



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

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

1

(21) 2502044

(22) 16.01.2025

(46) Бюл. 229, 2026

(71) Убайдулло М.О. (ТJ); К. Курбонали. (ТJ); Курбонов М.К. (ТJ); Якубова М.М. (ТJ); Раджабзода Ф.К. (ТJ)

(72) Убайдулло М.О. (ТJ); К. Курбонали. (ТJ); Курбонов М.К. (ТJ); Якубова М.М. (ТJ); Раджабзода Ф.К. (ТJ)

(73) Убайдулло М.О. (ТJ); К. Курбонали. (ТJ); Курбонов М.К. (ТJ); Якубова М.М. (ТJ); Раджабзода Ф.К. (ТJ)

**(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ
РЕПЛИКАЦИИ ДНК ВИРУСА ГЕПАТИТА В**

(56)

1. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита, М., 1999, с. 164

2. Русский медицинский журнал, том 3, N 12, июль 1996.

3. Русский медицинский журнал, том 7, N 6 (90), март 1999, 273-274.

4. Соколов С.Я., Замотаев Н.И. Справочник по лекарственным растениям (фитотерапия). М., 1989 г., с. 489.

2

5. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. СПб 1996, с. 98-99.

6. Убайдулло М.О., Якубова М.М., Курбонов М.К. Содержание биологически активных веществ в составе лагенарии обыкновенной (*lagenaria siceraria* (mol.) stendl. Известия Академии наук Республики Таджикистан. №4(199). 2017. С.36-40.

(57) Изобретение относится к области медицины и касается способа лечения вирусного гепатита В.

Задачей настоящего изобретения являлось создание экспериментальной модели гепатита вируса В, и создание нового противовирусного растительного средства с целью расширения арсенала лекарственных препаратов для лечения данного гепатита.

Сущность изобретение заключается в том, что средство состоит из мякоти плода лагенарии обыкновенной, порошок глюконата цинка и водно-спиртового раствора при следующем содержании ингредиентов масса. в гр.

мякоть плодов лагенарии обыкновенной	- 9,0
глюконат цинка (порошок)	- 0,3
водно-спиртовый раствор	- 90,7

Изобретение относится к области медицины и касается способа лечения вирусного гепатита В.

Проблема хронических вирусных гепатитов является актуальной медико-социальной проблемой века. Хронический вирусный гепатит вызывается вирусом В и часто прогрессирует в цирроз печени и гепатоцеллюлярную гепатокарциному.

В настоящее время в мире более 350 млн. населения является носителями вируса гепатита В. В России - более 7 млн., а в Таджикистане 500 тыс. заражены этим вирусом ежегодно регистрируется не менее 135 тыс. новых вирусоносителей гепатита В. Более того, у носителей вируса В, чаще развивается гепатокарцинома.

Известны препараты, применяемые для лечения хронического вирусного гепатита В, как, например, сурамин. Данный препарат представляет эффективное противовирусное средство. Однако является недостаточно эффективен и слишком токсичным, что делает нецелесообразным его применение для лечения хронической инфекции вирусного гепатита В [1].

Известен противовирусный препарат - фиалуридин [2]. Препарат является аналогом нуклеозида, который исследовался в качестве потенциальной терапии вирусной инфекции гепатита В. Предполагается, что токсичность фиалуридина была результатом повреждения митохондрий, вызванного встраиванием фиалуридина в митохондриальную ДНК через его 3'-гидроксильную группу, что привело к нарушению синтеза ДНК.

Недостаток этого препарата заключается в том, что у 7 больных развился выраженное повреждение печени, сильнейшим молочнокислым ацидозом 2-ое умерли, а 5-ым была выполнена срочная пересадка печени, которой и 3-их наступил латентный исход. Естественно подобные осложнения не позволяют использовать данного препарата.

Известно препарат интерферон альфа [3]. Интерферон альфа - смесь различных подтипов натурального альфа-интерферона из лейкоцитов крови человека. Оказывает противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусное действие препарата основано главным образом на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию. Иммуномодулирующее действие интерферона альфа связано со стимулированием активности макрофагов и NK (Natural killer) клеток, которые, в свою очередь, участвуют в иммунном ответе организма на опухолевые клетки.

