



Республика Таджикистан

(19) TJ (11) 570

(51) МПК(2012) A61
К 36/00

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения**

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 1300778

(22) 05.03.2012

(46) Бюл.87, 2013

(71) Азонов Дж. (ТJ); Холов А.К. (ТJ).

(72) Азонов Дж. (ТJ); Холов А.К. (ТJ); Молохова
Е.И.(ТJ); Азонов И.Дж. (ТJ).

(73) Азонов Дж. (ТJ); Холов А.К. (ТJ).

(54) **СРЕДСТВО ЛИПОВИТОЛ, ОБЛАДАЮ-
ЩЕЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ, АНТИ-
ОКСИДАНТНЫМ, ГЕПАТОПРОТЕКТОР-
НЫМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
ДЕЙСТВИЯМИ.**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно
к малотоксичным средствам с широким спектром
фармакологического действия и может быть при-
менено для лечения и профилактики различных
форм заболеваний печени, желчных путей и воспа-
лительных процессов различного генеза.

Вариант 1. Средство содержит α -токоферола аце-
тат (витамин А), эфирное масло герани, раствор рети-
нола ацетата в масле (витамин Е) и подсолнечное мас-
ло при следующем соотношении компонентов, масс. г.:

Эфирное масло гераниевое 0,02г.

α -токоферола ацетат 0,0045 г.

Раствор ретинола ацетата в масле 0,00345 г.

Масло подсолнечное – остальное

Вариант 2. Средство содержит α -токоферола
ацетат (витамин А), эфирное масло герани, раствор
ретинола ацетата в масле (витамин Е) и подсолнечное
масло при следующем соотношении компонентов,
масс. г.:

Эфирное масло гераниевое - 0,04

α -токоферола ацетат - 0,009

Раствор ретинола ацетата в масле - 0,0069

Масло подсолнечное – остальное

Изобретение Относится К Медицине, А Именно К Малотоксичным Средствам С Широким Спектром Фармакологического Действия И Может Быть Применено Для Лечения И Профилактики Различных Форм Заболеваний Печени, Желчных Путей И Воспалительных Процессов Различного Генеза.

В Настоящее Время Для Лечения И Профилактики Заболевания Гепатобилиарной Системы И Регулирования Метаболического Синдрома Используются Различные Препараты На Основе Лекарственных Растений И Эфирных Масел.

В Качестве Прототипа Принят Препарат Жирозитал [Киров М. И Др. Жирозитал.- София.- 1983], Содержащий Раствор Эфирного Масла Розы Казанлыкской 0,036 Г, А-Токоферола Ацетат (Витамин А) - 0,91 Г И Растительное Масло - Остальное. Препарат Применяется При Лечении И Профилактики Гиперлипидемии, Стеатозов Печени И Обладает Противовоспалительными, Гепатозащитными И Спазмолитическими Свойствами.

Действие Препарата Основано На Гиполипидемическом, Антиоксидантном, Противовоспалительном И Спазмолитическом Эффектах Эфирного Масла, Нормализующее Метаболизм И Катоболизм Холестерина, А Также Как Улучшающее.

Недостатками Являются Его Недостаточная Специфическая Активность И Дороговизна Розового Эфирного Масла.

Целью Является Создание Малотоксичного, Дешевого Средства С Повышенной Специфической Активностью И Расширенной Сферой Его Воздействия При Лечении И Профилактики Гиперлипидемии, Стеатозов Печени, Атеросклероза И Заболеваний Гепатобилиарной Системы.

Поставленная Цель Достигается Двумя Оптимальными Вариантами Получения Средства Путем Смешивания Гераниевого Эфирного Масла, А-Токоферола Ацетат (Витамин А) И Раствора Ретинола Ацетата В Масле (Витамин Е) С Подсолнечным Маслом При Следующем Соотношении Компонентов, Масс. Г.:

Вариант 1.

Эфирное Масло Гераниевое 0,02г.

А-Токоферола Ацетат 0,0045 Г.

Раствор Ретинола Ацетата В Масле 0,00345 Г.
Масло Подсолнечное - Остальное

Вариант 2.

Эфирное Масло Гераниевое - 0,04

А-Токоферола Ацетат - 0,009

Раствор Ретинола Ацетата В Масле - 0,0069
Масло Подсолнечное - Остальное

Полученное Средство Перемешивают И Помещают В Мягкие Бесшовные Желатиновые Капсулы.

Оба Представленных Варианта Являются Приемлемыми По Эффективности Гиполипидеми-

ческого, Желчегонного, Противовоспалительного И Спазмолитического Свойств.

Разработанный Комплекс На Основе Гераниевого Эфирного Масла, Витаминов А И Е В Смеси С Подсолнечным Маслом Позволяет Повысить, Гиполипидемическую, Антисклеротическую, Антиоксидантную, Гепатозащитную И Противовоспалительную Активность За Счет Пролонгирующего Эффекта, Что Является Техническим Решением Данного Изобретения.

Гераниевое Эфирное Масло Обладает Желчегонными, Противовоспалительными, Спазмолитическими, Антиоксидантными И Гепатозащитными Свойствами.

В Состав Гераниевого Эфирного Масла Входят Цитронеллол (54-60%), Гераниол (2,02%), Линалоол (5,48%), Ментол (3,9%); Монотерпены-1, Сесквитерпены-1 И Тиглиновая Кислота (12%); А Также Диметилсульфид; Этиловый И Изоамиловый Спирты; Диацетил; Уксусная И Масляная Кислоты; 1-А-Пинен, D-В-Фландрен, 1-В-3-Метилпентаксил, Гексан-3-Ол-1,Н-Гексанол, Метилгексил-Карбонил, Октанол-21-Линалоол, 1-В-Цитронеллол, Гераниол, D-1-А-Терпениол, 1-Ментол, А-Борнеол, Фенилэтиловый Спирт, Эвгенол, Неозиментол, Цитраль, Изоментол, Ментон. Цитронеллол Находится В Масле, Как В Свободном Виде, Так И В Виде Эфиров Жирных Кислот (Уксусной, Муравьиной, Масляной). Гераниол В Масле Находится В Свободном Виде И В Связанном Состоянии.

