN-1, включающему стадии: (a) получение бактериальной массы путем культивирования археобактерий, (b) диспергирование некоторого количества бактериальной массы в растворителе с образованием раствора, (c) экстрагирование раствора галогенированным растворителем, (d) экстрагирование раствора алканолом C1-C4; и (e) экстрагирование раствора водой.

Экстракт галобактерий представляет собой экстракт археобактерий DN-1, обладающий антиоксидантной активностью, который оказывает влияние в широком диапазоне на восстановление ткани кожи после облучения; активность в существенной степени коррелирует со значением TAC сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалентов/100 г в участке обработки. Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно предназначена для уменьшения клинических синдромов, возникающих вследствие облучения в различных системах, таких как нервная система, пищеварительная система и сосудистая система.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно предназначена для лечения заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшения состояния иммунной системы и эндокринной системы.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где композиция содержит по весу 2,5%-10%

архебактерий DN-1.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где способ доставки выбирают из группы, состоящей из: геля, молочка, лосьона, сыворотки, маски, мазей или крема.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где композиция лечит дефект кожи, такой как рубцы, ожоги или/и пролежни, возникающие вследствие облучения, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где композиция содержащая экстракт галобактерий, способствует восстановлению тканей организма после облучения, смягчению подавления, уменьшению клинических синдромов, возникших вследствие лучевой терапии заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшению состояния иммунной системы и эндокринной системы.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где композиция дополнительно содержит консерванты, сурфактанты, увлажняющие вещества, эмульгаторы, загустители, отдушки, растительные или минеральные масла, антисептические средства, подкисляющие или подщелачивающие вещества, витамины, анти-УФ агенты, растворители, вещества, стабилизирующие pH силиконы и их комбинации.

Способ по настоящему изобретению, согласно приведенному выше определению, где экстракт галобактерий обладает антиоксидантной активностью благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам, что приводит к увеличению количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), увеличению концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и глутатиона.

Экстракция гомогената галобактерий DN-1

Гомогенат красных галобактерий-архей и микроводоросли дуналиеллы получают в 7,5% NaCl и при pH=7.

Экстракция гомогената галобактерий DN-1, полученного из *Halobacterium halobium*, получение солевого маточного раствора: добавляют 240 г/л NaCl, 30 г/л $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 35 г/л $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 7

г/л KCl в резервуар. Добавляют чистую воду почти до конечного требуемого объема резервуара, затем растворяют соли с использованием магнитной мешалки.

Добавляют $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Доводят значение pH раствора в резервуаре до 7 с помощью 1M буфера Tris Cl.

Переносят вышеупомянутый раствор в мерный цилиндр и доливают воду до точного конечного объема.

Некоторое количество бактериальной массы предварительно диспергируют и добавляют в раствор, как описано ниже.

Добавляют 767 мл солевого маточного раствора, 200 мл чистой воды, 5 г пептина, 1 г экстракта дрожжей, 3 г порошка микроводоросли дуналиеллы и 1 г казеина.

Доводят объем 1000 мл чистой воды.

Стерилизуют культуру с использованием автоклава.

Проводят инкубацию культуры в течение достаточного времени при подходящей температуре.

Суспендируют культуру в течение двух недель.

Раствор микроводоросли дуналиеллы добавляют к раствору 10-дневной культуры галобактерий и полученную смесь инкубируют при температуре 25°C и постоянном освещении.

Водоросли культивируют в среде для выращивания следующего состава:

Соль	г/литр
NaCl	240
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	30
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	35
KCl	7
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,2
KNO_3	1,0
KH_2PO_4	0,035

Значение pH среды для выращивания доводят до 7.

Центрифугируют 2-недельную культуру при 7500 об/мин, 4°C и получают осадок.

Выделяют осадок и ресуспендируют его в растворе 2M NaCl +

0,15M $MgCl_2$.

Центрифугирование раствора проводят при 7500 об/мин, 4°C, и получают осадок.

Выделяют осадочный слой и ресуспендируют в растворе 7,5% NaCl.

