



Обязательный экз.

(12) **Описание изобретения** **К ПАТЕНТУ**

1

- (21) 05000865
(22) 21.06.2005
(46) Бюл.46 (6), 16.07.2007
(71) ГНИИ питания при ГУП Хуроквори РТ(ТJ)
(72) Азонов Д.А. (ТJ), Махмуд Реза Алинажод (ТJ), Эльназаров М.Х. (ТJ), Курбанов М.К. (ТJ)
(73) Азонов Д.А. (ТJ)
(56) 1. Кьосев П.А., «Полный справочник лекарственных растений», Москва, 2001, Эксмо-Пресс.
2. Богданов М.Е. «Что такое иммунитет? Как работает иммунная система? Иммунный ответ» по материалам журнала «Парафармацевтика», №7 (17), 2004.
3. CN 1105576 (WANG SHEN (CN)), 26.07.1995, реферат.
4. US 2005/0089583 A1 (JANASWAMY M.R. et al.), 28.04.2005, реферат.
(54) **БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ**

2

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к созданию средств с широким спектром фармакологического действия, которые могут найти применение при лечении и профилактике заболеваний гепатобилиарной системы.

Задачей настоящего изобретения является создание нетоксичной биологически активной добавки, обладающей многопрофильным и эффективным действием, а также расширение сырьевой базы биологически активных добавок из растений и получение добавки из камеды-смолы ферулы вонючей, удобной для длительного хранения, перевозки, использования и при этом сохраняющей ценные лечебно-профилактические свойства.

Биологически активная добавка по данному изобретению представляет собой порошок, полученный из камеды-смолы ферулы вонючей (*Ferula assafoetida* Linn.), произрастающей в Таджикистане на сухих склонах гор.

Изобретение относится к медицине, а именно к созданию средств с широким спектром фармакологического действия, которые могут найти применение при лечении и профилактике заболеваний гепатобилиарной системы.

Биологически активные добавки используются для регулирования функций организма, а также лечения и профилактики различных заболеваний.

Известен лекарственный препарат карсил, содержащий группу флавоноидных соединений, полученный из плодов расторопши пятнистой (остропестрой - *Silybum marianum* L.), обладающий гепатотропным действием (1).

Недостатками этого препарата являются плохое всасывание в желудочно-кишечном тракте из-за нерастворимости флавоноидных соединений, преимущественное накопление в печени и в почках, медленное выведение из организма. Основным его недостатком является высокая токсичность.

Известно лекарственное средство ЛИВ-52, комплексный препарат, изготовленный из соков и отваров тысячелистника, цикория, кассии восточной, каперсов и др., который применяют для улучшения функции печени при инфекционных и токсических гепатитах, хроническом гепатите и других заболеваниях печени (2). Недостатками этого препарата являются диспепсические явления, развитие эпидермального некролиза, ожирение, а также недостаточная эффективность.

Задачей изобретения является создание нетоксичной биологически активной добавки, обладающей многопрофильным и эффективным действием, а также расширение сырьевой базы биологически активных добавок из растений и получение добавки из камеды-смолы ферулы вонючей, удобной для длительного хранения, перевозки, использования и при этом сохраняющей ценные лечебно-профилактические свойства.

Биологически активная добавка по данному изобретению представляет собой порошок, полученный из камеды-смолы ферулы вонючей (*Ferula assafoetida* Linn.), произрастающей в Таджикистане.

Биологически активная добавка получается из млечного сока камеды-смолы ферулы вонючей, для которой используют живые (не раскопанные) корни взрослых особ (5-9 лет). Млечный сок находится в ходе флоэмной части и получается путем постепенного срезания поперечных ломтиков живого (не выкопанного) корня. Скопившийся и за-

сохший млечный сок снимают, после чего делают следующий надрез. Операцию продолжают ежедневно. Собранный млечный сок измельчают и превращают в порошок, который дозируют в таблетки, капсулы или флаконы.

Ниже приводится химический состав биологически активной добавки на основе камеды-смолы ферулы вонючей (*Ferula assafoetida* Linn):

сердечные гликозиды;
резиноловые или смоляные кислоты;
флавоноиды около 1.5%;
кумарины в среднем 2.5%;
алкалоиды в незначительном количестве;
эфирные масла в среднем не менее 2,5 %.

Благодаря наличию вышеперечисленных биологически активных веществ настоящая биологически активная добавка из камеды-смолы ферулы вонючей легко всасывается и быстро достигает печени, почек и мочевыводящих путей.