Известен растительный сбор [4], состоящий из зверобоя 10,0; пижмы обыкновенной 10,0; тысячелистника 10,0; ромашки аптечной 10,0; лопуха большого 10,0; шиповника коричневого 10,0; шалфея лекарственного 10,0; девясила высокого 10,0; горца птичьего 10,0; череды трехраздельной 10,0. Данный

сбор принимается в виде настоя или отвара по 1/3-1/2 стакана за 30 минут до еды 3 раза в день.

Недостатком данного средства является не всегда выраженный лечебный эффект, так как не наступает нормализация биохимических показателей функций печени, а также из-за относительно высокого содержания пижмы (10,0) и корня лопуха (10,0), из-за побочных аллергических и токсических воздействий, выражающихся в виде кожного зуда, тошноты и расстройства функции кишечника невозможен его длительный прием.

Известен комбинированный препарат растительного происхождения «Полифитохол» [5], представляющий собой сухой экстракт из смеси лекарственных растительных сырья, в том числе из цветков бессмертника песчаного - (30,0), цветков пижмы обыкновенной - (30,0), листьев мяты перечной (10,0), листьев крапивы двудомной - (20,0), корней солодки голой (50,0) и плодов шиповника - (50,0). Данный препарат обладает желчегонным, умеренным противовоспалительным и спазмолитическим свойствами, стимулирует внешнесекреторную функцию печени и поджелудочной железы, моторику желчевыводящих путей, улучшает отток желчи, нормализует химический состав желчи, нормализует работу кишечника, умеренно стимулирует диурез.

Недостатком указанного препарата является ее низкая противовирусная активность за счет листьев мяты, которые содержат небольшое количество пектинов, а также гипертермическое воздействие при сублимационной сушке спиртового экстракта.

Поиск новых лекарственных препаратов, растительного происхождения обладающих противовирусным действием имеет важное практическое значение. Гепатопротекторы растительного происхождения с противовирусным действием повышают резистентность гепатоцитов к токсическим воздействиям, и нормализуют их метаболизм. Подобная гепатопротективная терапия оправдана тем, что она не только ускоряет регенерацию гепатоцитов, но и приводит к регрессии фиброзной ткани.

Одним из перспективных лекарственных растений, в составе, которого содержатся оптимальное сочетание флавоноидов, гликозидов и других биологически активных веществ, является лагения обыкновенная. Однолетнее растение с лазающими или лежачими стеблями, многосемянные плоды, различной формы и величины, с твердой наружной оболочкой и внутренней мясистостью [6].

В качестве наиболее близкого аналога выбрана настойка на основе лагения обыкновенная произрастающая в Таджикистане [6]. Настойка была разработана на основе мякоти лагении обыкновенной и приготовлена на 30%-ом спирте при соотношении 1:10. Недостатком указанного препарата является ее низкая противовирусная активность.

Задачей настоящего изобретения было создание экспериментальной модели вирусного гепатита В, и разработка нового противовирусного растительного средства с целью

расширения арсенала препаратов для лечения данного заболевания. Экспериментально доказана безопасность и эффективность применения средства разработанного на основе лагенарии при вирусном гепатите В у животных.

Суть изобретения заключается в том, что впервые установлено влияние средства на основе лагенарии на ДНК вируса гепатита В. При этом наблюдается снижение репликации вирусной ДНК и уровня виремии. Эти данные были получены на экспериментальной модели вирусного гепатита В с использованием современного метода генетического анализа - полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Сущность изобретения заключается в том, что средство состоит из мякоти плода лагенарии обыкновенной, порошок глюконата цинка и 30%-ного водно-спиртового раствора при следующем содержании ингредиентов масса. в %.