Полученный раствор обрабатывают ультразвуком три раза, каждый раз по 15 сек., в промежутках охлаждают раствор на ледяной бане до изменения цвета, мутности или прозрачности раствора.

Центрифугируют раствор для разделения фракций (центрифугирование осуществляют при 7500 об/мин, 4°C в течение 10 мин). Полученный осадок выделяют и хранят при -4°C.

В приведенном выше описании варианты осуществления настоящего изобретения, в том числе предпочтительные варианты, представлены с задачей иллюстрации и описания. Они не претендуют на исчерпывающий характер или не предназначены для ограничения изобретения точной раскрытой формой. Очевидные модификации или вариации возможны в свете изложенных выше сведений. Варианты осуществления были выбраны и описаны для обеспечения наилучшей иллюстрации принципов изобретения и его практического применения, и для обеспечения возможности специалисту в данной области использовать изобретение в различных вариантах осуществления и с различными модификациями, подходящими для конкретного предполагаемого использования. Все такие модификации и варианты входят в объем изобретения, как установлено пунктами прилагаемой формулы изобретения, при их интерпретации в соответствии с объемом охраны они являются объективно, легально и справедливо названными.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения повреждения кожи, содержащая экстракты галобактерий, указанные экстракты галобактерий содержат сильные антиоксиданты, обладающие высоким окислительно-восстановительным потенциалом при растворении в масле и в воде; указанные сильные антиоксиданты ингибируют известные механизмы окисления, связанные с повреждением кожи; где указанный экстракт галобактерий представляет собой экстракт архебактерий DN-1, который оказывает влияние на широкий круг процессов восстановления ткани кожи после облучения; указанная композиция предназначена для местной доставки.

2. Композиция по п. 1, где указанная композиция дополнительно содержит экстракты дуналиеллы.

3. Композиция для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, указанная композиция содержит экстракты галобактерий архебактерий DN-1, указанные экстракты содержат:

- а. по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и
- б. по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию;

где указанный экстракт архебактерий DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4; указанная активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалентов/100 г, при измерении методом 1 для определения адсорбционной емкости по отношению к кислородным радикалам (ORAC) в участке обработки.

4. Композиция для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, указанная композиция содержит экстракты галобактерий архебактерий DN-1, указанные экстракты содержат:

- а. по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и
- б. по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию;

где указанный экстракт архебактерий DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4; указанная активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-

эквивалентов/100 г, при измерении методом 4 для определения железовосстанавливающей способности плазмы крови (FRAP) в участке обработки.

5. Композиция для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, указанная композиция содержит экстракты галобактерий архебактерий DN-1, указанные экстракты содержат:

с. по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и

d. по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию;

где указанный экстракт архебактерий DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4; указанная активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалентов/100 г, при измерении методом 4 с использованием 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) 4, в участке обработки.

6. Композиция для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, указанная композиция содержит экстракты галобактерий архебактерий DN-1, указанные экстракты содержат:

e. по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и

f. по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию;

где указанный экстракт архебактерий DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4, указанная активность в существенной степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалентов/100 г, при измерении методом 4 с использованием 3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты (ABTS), в участке обработки.

7. Композиция для лечения повреждения кожи у индивиду-млекопитающего, указанная композиция содержит экстракты галобактерий архебактерий DN-1, указанные экстракты содержат:

g. по меньшей мере одну водорастворимую фракцию; и

h. по меньшей мере одну маслорастворимую фракцию;

где указанный экстракт архебактерий DN-1 обладает антиоксидантной активностью, которую измеряют с помощью любого из *in vitro* методов 1-4, указанная активность в существенной

степени коррелирует со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалентов/100 г, при измерении методом 5 для определения антиоксидантной способности в эквивалентах тролокса (ТЕАС) в участке обработки.

8. Композиция по п. 7, где образец сыворотки крови для проведения указанного измерения получают из любого участка организма.

9. Композиция по п. 1, где указанные экстракты галобактерий обеспечивают антиоксидантный и окислительно-восстановительный потенциал в месте раны, который коррелирует с увеличением количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), с увеличением концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и концентрации глутатиона у индивида, получавшего лечение, по сравнению с нелеченным контролем.