В Надземной Части Герани Розовой, Культивируемой В Таджикистане, Имеются Сахар (14,92%), Крахмал (1,06%), Гемицеллюлоза (7,05%), Клетчатка (21-65%), Пектин (12,8%), Белок (11,87%), 18 Аминокислот, Жир (2,5%), Дубильные Вещества (6,7%), А Также Катехины. Хроматографическим Методом Доказано, Что Фенольные Соединения Герани Состоят Из 18-20 Наименований Индивидуальных Соединений, Среди Которых Видное Место Занимают Флавонолы (Кверцетин И Его Гликозиды – Гиперин И Рутин) И Четыре Индивидуальных Катехина: Эпигалокатехин, Галокатехин, Эпикатехин И Эпикатехингаллат.

Витамин А Участвует В Окислительно-Восстановительных Процессах, Регуляции Синтеза Белков, Способствует Нормальному Обмену Веществ, Функции Клеточных И Субклеточных Мембран, Повышает Барьерную Функцию Слизистых Оболочек, Увеличивает Фагоцитарную Активность. Обеспеченность Витамином А Продлевает Жизнь Даже Больным СПИДом. Он Необходим Для Поддержания И Восстановления Эпителиальных Тканей При Повреждениях Кожи (Раны, Солнечные Ожоги) , Ускоряет Процессы Заживления, А Также Стимулирует Синтез Коллагена, Улучшает Качество Вновь Образующейся Ткани И Снижает Опасность

Инфекций. Ввиду Своей Тесной Связи Со Слизистыми Оболочками И Эпителиальными Клетками Витамин А Благоприятно Влияет На Функционирование Легких, А Также Является Стоящим Дополнением При Лечении Некоторых Болезней Желудочно-Кишечного Тракта (Язвы, Колиты). Витамин А, Будучи Мощным Антиоксидантом, Является Средством Профилактики И Лечения Раковых Заболеваний, В Частности, Препятствуя Повторному Появлению Опухоли После Операций. Витамин А Защищает Мембраны Клеток Мозга От Разрушительного Действия Свободных Радикалов, Нейтрализует Самые Опасные Виды Свободных Радикалов: Радикалы Полиненасыщенных Кислот И Кислорода. Антиоксидантное Действие Играет Важную Роль В Предотвращении Заболеваний Сердца И Артерий, Он Обладает Защитным Действием У Больных Стенокардией, А Также Повышает Содержание В Крови "Полезного" Холестерина.

Витамин Е - Главный Жирорастворимый Антиоксидант, Который Специализируется На защите От Окисления Свободными Радикалами Липидов, Препятствует Разрушению Других Жирорастворимых Витаминов. В Его Присутствии Активность И Эффективность Антиоксидантов Других Групп (Витамины А И С) Возрастает В Значительной Степени. Эффективен В Сокращении Возникновения Рака Предстательной Железы. Витамин Е Стабилизирует Липидный Бислой Мембран, Обеспечивая Оптимальные Условия Функционирования Мембранных Рецепторов, Систем Мембранного Транспорта И Мембранных Ферментных Структур, Биотрансформацию Холестерина В Желчные Кислоты И Т.Д., А С Другой Стороны, Детоксикацию Ксенобиотиков. Не Менее Важное Значение Имеют Токоферолы В защите От Окисления Sh-Групп Белков, В Том Числе, Белков Дыхательных И Транспортных Мембранных Систем.

Подсолнечное Масло Богато Жирорастворимыми Витаминами А И Е, А Также Полиненасыщенными Жирными Кислотами, Способствует Растворению Лишнего Холестерина И Препятствует Образованию Атерогенных Липопротеидов И Тем самым Предупреждает Возникновение Атеросклероза И Сердечно Сосудистых Заболеваний.

Благодаря Биологически Активным Веществам Заявляемое Средство Легко Всасывается И Быстро Достигает Необходимых Органов И Оказывает Положительный Лечебный Эффект.

Средство Испытано В Качестве Гиполипидемического, Антиоксидантного, Гепатозащитного Средства.

Гиполипидемические Свойства Липовитола Изучены На Фоне Экспериментальной Гиперлипидемии При Внутривенном Введении На 60 Кроликах Гигантах Массой 2,100-2150 Из Расчета 0,02-0,04 Г/Кг Массы В Течение От 15 Суток До 2-

Х Месяцев. Кроме Того, У Тех Же Животных Были Изучены Антиоксидантные И Гепатозащитные Свойства Испытуемого Средства.

Гиполипидемические, Антиоксидантные, Гепатозащитные Действия Липовитола Оценивались По Сравнению С Жирозиталом.

Пример 1. Гиполипидемическое Свойство Липовитола Изучалось Путем Опытов На 60 Кроликах-Самцах Массой 2100-2150 Г. Животные Были Распределены На 8 Групп: I. Интактные, Получавшие Подсолнечное Масло В Дозе 2 М/Кг Массы; II. Кролики, Которым Внутривенно Вводили 0,5 Г/Кг Массы Тела Холестериновой Смеси В Течение 15 Дней, 1 И 2 Месяцев. III-IV - Животные, Получавшие Ежедневно Липовитол В Дозах 0,02-0,04 Г/Кг Массы В Течение 15 дней, 1 И 2 Месяцев - Животные Получавшие По Той Же Схеме Жирозитал В Дозе 0,04г/Кг Массы.