мякоть плодов лагенарии обыкновенной	- 9,0
глюконат цинка (порошок)	- 0,3
водно-спиртовый раствор	- 90,7

Лагенария обыкновенная (*Lagenaria siceraria*) - это однолетнее травянистое растение семейства Тыквенных, произрастает данный вид лагенарии в Юго-восточной Азии. Цветки одиночные, крупные с нежными кружевными лепестками. Плоды лагенарии имеют грушевидную форму, отдаленно напоминающие бутыл, отсюда пошло еще одно название «бутылочная тыква». По мере созревания сочная мякоть заменяется твердой массой, которая со временем усыхает, и плод становится несъедобным. Кожица деревенеет, обретает прочность и не пропускает влагу.

Лекарственные свойства лагенарии обыкновенной хорошо изучены. Они очень схожи со свойствами патиссонов. Молодые плоды содержат большое количество витаминов группы С, В1, В2, В6, Е, провитамин А (каротин), много собственных сахаров, различные минеральные вещества: калий, фосфор, натрий, кальций, магний, железо, медь и др. Лагенария обыкновенная обладает мягким мочегонным действием, сок способствует выведению вредных токсинов из организма, камней из почек и мочевого пузыря. Повышенное содержание клетчатки и пектинов приравнивает лагенарию обыкновенную к ценным диетическим продуктам для больных с неисправной работой желудочно-кишечного тракта: при гастритах, язве желудка, геморрое, запорах. Обладая низкой калорийностью, лагенария помогает людям с избыточной массой тела избавиться от лишнего килограмма. Данный вид растений способствует выведению из организма излишек холестерина, а также солей тяжелых металлов, включая радиоактивные элементы.

Глюконат цинк положительно влияет на иммунную систему - он помогает организму бороться с инфекциями и поддерживает функционирование белых кровяных телец. Он необходим для правильного функционирования ферментов, отвечающих за иммунные реакции. Поскольку цинк играет важную роль в поддержании здоровья кожи, волос и ногтей, глюконат цинка часто используется в дерматологических продуктах для

лечения других кожных проблем. Продукт обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Применение: Глюконат цинка обычно используется в качестве диетической добавки в виде таблеток, капсул и порошка. Он помогает восполнить дефицит цинка в организме, поддерживая общее здоровье и иммунную функцию. Этот продукт также можно использовать в косметике для проблемной и чувствительной кожи. Он обладает противовоспалительным и антибактериальным действием.

Средства на основе лекарственного растения была приготовлена следующим образом. 100 г воздушно – сухого и измельченного мякоти плода лагенарии до размера 2-3 мм помещают в круглодонную колбу на 3л с обратным холодильником и заливают 1000 мл дистиллированной воды, затем настаивают на кипящий водяной бане в интервале температур 70-80° С в течение 3 ч, затем оставляют до комнатной температуры, полученного средства процеживают через трехслойную марлю и получают 765,0 мл отвара, к остатку ингредиента в колбе заливают 1000 мл 30% -ого водно–спиртового раствора и нагревают в течение 3 ч, после охлаждения процеживают через трехслойную марлю и получают 854мл экстракта, полученный отвар и экстракт объединяют, фильтруют через бумажный фильтр, перегоняют на роторном вакуумной испарителе при температуре 60-70 °С и при вакууме 100-200 мм рт.ст. до сухого остатка. Для проведения экспериментов на животных сухой остаток растворяют в дистиллированной воде в соотношении 1:10, затем добавляют раствор глюконата цинка.

Пример 1. 100,0г воздушно – сухого и измельченного мякоти плода лагенарии до размера 2-3 мм помещают в круглодонную колбу на 3л с обратным холодильником и заливают 1000,0 мл дистиллированной воды. Далее настаивают на кипящий водяной бане в интервале температур 70-80° С в течение 3 ч, добавляют глюконата цинка и оставляют до комнатной температуры, процеживают через трехслойную марлю и получают 765,0 мл отвара.

Пример 2. К остатку ингредиента (жом) в колбе заливают 1000,0 мл 40% - ного водно – спиртового раствора и нагревают на кипящей водяной бане течение 3 ч. После охлаждения процеживают через трехслойную марлю и получают 854,0 мл экстракта. Полученный отвар и экстракт объединяют, фильтруют через бумажный фильтр и добавляют глюконата цинка. Объединённые фильтраты перегоняют на роторном вакуумном испарителе при температуре 60-70° С и при вакууме 100-200 мм рт. ст. до сухого остатка. Для проведения эксперимента на животных сухой остаток растворяют в дистиллированной воде в соотношение 1:10.