10. Композиция по п. 3-7, где указанное измерение с помощью методов 1-5 общей антиоксидантной активности осуществляют в образце сыворотки указанной композиции или в плазме крови индивида.

11. Композиция по п. 1, где указанный экстракт галобактерий защищает мембраны от окисления путем реагирования с радикалами, образующимися в цепной реакции.

12. Композиция по п. 1, где указанная композиция дополнительно предназначена для уменьшения клинических синдромов, возникающих вследствие облучения в различных системах, таких как нервная система, пищеварительная система и сердечно-сосудистая система.

13. Композиция по п. 1, где указанная композиция дополнительно предназначена для лечения заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшения состояния иммунной системы и эндокринной системы.

14. Композиция по п. 1, где указанная композиция содержит по весу 2,5-10% архебактерии DN-1.

15. Композиция по п. 1, где указанный способ доставки выбран из группы, состоящей из: геля, молочка, лосьона, сыворотки, маски, мазей или крема.

16. Композиция по п. 1, где указанное повреждение кожи выбрано из группы, состоящей из: кожного пятна, рубцов, ожогов, мукозита или/и пролежней, возникших вследствие лучевой терапии, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии.

17. Композиция для лечения повреждения кожи, содержащая экстракт галобактерий, которая способствует восстановлению ткани организма после облучения, смягчению подавления, уменьшению клинических синдромов, возникающих вследствие лучевой терапии, лечению заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшению состояния иммунной системы и эндокринной системы.

18. Композиция для лечения повреждения кожи, содержащая экстракт галобактерий, которая дополнительно содержит консерванты, сурфактанты, увлажняющие вещества, эмульгаторы, загустители, отдушки, растительные или минеральные масла, антисептические средства, подкисляющие или подщелачивающие вещества, витамины, анти-УФ агенты, растворители, вещества, стабилизирующие pH силиконы и их комбинации.

19. Способ получения фракции архебактерий DN-1, включающий стадии:

- a. получение бактериальной массы путем культивирования архебактерий;
- b. диспергирование некоторого количества бактериальной массы в растворителе с образованием раствора;
- c. экстрагирование раствора галогенированным растворителем;
- d. экстрагирование раствора C1-C4 алканолом; и
- e. экстрагирование раствора водой;

где указанный экстракт галобактерий представляет собой экстракт архебактерий DN-1, обладающих антиоксидантной активностью, который оказывает влияние в широком диапазоне на восстановление ткани кожи после облучения; указанная активность коррелирует в существенной степени со значением ТАС сыворотки крови организма, которое составляет по меньшей мере 167,1 мкмоль тролокс-эквивалентов/100 г в участке обработки.

20. Способ по п. 19, где указанная композиция дополнительно предназначена для уменьшения клинических синдромов, возникающих вследствие облучения в различных системах, таких как нервная система, пищеварительная система и сердечно-сосудистая система.

21. Способ по п. 19, где указанная композиция дополнительно предназначена для лечения заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшения состояния иммунной системы и эндокринной системы.

22. Способ по п. 19, где указанная композиция содержит по весу 2,5%-10% археобактерии DN-1.

23. Способ по п. 18, где указанный способ выбран из группы, состоящей из: геля, молочка, лосьона, сыворотки, маски, мазей или крема.

24. Способ по п. 19, где композиция лечит дефект кожи, такой как рубцы, ожоги или/и пролежни, возникающие вследствие облучения, хирургического вмешательства или какой-либо лекарственной терапии.