Характер Действия Липовитола В Отношении Липидов И Липопротеидов По Показателям Содержания Холестерина, Общих Липидов, Триглицеридов, Фосфолипидов, Холестерин Липопротеиды Очень Низкой Плотности (Хс-Лпнп), Холестерин Липопротеиды Низкой Плотности (Хс-Лпнп), Холестерин Липопротеиды Высокой Плотности (Хс-Лпвп) И Коэффициент Атерогенности (Ка). Выявлено, Что В Результате 15-Дневного Применения Холестериновой Диеты Концентрация Холестерина В Сыворотке Крови Контрольных Кроликов По Сравнению С Интактными Повысилась На 153%, Триглицеридов – На 175, Общих Липидов – На 183, Хс Лпнп – На 189 И Хс Лпвп – На 185%; Доля Хс Лпвп От Общего Содержания Холестерина Сократилась До 20,7±0,9 Против 53,6±4,7 Ммоль/Л, А Коэффициент Атерогенности Повысился До 2,5±0,01 По Отношению К 1,1±0,02 У Интактных Крыс. В Результате Одновременного 15-Дневного Введения Испытуемых Средств, В Дозах 0,02 И 0,04 Г/Кг Массы Тела, Наблюдалось Достоверное Снижение Концентрации Липидов И Липопротеидов Сыворотки Крови. При Сравнительном Анализе Было Установлено, Что Гиполипидемические Свойства Испытуемого Средства Наиболее Выраженным Проявилось В Дозе 0,04 Г/Кг Массы Тела. Концентрация Холестерина У Животных, Леченных Липовитолом В Дозе 0,04 Г/Кг Массы Тела, По Сравнению С Контрольными Животными Снижалась В Среднем На 50%, Триглицеридов И Общих Липидов – На 49, Хс Лпнп – На 63% И Хс Лпвп – На 60%, Причем Доля Хс Лпвп От Общего Холестерина Восстанавливалась До Фонового Уровня. Коэффициент Атерогенности Снижался В Среднем На 76%. (Табл. 1)

Месячное Введение Атерогенной Диеты Вызывало Более Тяжелые Нарушения Липидного Составы Крови. Концентрация Холестерина У Контрольных Кроликов Повышалась На 202, Триглицеридов На – 252, Общих Липидов – На 129, Хс Лпнп – На 339,

Хс Лппп – На 277 И Коэффициент Атерогенности – На 246%. Доля Хс Лпвп От Общего Холестерина Снизилась На 51%.

У Животных, Леченных Липовитолом, По Сравнению С Контрольными Животными, Также Наблюдалось Достоверное Снижение Вышеуказанных

Показателей ($P < 0,001-0,05$). Однако Жирозитал, Введенный В Аналогичных Дозах Согласно Вышеуказанной Схеме, Оказывал Положительное Влияние На Обмен Липидов И Липопротеидов Крови Опытных Крыс И По Эффективности Не Уступал Липовитолу (Табл. 2).

На Фоне 2-Месячной Атерогенной Диеты У Кроликов Развились Более Выраженные Изменения Липидного Состава Сыворотки Крови: Содержание Охс Повысилось В 4 Раза, Триглицеридов В 2 Раза, Общих Липидов В 1,5 Раза Концентрация Фосфолипидов – На 55, 60 И 41% Соответственно. Наряду С Этим Под Влиянием Липовитола Наблюдалось Достоверное ($P < 0,001$) Снижение Уровня Хс Лппп, Хс Лппп, Ка И Повышение ($P < 0,001$) Хс Лпвп. При Сравнительном Анализе С Данными Препаратов Сравнения Установлено, Что Испытуемое Средство По Эффективности Превосходит Аналогичный Эффект Жирозитала (Табл. 3).

Пример 2.

В Связи С Тем, Что При Экспериментальной Гиперлипидемии Наряду С Липидным Обменом Нарушается Активность Ферментов Переаминирования, Изменяется Уровень Билирубина, Креатинина И Сахара Крови Одновременно Изучен Уровень Липидов И Было Исследовано Состояние Вышеуказанных Показателей У Здоровых, Контрольных И Опытных Животных.

В Результате Месячного Введения Атерогенной Диеты, Активность Алат По Сравнению С Группой Интактных Животных, Повысилась На 19%, Асат – На 35%, Содержание Билирубина По Сравнению С Интактными Животными Повышалось На 34,6%, Креатинина – На 100% И Сахара Крови – На 36% (Табл. 4-5).

Внутрижелудочное Введение Липовитола В Дозе 0,04 Г/Кг На Фоне Атерогенной Диеты, Активность Алат По Сравнению С Контролем Снизилось На 18%, Асат – На 30%, Концентрация Билирубина – На 18%, Содержание Креатинина – На 18-12%, При Этом Уровень Сахара Крови Нормализовался.

Показатели Лечебного Эффекта Жирозитала Были Аналогичны Липовитолу.

Аналогичные, Но Более Выраженные Изменения, Были Получены При Двухмесячной Экспериментальной Гиперлипидемии Активности Алат И Асат - По Сравнению С Контрольными Повысилось Почти В 2 Раза, Концентрация Билирубина И Креатинина В 2,2 И 1,5 Раза, Уровень Сахара Крови Также Достоверно ($P < 0,05$) Повысился (Табл.5).

Двухмесячное Введение Липовитола В Вышеуказанных Дозах Достоверно ($P < 0,05-0,001$) Снизило Активность Ферментов Переаминирования, Уровень Билирубина И Креатинина (Табл. 4-5).