Гепатозащитные свойства ПКСФ (порошок камеды-смолы ферулы вонючей) были изучены на 150 кроликах самцах массой 1900-2000 г на фоне токсического поражения печени четыреххлористым углеродом (CCl_4). Для определения гепатозащитных свойств исследуемого вещества проводились исследования на антитоксический эффект, а также влияние препарата на белковый и липидный обмен печени, активность печеночных ферментов и концентраций билирубина в сыворотке крови контрольных и подопытных животных.

Пример 1.

Влияние ПКСФ на антитоксическую и экскреторную функцию печени изучалось на 36 кроликах весом 1900-2000 г. Животные были распределены на 6 серий (табл.1).

CCl_4 вводилось подкожно из расчета 2 мл/кг три раза в неделю в течение 1-го месяца. Исследуемое средство вводили в дозах 50, 150, 250 мг/кг массы ежедневно в течение месяца.

Влияние ПКСФ на антитоксическую функцию печени при подостром токсическом гепатите оценивали по продолжительности гексоналового сна. Как видно из табл.1, у контрольных животных продолжительность гексоналового сна по сравнению с интактными животными увеличилась на 79%. В то же время у животных получавших ПКСФ в дозах 50, 150, 250 мг/кг массы, продолжительность гексоналового сна по сравнению с контрольными уменьшалась на 26,1%, 35,4% и 32,4% (соответственно).

Влияние различных доз ПКСФ на антитоксическую функцию печени при подостром токсическом гепатите.

Таблица 1.

Группа животных и дозы в мг/кг массы (число животных в серии).	Гексоналовый сон (гексонал 40 мг/кг массы внутрибрюшинно).
1. Интактные - дист. вода по 5 мл/кг в/ж	38,2 ± 2,1
СС14 по 2 мл/кг подкожно через день в течение 1 месяца	
2. Контрольные (6)	68,4 ± 3,6 0,001
3. ПКСФ 50 мг/кг в/ж (6)	50,5 ± 1,3 0,05
4. ПКСФ 150 мг/кг в/ж (6)	44,2 ± 1,1 0,01
5. ПКСФ 250 мг/кг в/ж (6)	46,2 ± 2,0 0,05
6. карсил 100мг/кг в/ж (6)	142,1 ± 0,96 0,01

Коррекция нарушенной под воздействием гепатоксина антитоксической функции печени карсилом введенный внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг массы почти не отличалось от аналогичного эффекта ПКСФ в дозе 150 мг/кг.

Таким образом, ПКСФ обладает заметным гепатоазащитным действием и по эффективности не уступает прототипу (карсилу).

Пример 2.

Установлено, что по изменению активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфера-

зы и аланинаминотрансферазы) судят о степени поражения печеночных клеток. Повышения активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови свидетельствуют о цитолизе гепатоцитов.

В связи с этим было изучено влияние различных доз ПКСФ на активности этих ферментов переаминирования при токсическом поражении печени СС1₄ у 36 кроликов самцов (таблица 2).

Влияние различных доз ПКСФ на активность ферментов в сыворотке крови при токсическом поражении печени СС1₄

Таблица 2.

Группа животных и дозы в мг/кг (число животных в серии)	Показатели активности ферментов	
	Аспартатаминотрансферазы Е/Л	Аланинаминотрансферазы Е/л
1. Интактные - дистиллированная вода (5 мл/кг) (6)	43,65 ± 5,4	38,41 ± 3,8
СС1 ₄ 2 мл/кг подкожно через день в течение 1 месяца (6)		
2. Контрольные	146,66 ± 6,1 0,001	122,22 ± 8,2 0,001
3. ПКСФ 50 мг/кг в/ж (6)	101,96 ± 7,8 0,05	90,79 ± 6,5 0,05
4. ПКСФ 150 мг/кг в/ж (6)	95,59 ± 6,8 0,01	85,99 ± 7,2 0,05
5. ПКСФ 250 мг/кг в/ж (6)	93,47 ± 7,4 0,05	83,65 ± 6,9 0,05
6. Карсил	94,91 ± 6,95 0,01	84,18 ± 5,4 0,05

Как видно из данных таблицы 2, при подостром токсическом поражении печени СС1₄ проис-

ходит выраженное повышение активности печеночных ферментов. Концентрации АсАТ и АлАТ у

контрольных животных по сравнению с интактными повысилось на 3,36 и 18 раза. При, в дозах 50,150 и 250 мг/кг на фоне гепатотоксина активность АсАТ по сравнению с контрольными животными снижается на 30,4%, 34,84%, 32,82% и активность АлАТ на 27,74%, 29,64% и 28,28%.