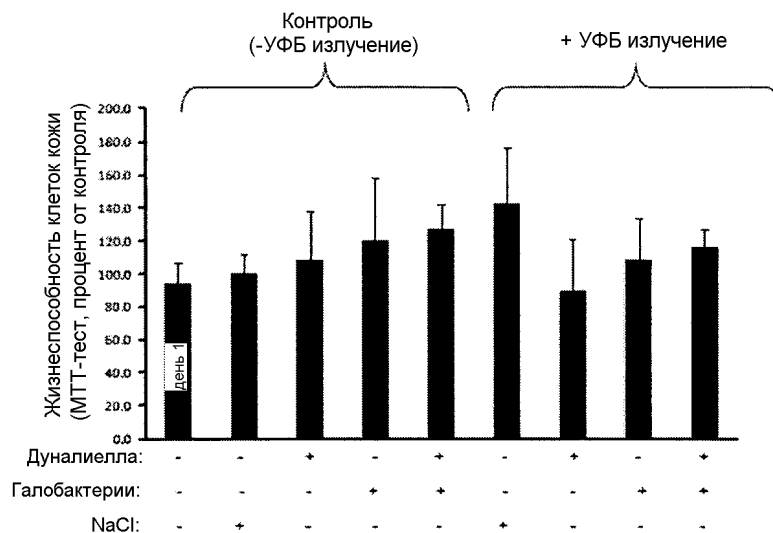
25. Способ по п. 19, где указанная композиция, содержащая экстракт галобактерий, способствует восстановлению ткани организма после облучения, смягчению подавления, уменьшению клинических синдромов, возникающих вследствие облучения, лечению заболеваний сердца, печени или сосудов, стабилизации и улучшению состояния иммунной системы и эндокринной системы.

26. Способ по п. 19, где указанная композиция дополнительно содержит консерванты, сурфактанты, увлажняющие вещества, эмульгаторы, загустители, отдушки, растительные или минеральные масла, антисептические средства, подкисляющие или подщелачивающие вещества, витамины, анти-УФ агенты, растворители, вещества, стабилизирующие pH, силиконы и их комбинации.

27. Способ по п. 19, в котором указанный экстракт галобактерии обладает антиоксидантной активностью благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам, что приводит к увеличению количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), увеличению концентрации интерлейкина-6 (IL-6) и глутатиона.

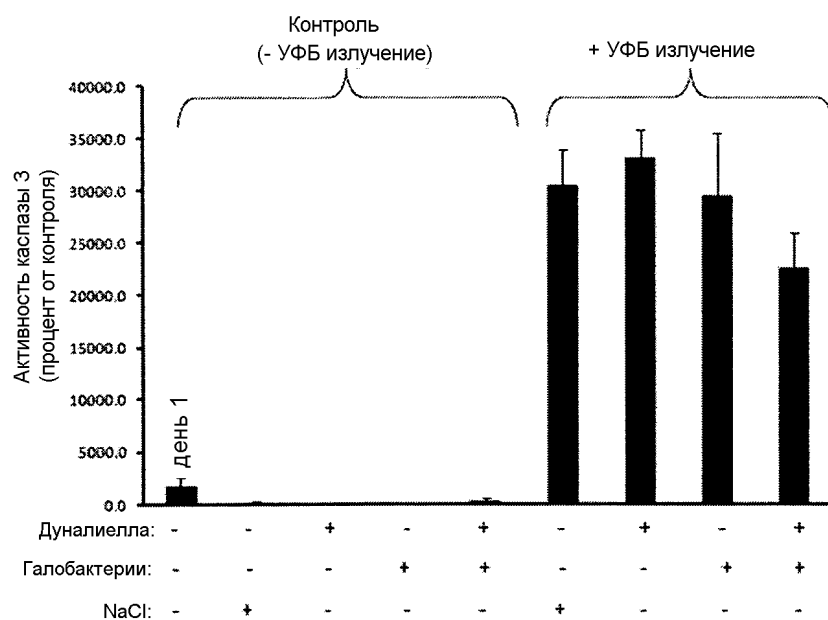
По доверенности

1/8



Различные экстракты не уменьшают жизнеспособность клеток кожи человека. HSOC инкубировали с использованием или без использования 20% D (0,69 мг/см²), 80% B (2,76 мг/см²) или обоих экстрактов в течение 24 часов и подвергали воздействию 300 мДж УФБ-излучения. Затем жизнеспособность эпидермиса измеряли с помощью МТТ-теста. Результаты представлены в виде процента от контроля. Среднее значение $\pm$ SEM, n=3-4