Полученные Результаты Свидетельствуют О Том, Что Липовитол Обладает Достаточно Выраженным Гиполипидемическим Эффектом, Связанным С Ранее Выявленными Мембраностабилизирующими И Умеренными Антиоксидантными Свойствами Эфирных Масел, Что Свидетельствует О Возможности Применения Липовитола В Клинической Практике При Коррекции Гиперлипидемии У Больных С Адипозом И Другими Подобными Нарушениями Липидного Обмена.

Пример 3.

Установлено, Что При Гиперлипидемии В Организме Человека И Животных Происходит Нарушение Реакций Перекисное Окисление Липидов (Пол), Что Способствует Возникновению Различных Патологических Процессов. Известно, Что Одним Из Основных Причин Нарушения Обмена Липидов В Том, Числе Гиперлипидемии И Гиперхолестеринемии Является Нарушения Перекисного Окисления Липидов В Организме.

Учитывая Тот Факт, Что Исследуемые Препараты Оказывают Умеренный Антиоксидантный Эффект, Было Изучено Их Влияние На Показатели Пол На Фоне Месячной Экспериментальной Гиперлипидемии, Вызываемой Длительным Введением Холестерина (Табл. 6).

Как Видно Из Табл. 6-7, В Результате Месячного Введения Холестерина В Крови Контрольных Кроликов Наблюдается Достоверное ($P < 0,001$) Повышение Уровня Холестерина И Содержание Малонового Диальдегида (Мда), Интенсивности Перекисного Гемолиза Эритроцитов И Ослабление Активности Каталазы. В Результате Одновременного Месячного Лечения Кроликов Липовитолом В Дозе 0,04 Г/Кг Массы Концентрация Холестерина Снижается На 39, 36% Соответственно; Мда – На 38, 25 % Соответственно; Интенсивность Перекисного Гемолиза Эритроцитов – На 38, 26 % Соответственно, А Активность Каталазы Восстанавливалась На 66, % Соответственно. Жирозитал Оказал Хороший Антиоксидантный Эффект, Но Несколько Уступал Липовитолу.

Таким Образом, Полученные Результаты Свидетельствуют О Том, Что Исследуемое Средство Оказывает Умеренный Антиоксидантный Эффект При Экспериментальной Гиперлипидемии. Гиполипидемический Эффект Липовитола Связан С Наличием Антиоксидантных И Мембраностабилизирующих Свойств Его Компонентов.

Пример 4.

Как Видно Из Табл. 7, Кролики Хорошо Переносят 2-Месячную Атерогенную Диету.

При Проведении Экспериментального Исследования И Введения Опытным Кроликам Препаратов Липовитол И Жирозитал В Дозе 0,04 Г/Кг Массы Летальных Исходов Не Наблюдалось, Т.Е. Имело Место 100% Выживаемость Животных.

Как Видно Из Табл. 8, В Условиях 2-Месячной Экспериментальной Холестериновой Дислипидемии У Кроликов Прирост Массы Тела Контрольных Животных По Сравнению С Интактными Увеличивался На 7%, В То Же Время При Введении Животным

Препарата Липовитол И Препарата Сравнения Жирозитал В Дозе 0,04 Г/Кг Массы Значения Почти Не Отличались От Показателей Массы Тела У Здоровых Животных.

Установлено, Что При Гиперлипидемии, В Т.Ч. При Экспериментальной, Нарушается Анти-токсическая Функция Печени. Известно, Что Анти-токсическую Функцию Печени Оценивают По Продолжительности Сна. В Связи С Этим Было Изучено Влияние **Липовитола И** Жирозитала В Дозах 0,02-0,04 Г/Кг Массы На Анти-токсическую Функцию Печени При Экспериментальной Гиперлипидемии.

Согласно Табл. 9 При Месячной Гиперхолестеринемии Продолжительность Гексеналового Сна У Контрольных Животных По Сравнению Со Здоровыми Удлиняется На 36%, Что Свидетельствует О Нарушении Анти-токсической Функции Печени.

Введение Липовитола В Дозах 0,02 И 0,04 Г/Кг Массы Тела По Сравнению С Контролем Сопровождается Сокращением Продолжительности Гексеналового Сна, Что Свидетельствует О Нормализации Анти-токсической Функции Печени. При Дозе 0,04 Г/Кг Продолжительность Гексеналового Сна Сократилась На 18-22%.

Установлено, Что По Эффективности Жирозитал Не Уступает Липовитолу.

Похожие Результаты Были Получены При 2-Месячной Экспериментальной Гиперхолестеринемии. При Этом Нарушение Анти-токсической Функции Печени Было Более Выраженным.

Как Видно Из Табл. 10 Продолжительность Гексеналового Сна У Контрольных Животных По Сравнению Со Здоровыми Увеличилась На 58%, А На Фоне Введения Влияние Липовитола В Дозе 0,04 Г/Кг Массы, Сократилась До $53,0 \pm 2,1$ Мин. У Кроликов, Получавших Жирозитал По Вышеуказанной Схеме, Продолжительность Гексеналового Сна Также Сократилась На 11-22%.

Анализируя Влияние Испытуемого Вещества На Анти-токсическую Функцию Печени Установлено, Что Влияние **Липовитола** Вызывает Достоверное ($P < 0,05$) Сокращение Продолжительности Гексеналового Сна.

При Сравнительном Анализе Эффективности Препаратов Сравнения С Испытуемыми Веществами При 1- И 2-Месячной Экспериментальной Гиперхолестеринемии Установлено, Что Наиболее Эффективным Гиполипидемическим Эффектом Обладает Липовитол, А Жирозитал По Эффективности Незначительно Уступает.

Пример 5.