Пример 3. Экспериментальная модель вирусного гепатита В, был вызван введением 0,2 мл сыворотки крови содержащие высокий уровень (более 1 млн. копий на мл) ДНК вируса гепатита В.

Через 30 дней у мышей развился острый гепатит В. (таб.1).

В таблице 1 представлены данные влияния предложенного средства на экспериментальных мышей, зараженных ВГВ. Как видно из таблицы 1, в случае введения средства в дозе 0,5 мл 100 г/ массы тела животного отмечалось резкое снижение уровня вирусемии. При повышении дозы средства до 1 мл 100 г/ массы тела животного наблюдалось дальнейшее снижение степени вирусемии. (табл. 1).

Было необходимо для понимания этого явления исследовать влияние средства на такие важные биохимические показатели крови, как активность ферментов АсАТ, АлАТ, билирубин, содержание общего белка, альбумина и глюкозы.

Результаты исследования ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АсАТ и АлАТ) представлены в Фиг. 1 и 2.

На Фиг. 1 показано влияние предложенного средства на активность фермента АсАТ в сыворотке крови при экспериментальной модели вирусного гепатита В. На Фиг. 1 показано влияние средства на активность фермента АлАТ в сыворотке крови при экспериментальной модели вирусного гепатита В.

Как видно из результатов, представленных на Фиг. 1, у экспериментальных животных, инфицированных вирусом гепатита В, при сравнении с интактной, почти в 2,3 раз повышается активность фермента АсАТ в сыворотке крови (70 ± 0.86 ; 30 ± 0.44 Ед/л – соответственно в интактной группе ($p < 0,01$)).

В опытные группы мышей, получавшей средства в дозе 0,5 мл на 100 г/массы тела, произошло снижение активности изучаемого фермента. Средства в дозе 0,5 мл на 100 г/массы тела снизила активность фермента АсАТ на 31% (48 ± 0.6 ; 70 ± 0.86 Ед/л ($p < 0,01$)) по сравнению с контрольной группой. При увеличении дозы до 1 мл на 100 г/массы тела снижение данного показателя в сыворотке крови, по отношению к контролю, достигло 45% (43 ± 0.51 ; 70 ± 0.86 Ед/л ($p < 0,01$)). Однако существенной разницы в терапевтическом эффекте между разными дозами препарата (0,5 мл и 1 мл на 100 г/массы) не наблюдалось.

Действие дозы 0,5 мл на 100 г/массы тела по отношению к дозе 1 мл на 100 г/массы тела, оказалось слабее на 10,4% (48 ± 0.6 ; 43 ± 0.51 Ед/л). При введении средства во всех сериях опыта наблюдалась типичная картина с более выраженным протективным эффектом.

Из анализов, представленных на Фиг. 2, видно, что у животных, инфицированных вирусом гепатита В, активность фермента АлАТ повышалась и составляла 118,6% ($94 \pm 2,33$; 43 ± 1.48 Ед/л) ($p < 0,01$), по сравнению с группой интактных животных.

Результаты анализов крови в опытной группы, получавшей на средства в дозе 0,5 мл на 100 г/массы тела, показали снижение активности изучаемого фермента. Средства в дозе 0,5 мл на 100 г/массы привело к снижению активности фермента АлАТ на 45,7% (51 ± 1.60 ; $94 \pm 2,33$ Ед/л) ($p < 0,01$) по отношению к контрольной группе животных. При увеличении дозы до 1 мл на 100 г/массы тела наблюдалось снижение данного показателя на 51,1% (46 ± 1.55 ; $94 \pm 2,33$ Ед/л) ($p < 0,01$). в сыворотке крови, по отношению к контролю. Однако существенной разницы в терапевтическом эффекте между разными дозами препарата (0,5 мл и 1 мл на 100 г/массы) не наблюдалось. Терапевтический эффект от дозы 0,5 мл на 100 г/массы тела от терапевтической дозы 1 мл на 100 г/массы тела оказался слабее на 9,8% (51 ± 1.60 ; 46 ± 1.55 Ед/л) При введении средства 1 мл на 100 г/массы во всех сериях опыта наблюдалась типичная картина с более выраженным протективным эффектом.