Фиг.1

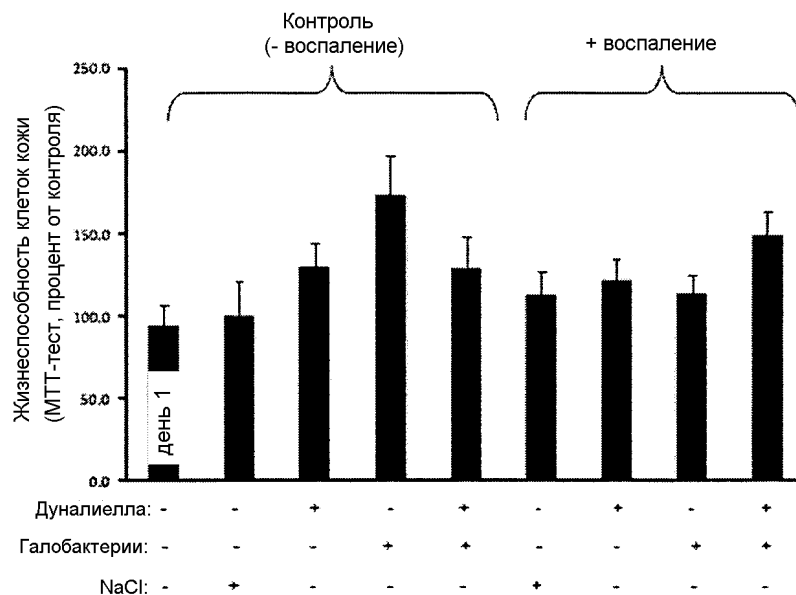


Не обнаружено статистически значимого эффекта экстрактов В и D на УФБ-индуцированное повреждение.

Ткани обрабатывали, как указано в описании к фиг. 5. Затем измеряли степень апоптоза с помощью теста определения активности каспазы 3. Результаты представлены в виде процента от контроля.