Экспериментальная Дислипидемия Сопровождается Нарушением Обмена Гликогена И Гликопротеидов, Что Проявляется Выраженным Истощением Запасов Гликогена И Сиаловых Кислот

В Ткани Печени. Уменьшение Содержания Сиаловых Кислот В Ткани Печени Связано С Нарушением Гликопротеидных Мембран Гепатоцитов В Результате Активации Фермента Нейраминидазы Под Действием CsCl_4 . Установлено, Что Некоторые Эфирные Масла На Фоне Токсического Гепатита Нормализуют Уровень Холестерина, Гликогена И Сиаловых Кислот.

Как Видно Из Табл. 11 При Экспериментальной Холестериновой Гиперлипидемии Концентрация Гликогена В Гомогенатах Из Ткани Печени Снизилась На 20% И Сиаловых Кислот – На 24% По Сравнению С Контролем. При Лечении Липовитолом В Дозах 0,02 И 0,04 Г/Кг Массы Этот Показатель По Сравнению С Контролем Повышался На 16 И 24%, Уровень Гликогена Повышался На 35 И 43% Соответственно. Введение Жирозитала Также Вызывало Повышение Уровня Гликогена И Сиаловых Кислот В Гомогенатах Ткани Печени. Наиболее Выраженный Эффект Был Присущ Липовитолу В Дозе 0,04 Г/Кг. Полученные Результаты Свидетельствуют О Том, Что Испытуемые Вещества Оказывают Положительное Влияние На Обмен Углеводов И Сиаловых Кислот, Что Связано С Гепато-защитным И Мембраностабилизирующим Свойствами Испытуемых Веществ.

Пример 6.

В Связи С Тем, Что Эфирные Масла Обладают Значительным Гепатопротективными Свойствами, Свойства Липовитола Изучали На 60 Белых Крысах Обоёго Пола Массой 220-230 Гг. На Фоне Токсического Поражения Печени. Установлено, Что Желчевыделительная Функция Печени Является Наиболее Чувствительной К Воздействию Токсических Веществ, В Том Числе К CsCl_4 . Исходя Из Этого Доклиническое Испытание Липовитола Проводили На Белых Крысах С Подострой И Хронической Формами Интоксикации CsCl_4 .

Токсическое Поражение Печени Вызывали Подкожным Введением 50% Раствора CsCl_4 На Подсолнечном Масле В Дозе 4 Мл/Сут/Кг В Течение 3 Дней При Острой Или В Дозе 2 Мл/Кг Через День При Подострой И Хронической Интоксикации. Параллельно С Введением Гепатотоксина Животным Опытных Групп Вводили Ежедневно Липовитол В Дозах 0,02 И 0,04 Г/Кг Массы Внутривенно.

При Подострой И Хронической Интоксикации CsCl_4 (Табл. 13-14) Почти Во Всех Случаях Наблюдали Более Выраженное Уменьшение Объёма Секретируемой Желчи, Особенно При Хроническом Токсическом Поражении Печени CsCl_4 .

Объём Секретируемой Желчи При Подостром И Хроническом Токсическом Поражении Печени По Отношению К Интактным Крысам Уменьшался На 36 И 40% Соответственно.

При Месячной Интоксикации Крыс Сс1₄ Объем Секретируемой Желчи За 3ч На Фоне Лечения Липовитолом По Сравнению С Контролем Достоверно ($P<0,001$) Увеличивался, При Этом Эффек-

Наблюдалось ($P<0,05-0,001$) Повышение Объема Секретируемой Желчи, Что Свидетельствует О Положительном Влиянии Испытуемого Средства На Секреторную Функцию Печени. Жирозитал, Введенный В Дозе 0,02 Г/Кг Массы, По Эффективности Приближался К Испытуемому Средству.

При Интоксикации Сс1₄ Изменялся Химический Состав Желчи. Концентрация Холестерина При Подострой Интоксикации Крыс Сс1₄ Не Изменялась, Хотя При 3-Месячной Интоксикации Имело Место Ее Снижение На 25% (Табл. 15).

Наиболее Заметное Изменение Возникло В Обмене Суммарных Желчных Кислот (СЖК), Холевой Кислоты, Фосфолипидов. В Результате Месячной Затравки Сс1₄ В Желчи Контрольных Крыс Содержание СЖК Уменьшалось На 38%, А При 3-Месячной Интоксикации – На 45% По Сравнению С Уровнем У Интактных Животных.

Концентрация Холевой Кислоты При Подострой Интоксикации По Сравнению С Интактными Крысами Снижалась На 20%, В То Время Как При 3-Месячной Интоксикации, Наоборот, Повышалась На 40%, Что Связано С Нарушением Холатообразующей Функции Печени.

Концентрация Фосфолипидов В Составе Желчи Контрольных Крыс При Подострой Интоксикации В Среднем Уменьшалась В 1,8 Раза, Тогда Как При Хроническом Поражении В 2,2 Раза.

Выраженное Изменение Химического Состав Желчи Свидетельствует О Тяжелых Поражениях Функции Гепатоцитов На Фоне Отравления Гепатотоксином. Липовитол, Введенный В Дозе 0,02 Г/Кг Массы В Течение 1 Мес, Заметно Предотвращал Отрицательное Влияние Сс1₄ На Гепатоциты И Способствовал Нормализации Химического Состав Желчи У Подопытных Крыс. Изучаемое Средство Достоверно ($P<0,001$) Повышало Концентрацию СЖК И Фосфолипидов, А Также Снижало Уровень Холевой Кислоты. Концентрация Суммарных Желчных Кислот При Подострой Интоксикации У Крыс, Леченных Липовитолом, Повышалась На 94%. Концентрация Фосфолипидов И Величина Холато-Холестеринового Коэффициента Достоверно ($P<0,001$) Повышались У Всех Опытных Животных.