Результаты исследования биохимических показателей билирубина, общего белка, альбумина и глюкозы представлены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, через 30 дней после заражения мышей вирусом гепатита В, обнаружилось резкое повышение содержания общего билирубина на 52,4% и глюкозы 33,3% в крови у животных контрольной группы, что свидетельствует о печеночно-клеточном повреждении. Наблюдалась также тенденция к снижению общего белка на 11,35% и особенно фракции альбуминов на 14,7%. Это указывает на повреждение клеток печени и печеночно-клеточной недостаточности органа. При введении средства во всех сериях опыта наблюдалась типичная картина с более выраженным протективным свойством в дозе 1 мл на 100 г/кг массы тела. В тоже время существенной разницы в терапевтическом эффекте между разными дозами препарата (0,5 мл и 1 мл на 100 г/ массы) не наблюдалось. Однако, препарат в дозе 0,5 мл на 100 г/ массы тела снижал степень увеличения уровня общего белка и его альбуминовой фракции по отношению к контрольной группе в меньшей степени по сравнению с дозой 1 мл на 100 г/ массы тела. Такая же картина наблюдалась относительно уровню глюкозы крови у этих опытных групп животных в сравнении с контрольными мышами.

Впервые, с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) установлено влияние средства на основе лагенарии на уровень ДНК вируса гепатита В, выявлено снижение репликации ДНК вируса и понижение уровня вирусемии.

Формула изобретения

Средство для подавления репликации ДНК вируса гепатита В, состоящее из основного компонента мякоти плода лагенарии обыкновенной и 30%-ого водно-спиртового раствора в соотношении 1:10, отличающееся тем, что дополнительно

содержит порошок глюконата цинка при следующем соотношении ингредиентов, масс. в %:

мякоть плодов лагенарии обыкновенной	- 9,0
глюконат цинка (порошок)	- 0,3
водно-спиртовой раствор	- 90,7

Таблица 1

Влияние предложенного средства на уровень ДНК вируса «В» при экспериментальной модули гепатите у мышей

Показатели	Серия опытов и дозы		
	Контрольные (n=10)	05 мл 100мг/кг веса(n=10)	1 мл 100 мг/кг веса(n=10)
ДНК HBV	$4.7 \cdot 10^5 \pm 0,03$ копий/мл	$4.7 \cdot 10^2 \pm 0,01$	$4.7 \cdot 10^1 \pm 0,02$ копий/мл