Коррекция нарушенной под влиянием гепатотоксина активности ферментов переаминирования карсилем была аналогично эффективности ПКСФ в дозе 150 мг/кг массы. Таким образом ПКСФ оказывает положительное влияние на активность печеночных ферментов и по сравнению - карсилу. Пример 3.

В патогенезе токсических гепатитов важное место также отводится обмену белков и липидов. Так как радикалы CCl_4 обладают проокислительными свойствами, тем самым нарушают биосинтез белков и усиливают перекисное окисление липидов. В связи с этим было изучено влияние ПКСФ на обмен белков и липидов при токсическом поражении печени CCl_4 на 36 кроликах-самцах.

Как видно из результатов таблицы 3 при подостром токсическом поражении печени происходит значительное уменьшение концентрации общего белка, альбумина в сыворотке крови и повышается содержание сахара в сыворотке крови кроликов.

Влияние ПКСФ на обмен белка, альбумина и сахара в сыворотке крови при токсическом поражении печени у кроликов.

Таблица 3.

Группа животных и дозы в мг/кг (число животных в серии)	Показатели		
	Общий белок г/л	Альбумина г/л	Сахар ммоль/л
1. Интактные - дистиллированная вода 5 мл/кг (6)	66,6±3,9	46,25±5,9	6,7±1,5
CCl_4 2 мл/кг через день в течение 1 месяца (6)			
2. Контрольные	<u>50,1±5,9</u> 0,001	<u>36,60±6,4</u> 0,05	<u>8,8±2,3</u> 0,05
3. ПКСФ 50 мг/кг в/ж (6)	<u>61,3±3,9</u> 0,05	<u>43,17±5,7</u> 0,05	<u>6,4±2,6</u> 0,05
4. ПКСФ 150 мг/кг в/ж (6)	<u>64,3±4,9</u> 0,05	<u>42,40±6,6</u> 0,05	<u>6,8±2,5</u> 0,05
5. ПКСФ 250 мг/кг в/ж (6)	<u>64,1±2,9</u> 0,05	<u>44,20±5,7</u> 0,05	<u>6,6±2,6</u> 0,05
6. Карсил 100 мг/кг в/ж (6)	<u>62,1±3,9</u> 0,05	<u>42,52±7,3</u> 0,05	<u>7,3±2,1</u> 0,05

Концентрация общего белка у контрольных кроликов по сравнению с интактными животными уменьшается на 24,23%, альбумина на 20,86% и показатель сахара крови повышается на 31,34%. В то же время у животных получавших ПКСФ в дозах 50, 150 и 250 мг/кг внутривенно на фоне токсического гепатита концентрации общего белка по сравнению с контролем повышается на 22,36%, 28,34%, 27,90% и альбумина на 17,96%, 15,85%, 20,76% соответственно (табл.3). Одновременно наблюдается снижение сахара крови по сравнению с контрольными животными на 27,27%, 22,72%, 25,00% при введении ПКСФ в дозах 50, 150 и 250 мг/кг внутривенно соответственно.

Карсил введенный в дозе 100 мг/кг также оказывает аналогичное действие на обмен белков

и альбумина сыворотки крови, однако по сахароснижающему действию уступает ПКСФ, что видно из данных таблицы 3. Полученные результаты показывают, что ПКСФ активно влияет как на синтез белков и альбумина, так и регулирует обмен углеводов.

Пример 4.

Как было указано выше под влиянием гепатотоксина происходит усиление перекисного окисления липидов и в результате чего нарушается обмен липидов. Как видно из таблицы 4, концентрация холестерина и триглицеридов при токсическом гепатите у контрольных животных резко увеличивается (на 72,3% и 121%) по сравнению с интактными животными.

Влияние ПКСФ на липидный обмен сыворотки крови при месячном токсическом поражении печени CCl_4 у кроликов.

Таблица 4.