При 3-Месячной Интоксикации Сс1₄ Наблюдалось Более Значительное Нарушение Химического Состав Желчи. Концентрация Холестерина У Животных, Получавших Средство Липовитол, Нормализовалась Почти До Исходного Уровня. У Крыс, Леченных Липовитолом, Концентрация СЖК По Сравнению С Контрольными Повышалось На 104% И 95% Соответственно. В То Же Время Данный Показатель По Отношению К Интактным Крысам Повышался На 29, 27% Соответственно. У Животных, Получавших Жирозитал, Концентра-

тивность Жирозитала Была Достоверно Ниже.

При 3-Месячной Интоксикации Сс1₄ (Табл. 14) У Крыс, Леченных Липовитолом, Наблюдалось

что СЖК Была На Уровне Показателей Липовитола. Уровень Холевой Кислоты При Хронической Интоксикации (В Отличие От Подострой) На Фоне Лечения Испытуемыми Препаратами Значительно Уменьшался (Табл. 15). Концентрация Фосфолипидов Желчи Повышалась У Всех Опытных Животных ($P<0,001$). Величина Холато-Холестеринового Коэффициента (ХХК) У Животных, Получавших Липовитол, По Сравнению С Контрольными Животными Достоверно Повышалась.

Жирозитал, Вводимый В Дозе 0,04 Г/Кг Внутривенно В Течение 1 И 3 Мес Белым Крысам, Вызывал Аналогичные По Направленности Изменения Химического Состав Желчи, Хотя Они Были Менее Выраженными.

Анализ Полученных Результатов С Позиции Патогенеза Гепатотоксического Эффекта Сс1₄ Показывает, Что Нормализуемый Под Влиянием Липовитола Процесс Желчеобразования И Экскреции Желчи В 12-Перстную Кишку Происходит Путем Снижения Тонуса Желчных Протоков И Усиления Сократительной Способности Желчного Пузыря. Наряду С Этим, Испытуемые Средства Нормализуют Химический Состав Желчи И Устраняют Повышенную Степень Ее Литогенности, Т.Е. Обладают Желчегонным, Холеретическим, Холецистокинетическим И Спазмолитическим Действиями.

Пример 7.

Для Подтверждения Гепатозащитных Свойств Липовитола На Фоне Токсического Гепатита Изучено Влияние Испытуемых Средств На Функциональное Состояние Печени – Активность Ферментов Переаминирования Асат,Алат, Щф, Изменение Показателей Белкового И Липидного Обмена, Содержание Билирубина. Функциональное Состояние Печени Оценивалась Также По Продолжительности Барбамилового, Гексиналового Сна И Уровня Бромсульфалеиновой Пробы, Как Известно, Отражающих Состояние Антитоксической И Экскреторной Функций Печени. Однако Интегрированным Показателем Витального Состояния Животных Является Показатель Их Выживаемости При Различного Рода Воздействиях (Табл. 16).

Как Видно Из Табл. 16, Половозрелые Крысы Хорошо Переносят Подострую И Хроническую Затравку Сс1₄. В Результате Подострой Интоксикации Гепатотоксином Погибло 20% Животных, На Фоне Введения Липовитола В Дозе 0,02 Г/Кг Число Погибших Составило 10%, А В Группе, Получавших Испытуемое Средство В Дозе 0,04 Г/Кг Летальных Исходов Не Наблюдалось.

В То Же Время В Контрольной Группе При Хронической Интоксикации Крыс Сс1₄ Погибло 34% Животных, А В Опытных Сериях, Получав-

ших Липовитол, Число Погибших В Дозе 0,02 Г/Кг Составил 22% , В Серии Получавших 0,04 Г/Кг Летальных Исходов Не Наблюдалось.

Полученные Данные Свидетельствуют О Том, Что Не Только На Фоне Подострого (1 Мес)

Функциональное Расстройство Всей Гепатобилиарной Системы, Исследуемое Средство, Вводимое Столь Же Длительно, Препятствует Разрушительной Деятельности Свободнорадикальных Продуктов, Образуемых Из CCl_4 Под Воздействием Активно Функционирующего Пол В Ткани Печени, Что В Конечном Итоге Отражается На Таком Важном Показателе, Как Процент Гибели Или Выживания Животных.

Установлено, Что При Подострой Интоксикации CCl_4 Происходит Значительное Уменьшение Массы Тела Крыс. (Табл. 17). При 3-Месячной Интоксикации CCl_4 Наблюдается Дальнейшее Уменьшение Массы Тела Контрольных Крыс: Через 2 Мес На 28% И Через 3 Мес На 40%.

У Леченных Липовитолом И Жирозиталем Динамика Массы Тела Была Близка К Интактным. Полученные Данные Свидетельствуют О Сберегающем Эффекте Препаратов Эфирных Масел На Фоне Длительной Интоксикации Крыс, Вызванной Четыреххлористым Углеродом, На Организм В Целом, Что И Способствовало Нормализации Массы Тела, Сниженной При Воздействии Гепатотропного Токсина, Вызывающего Возникновение Симптомов Токсического Гепатита.

Интоксикация Крыс Гепатотоксином Сопровождалась Резким Ухудшением Антитоксической И Экскреторной Функций Печени. Так, Продолжительность Барбамилового Сна При Остром, Подостром И Хроническом Токсическом Поражении Печени CCl_4 Удлинялась Почти В 3 Раза, А Концентрация Бромсульфалеина В Сыворотке Крови Во Все Сроки Исследований Была В 2 И Более Раза Выше, Чем У Интактных Крыс (Табл. 18).

При Подострой Интоксикации CCl_4 Наблюдалось Нарушение Антитоксической И Экскреторной Функций Печени, Отмечалось Двукратное Увеличение Продолжительности Барбамилового Сна И Достоверное ($P < 0,001$) Повышение Концентрации Бромсульфалеина В Сыворотке Крови Контрольных Крыс. У Животных, Леченных Липовитолом, Наблюдалось Выраженное Укорочение Барбамилового Сна И Снижение Концентрации Бромсульфалеина В Сыворотке Крови По Сравнению С Контрольными Данными. По Эффективности Липовитол Не Уступал Препарату Сравнения.