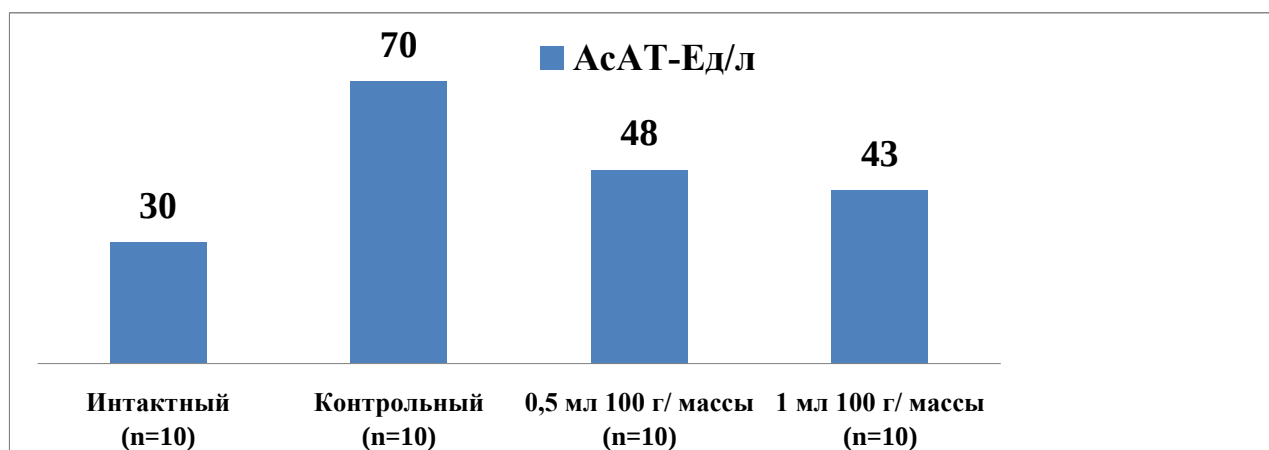
Таблица 2

Влияние предложенного средства на некоторые биохимические показатели сыворотки крови у белых мышей, при экспериментальной модули вирусного гепатита В

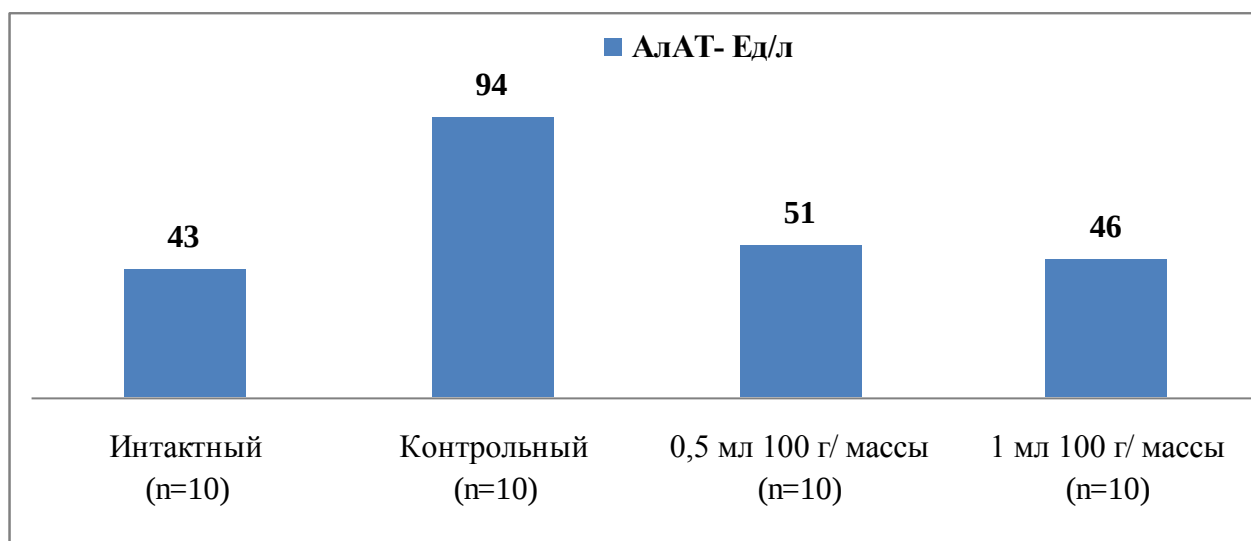
Серия опытов	Билирубин мкмоль/л	Общий белок г/л	Альбумин г/л	Глюкоза ммоль/л
Интактный (n=10)	16,4±0,10	56,4±1,2	34±1,15	4,8±0,1
Контрольный (n=10)	25±0,33*	50±1,4	29±1,11	6,4±0,5*
0,5 мл 100 г/ массы тела (n=10)	22±0,29**	52±1,27	32±1,0	5,7±0,7**
1 мл 100 г/ массы тела (n=10)	19,4±0,26**	55,3±1,5	34,6±1,10	5,2±0,4**

Примечание: * – $p < 0,01$ в сравнении с интактной группой ** – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

СРЕДСТВО ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ РЕПЛИКАЦИИ ДНК ВИРУСА ГЕПАТИТА В



Фиг.1.



Фиг. 2

Компьютерный набор: Газиев М.

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

Тираж

Подписное