Группы животных и дозы в мг/кг (число животных в серии)	Показатели липидов	
	Холестерин ммоль/л	Триглицериды ммоль/л
1. Интактные - дистиллированная вода 5 мл/кг (6)	5,2±0,9	0,64±0,08
СС1 ₄ 2 мл/кг через день в течение 1 месяца (6)		
2. Контрольные	8,96±1,2 0,05	1,42±0,09 0,05
3, ПКСФ 50 мг/кг в/ж (6)	8,37±1,6 0,05	1,32±0,09 0,005
4. ПКСФ 150 мг/кг в/ж (6)	7,13±1,5 0,05	1,13±0,05 0,05
5. ПКСФ 250 мг/кг в/ж (6)	7,28±1,1 0,05	1,12±0,06 0,05
6. Карсил 100 мг/кг в/ж (6)	7,45±1,1 0,01	1,18±0,05 0,05

В то же время у животных получавших ПКСФ в дозах 50, 150 и 250 мг/кг массы на фоне токсического гепатита концентрация вышеуказанных показателей по отношению к контрольным кроликам снижается соответственно на 6,6% и 6,68% при введении ПКСФ в дозе 50 мг/кг, а при введении препарата в дозах 150 и 250 мг/кг концентрация холестерина снижается на 20,42% и 18,75% соответственно. Концентрация триглицеридов при введении вышеуказанных доз ПКСФ сравнению с контрольными кроликами снижается на 20,42% и 21,12% соответственно. Карсил введенный по вышеуказанной схеме оказывает аналогичный с ПКСФ влияние на обмен липидов, однако по эффективности незначительно уступает ПКСФ.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ПКСФ оказывает положительное влияние на обмен липидов и по эффективности не уступает препарату сравнения - карсилу.

Пример 5.

Влияние ПКСФ на обмен билирубина было исследовано на 36 кроликах-самцах массой 1900-2200 г на фоне токсического поражения печени СС1₄ (таблица 5). Установлено, что месячное введение гепатоксина приводит к резкому повышению концентрации общего, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови контрольных кроликов. Показатели билирубина в сыворотке крови контрольных кроликов по отношению к интактным повышались на 50,50%, 20,49% и 18,67% соответственно.

У животных получавших ПКСФ в дозе 150 мг/кг на фоне токсического гепатита уровень билирубина по сравнению с контрольными животными снижается на 26,7%, 25,0% и 28,52% соответственно, а кроликов получавших ПКФ в дозе 250 мг/кг уровень билирубина в сыворотке крови снизился на 30,24%, 25,79% и 34,68% соответственно.

Влияние ПКСФ на уровень общего билирубина, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови при месячном токсичном поражении печени и у кроликов.

Таблица 5.

Группы дистиллированная вода (5 мл/кг) (6)	Показатели липидного обмена		
	Общий билирубин ммоль/л	Прямой билирубин ммоль/л	Непрямой билирубин ммоль/л
1. Интактные - дистиллированная вода (5 мл/кг) (6)	16,47±2,3	5,74±1,1	10,73
СС1 ₄ 2 мл/кг через день в течение 1 месяца (6)			
2. Контрольные	31,48±3,4 0,05	15,74±1,3 0,05	15,74 0,05
3, ПКСФ 50 мг/кг в/ж (6)	24,48±3,1 0,05	12,30±1,2 0,05	12,18 0,05

4. ПКСФ 150 мг/кг в/ж (6)	$23,06 \pm 2,9$ 0,05	$11,81 \pm 1,0$ 0,05	$11,25$ 0,05
5. ПКСФ 250 мг/кг в/ж (6)	$21,96 \pm 2,8$ 0,05	$11,68 \pm 1,6$ 0,05	$10,28$ 0,05
6. Карсил 100 мг/кг в/ж (6)	$20,31 \pm 3,8$ 0,05	$10,12 \pm 1,1$ 0,05	$9,91$ 0,05

Таким образом, приведенные примеры показывают, что по своей эффективности ПКСФ в различных дозах не уступает известному препарату с гепатопротекторным действием - карсилу, а по

некоторым свойствам даже превосходит его, в виде снижения сахара в сыворотке крови (регулирование нарушенного углеводного обмена).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(57) Применение биологически активной добавки на основе камеды-смолы ферулы вонючей (*Ferula*

assafoetida Linn) при лечении и профилактике заболеваний гепатобилиарной системы.

Компьютерный набор: Эшонхонова И.А.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр		
734042 г. Душанбе, ул. Айни, 14а.		

ПАО НПИЦентра. 734042. г. Душанбе. ул. Айни, 14а.