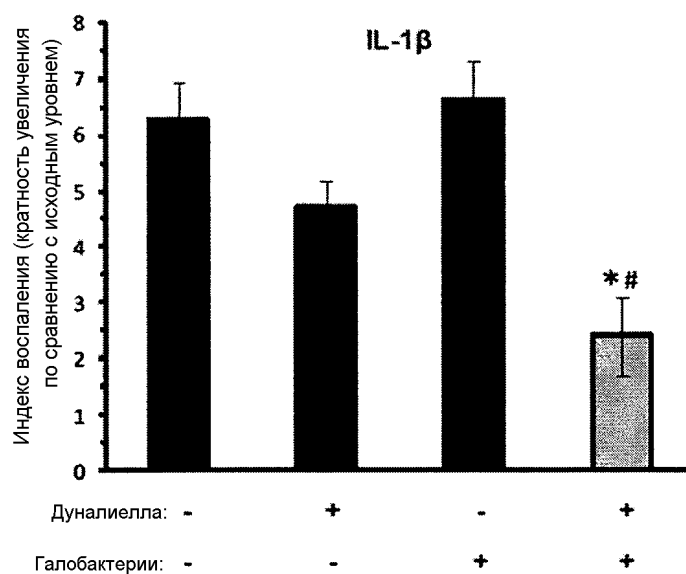
Среднее значение $\pm$ SEM, n=3-4

Фиг.2



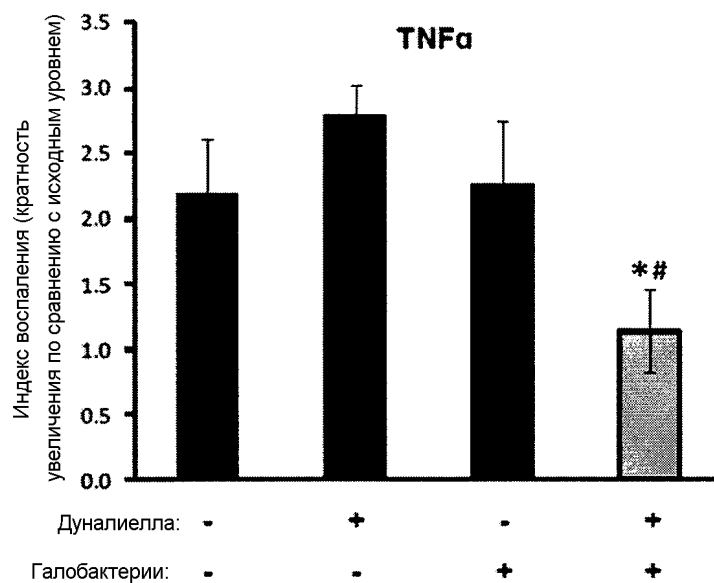
Различные экстракты не уменьшают жизнеспособность клеток кожи человека. Воспаление в HSOC вызывали обработкой LPS/EGF. HSOC затем инкубировали с использованием или без использования 20% D (0,69 мг/см²), 80% B (2,76 мг/см²) или обоих экстрактов в течение 24 часов. Жизнеспособность эпидермиса измеряли с помощью MTT-теста. Результаты представлены в виде процента от контроля. Среднее значение $\pm$ SEM, n=3-4

Фиг.3



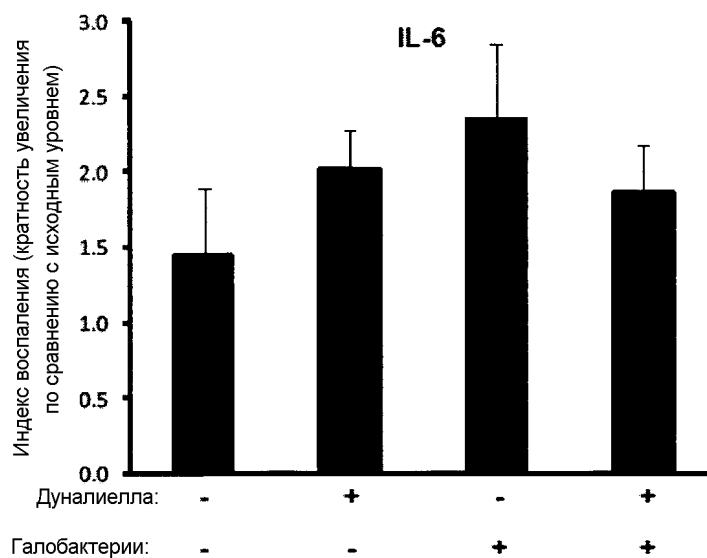
Экстракт синергического действия уменьшал индукцию **IL-1 β** в образцах кожи с воспалением. Ткани обрабатывали, как указано в описании **фиг.7**. Затем уровень секретируемого **IL-1 β** измеряли с помощью ELISA согласно инструкциям производителя. Результаты представлены в виде кратности увеличения по сравнению с исходным уровнем секреции. Среднее значение $\pm$ SEM, $n=4-6$; * $p<0,05$ по сравнению с необработанным контролем; * $p<0,05$ по сравнению с аддитивными эффектами, наблюдаемыми в клетках, обработанных экстрактами дуналиеллы и галобактерий.