Хроническая (3-Месячная) Интоксикация CCl_4 Крыс Сопровождалась Более Тяжелыми Нарушениями Антитоксической И Экскреторной Функций Печени. Время Продолжительности Барбамилового Сна Увеличивалось В 4 Раза, А Скорость Выведения Бромсульфалеина Замедлялась В 3-4 Раза По Сравнению С Фоном. У Животных, Получавших Средство Липовитол, Продолжительность Барбамилового Сна Значительно Сокраща-

лась По Сравнению С Животными Контрольной Группы. При Этом Липовитол И Жирозитал Были Равны По Эффективности.

Касаясь Влияния Испытуемых Веществ На Экскреторную Функцию Печени, Следует Отметить, Что Испытуемое Вещество Достоверно ($P < 0,05-0,001$) Снижало Концентрацию Бромсульфалеина Сыворотки Крови Крыс По Сравнению С Контрольными Величинами. При Этом Эффективность Липовитола Была Незначительно Выше Во Все Сроки По Сравнению С Эффектом Жирозитала (Табл. 19).

Исследуемое Средство Обладает Выраженным Гепатозащитным Действием При Всех Видах Интоксикации, Повышая Антитоксическую И Экскреторную Функцию Печени Липовитол Не Уступает По Эффективности Жирозиталу, А По Ряду Показателей Даже Превосходит.

Аналогичные Результаты Были Получены При Изучении Влияния Липовитола На Антитоксическую Функцию Печени Кроликов При Подостром Токсическом Гепатите На Фоне Гексеналового Сна (Табл. 19).

Установлено, Что Продолжительность Гексеналового Сна У Контрольных Животных Удлинялась До $95,0 \pm 4,6$ Мин По Сравнению С Интактными, У Которых Данный Показатель Равнялся $44,0 \pm 5,5$ Мин. В То Же Время У Животных, Получавших Липовитол В Дозе 0,02-0,04 Г/Кг Массы В Сравнении С Жирозиталом (В Дозе 0,02 Г/Кг Массы Тела), Показатели Антитоксической Функции Были Лучше. Продолжительность Гексеналового Сна У Животных, Получавших Вышеперечисленные Средства По Сравнению С Контрольными Укорачивалась Соответственно На 37, 35%.

Полученные Результаты Свидетельствуют О Том, Что Липовитол, В Вышеуказанных Дозах, При Остром, Подостром И Хроническом Токсическом Гепатите Оказывает Выраженный Антитоксический Эффект И В Результате Смягчает Токсическое Воздействие Гепатотоксина На Печеночные Клетки И Тем Самым Улучшает Обезвреживающую И Экскреторную Функцию Печени.

Т.К. Токсическое Поражение Печени CCl_4 Сопровождается Нарушением Уровня Белков, Липидов, Билирубина, Гликогена, Ферментов Переаминирования, А Также Антиоксидантных Функций Организма Были Изучены Вышеперечисленные Показатели.

С Целью Выяснения Механизма Гепатозащитного Действия Липовитола У Части Животных С Подострым И Хроническим Отравлением CCl_4 Изучали Влияние Испытуемых Веществ На Активность Ферментов Переаминирования, Щелочная Фосфатаза (Щф) Сыворотки Крови, Которые, Как Известно, Являются Маркерами Цитолиза

Гепатоцитов.

При Месячной Интоксикации $Cs1_4$ (Табл. 20) Наблюдалось Достоверное ($P<0,001$) Повышение Активности Вышеуказанных Ферментов. В Результате Месячного Лечения Крыс С Токсическим Гепатитом Было Установлено, Что Под Влиянием

Снижалась ($P<0,01-0,001$). В Группе Животных, Получавших Жирозитал В Дозе 0,02 Г/Кг При Подостром Токсическом Поражении Печени $Cs1_4$ Было Выявлено, Что По Эффективности Несколько Уступает Липовитолу.

При 3-Месячной Интоксикации Крыс $Cs1_4$ Происходит Более Тяжелое Нарушение Ферментобразующей Функции Печени (Табл.21), В Результате Чего Активность Алат, Асат, Щф Возрастала На Соответственно 61, 106, 141%. У Леченных Испытуемыми Препаратами Крыс Наблюдалось Достоверное ($P<0,001-0,05$) Снижение Активности Указанных Ферментов По Отношению К Контрольным Значениям.

Эффективность Жирозитала Как При Подострой, Так И При Хронической Интоксикации Печени $Cs1_4$ Была Ниже Чем У Липовитола. Улучшение Белковообразующей Функции Печени И Снижение Активности Ферментов Сыворотки Крови Леченных Крыс Указывает На То, Что Эфирные Масла, Защищая Печеночные Клетки От Токсического Действия Гепатотоксина, Улучшают Условия Для Протекания Окислительно-Восстановительных Процессов Как В Печеночной Клетке, Так И В Целом Организме.

Аналогичный Результат Был Получен При Месячной Интоксикации Кроликов $Cs1_4$ В Дозе 1 Мл Через День В Течение 1 Мес. Наблюдалось Достоверное ($P<0,001$) Повышение Активности Ферментов Переаминирования Алат И Асат. У Контрольных Кроликов Активность Ферментов По Сравнению С Интактными Животными Повышалась На 164 И 168%, А Также 213 И 226% Соответственно, А Щф – На 92%. (Табл. 22)

Было Установлено, Что В Результате Месячного Введения Липовитола В Дозе 0,02-0,04 Г/Кг Массы У Кроликов С Токсическим Гепатитом Активность Алат Снизилась На 51%, 46% Соответственно. При Этом Снижение Активности Асат Под Влиянием Испытуемых Средств Было Менее Выраженным: Соответственно На 41, 39, %.