Фиг.4



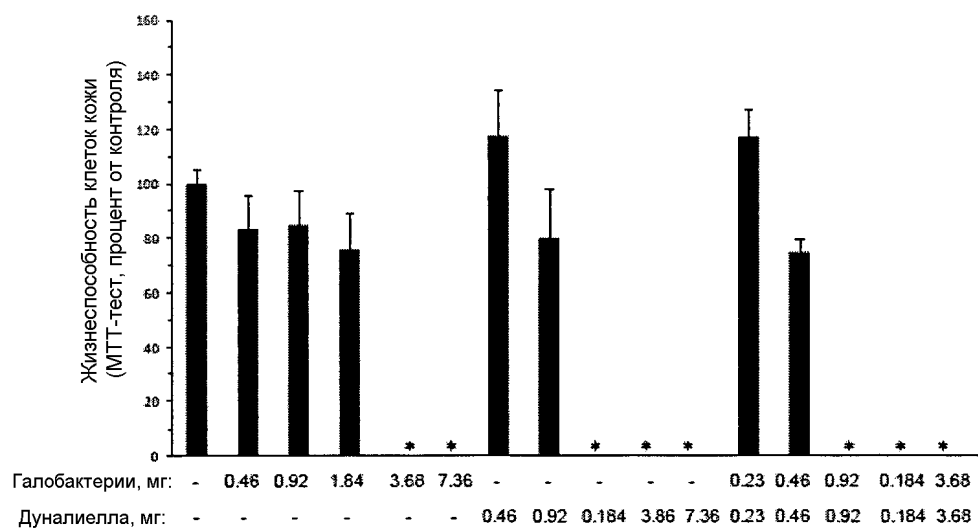
Экстракт синергического действия уменьшал индукцию **TNFα** в образцах кожи с воспалением. Ткани обрабатывали, как указано в описании фиг.7. Затем уровни секретируемого **TNFα** измеряли с помощью ELISA согласно инструкциям производителя. Результаты представлены в виде кратности увеличения по сравнению с исходным уровнем секреции. Среднее значение $\pm$ SEM, $n=5-6$; * $p<0,05$ по сравнению с необработанным контролем; * $p<0,05$ по сравнению с аддитивными эффектами, наблюдаемыми в клетках, обработанных экстрактами дуналиеллы и галобактерий.

Фиг.5



Отсутствие уменьшающего действия экстракта синергического действия на индукцию IL-6 в образцах кожи с воспалением. Ткани обрабатывали, как указано в описании фиг.7. Затем уровни секретируемого IL-6 измеряли с помощью ELISA согласно инструкциям производителя. Результаты представлены в виде кратности увеличения по сравнению с исходным уровнем секреции. Среднее значение $\pm$ SEM, n=5-6

Фиг.6



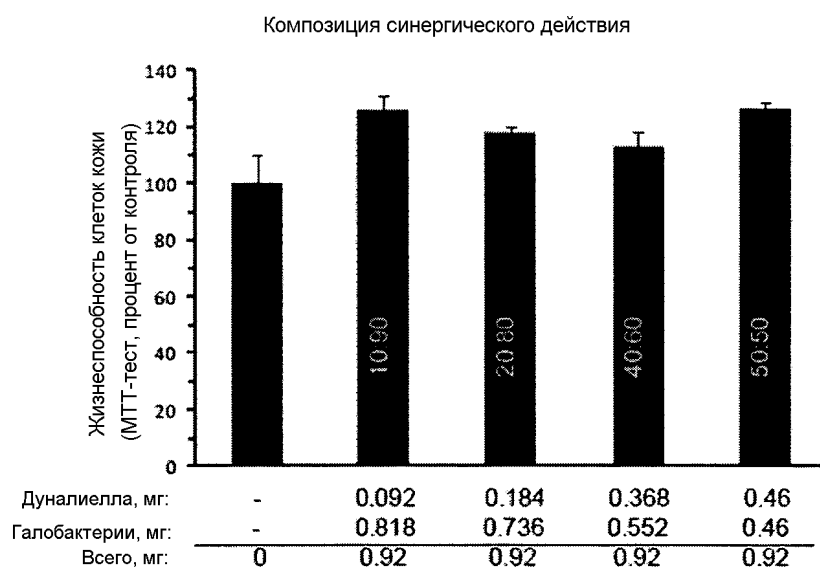
Анализ зависимости доза - эффект действия экстрактов на жизнеспособность кератиноцитов.

Клетки HaCaT инкубировали с использованием и без указанных концентраций экстракта дуналиеллы, экстракта галобактерий и экстракта синергического действия в течение 24 часов.

Жизнеспособность клеток измеряли с помощью МТТ-теста. Результаты представлены в виде процента от контроля. Среднее значение $\pm$ SEM, n=5-6.

* $p < 0,05$ по сравнению с необработанным контролем.

Фиг.7



Анализ зависимости доза - эффект действия различных соотношений D/B на жизнеспособность кератиноцитов. Клетки HaCaT инкубировали с использованием и без экстракта синергического действия, содержащего указанные соотношения, в течение 24 часов. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью МТТ-теста. Результаты представлены в виде процента от контроля. Среднее значение $\pm$ SEM, n=4-5.

Фиг.8