Активность Щф Сыворотки Крови Кроликов, Получавших Липовитол В Дозе 0,02 Г/Кг Массы Тела, По Сравнению С Контролем Снизилась На 43%, 39 % Соответственно.

Пример 8

Известно, Что В Результате Воздействия Супероксидных Радикалов, Образующихся При Окислении $Cs1_4$, На Гепатоциты Происходит Нарушение Липидного И Жирового Составы Биослоя Клеточных Мембран. В Связи С Этим Было Изучено Влияние Липовитола На Содержание Холестерина, Билирубина, Фосфолипидов, В-Липопротеидов И Триглицеридов Сыворотки Кро-

Липовитола Активность Асат Снизилась На 20-22%, По Сравнению С Контролем. Активность Алат У Животных, Получавших Липовитол Снизилась На 32,5 -34%. Активность Щф Также Достоверно

ви При Интоксикации $Cs1_4$ (Табл. 22).

Было Установлено, Что При Подостром Поражении Печени $Cs1_4$: Происходит Заметное Нарушение Баланса Липидов В Сыворотке Крови Крыс – Концентрация Общих Липидов И Холестерина Сыворотки Крови Контрольной Группы Животных По Сравнению С Интактными Возрастала На 65%, Билирубина – На 130, В-Липопротеидов – На 210 И Триглицеридов – На 209%, Тогда Как Уровень Фосфолипидов Снизился На 42%.

В Процессе Месячного Лечения Крыс Липовитолом Уровень Общих Липидов, Холестерина, Билирубина, В-Липопротеидов И Триглицеридов Достоверно Снизился ($P<0,001-0,05$), А Фосфолипидов, Напротив, Повышался На 59, 52% Соответственно. Жирозитал В Испытуемых Дозах На Фоне $Cs1_4$ По Действию На Липидный Обмен Оказался Наравне С Липовитолом.

При Хронической Интоксикации (Табл. 23) Наблюдалось Более Выраженное Изменение Соотношения Липоидных Фракций. Концентрация Общих Липидов Сыворотки Крови У Крыс Контрольной Группы Достигала $8,1\pm0,5$ Против $4,2\pm0,7$ Г/Л У Интактных Крыс, Холестерина – $5,9\pm0,2$ Против $2,0\pm0,1$ Ммоль/Л; Уровень Триглицеридов Увеличивался До $6,0\pm0,4$ Против $2,0\pm0,2$ У Контрольных Крыс; Концентрация Фосфолипидов Снизилась До $1,2\pm0,1$ Против $2,4\pm0,2$ Г/Л, А Концентрация Билирубина Повышалась До $22,2\pm2,3$ Против $7,4\pm0,6$ Ммоль/Л. У Животных, Леченных В Течение 3 Мес Липовитолом Содержание Общих Липидов По Сравнению С Контролем Снизилось До 31%, Холестерина – На 75%. Концентрация Общего Билирубина Так Же Достоверно ($P<0,05$) Снизилась Под Влиянием Липовитола.

Уровень Фосфолипидов У Крыс, Получавших Липовитол В Дозах 0,02-0,04 Г/Кг, По Отношению К Животным Контрольной Группы Достоверно ($P<0,001-0,05$) Повышалась, А Концентрация Триглицеридов, Также Достоверно Снизилась ($P<0,05$). У Животных, Получавших В Течение 3 Мес Жирозитал В Дозе 0,04 Г/Кг Массы, Изменение Показателей Липидного Обмена Было Аналогично Тому, Что Происходило При Введении Липовитола.

Полученные Результаты Свидетельствуют О Том, Что Испытуемое Вещество Смягчает Гепатотоксический Эффект $Cs1_4$ И Тем Самым Защи-

щает Печеночные Клетки От Повреждающего Фактора Последнего, Что Было Подтверждено При Изучении Влияния Препаратов На Уровень Ферментов Переаминирования При Токсическом Гепатите.

На Основе Экспериментальных Исследований Можно Сделать Следующее Заключение В Отношение Липовитола, Который;

- 1.Обладает Достаточно Выраженным Гиполипидемическим Свойством.
- 2.Предотвращает Прооксидантное Влияние Атерогеной Диеты Снижает Активность Малоновый Диальдегид И Гиперперекиси Липидов И Повышает Активность Каталазы И Супероксидсмутазы.
- 3.Снижает Активность Ферментов Алат, Асат, Щелочную Фосфатазу И Снижает Уровень Креатинина, Билирубина И Сахара Крови На Фоне Атерогенной Диеты.

4.Активно Вмешивается В Химизм Желчи И Вызывает Более Выраженный Гипохолестеринемический Эффект.

5.Эффективно Стимулирует Секрецию Желчных Кислот, Фосфолипидов И Улучшает Показатель Ххк.

6.Активно Улучшает Антитоксическую Экскреторную И Секреторную Функции Печени На Фоне Подострого И Хронического Токсического Гепатита.

7.На Фоне Токсического Гепатита Достоверно Снижает Активность Ферментов Периаминирования И Проксидантных Ферментов Мда И Гпл.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство, обладающее гиполипидемическим, антиоксидантным, гепатопротекторным и противовоспалительным действиями, содержащее растительное эфирное масло, α -токоферола ацетат (витамин А) и растительное масло, **отличающееся тем, что** в качестве эфирного содержит масло герани, раствор ретинола ацетата в масле (витамин Е) и в качестве растительного содержит подсолнечное масло при следующем соотношении компонентов, масс. г.:

Эфирное масло гераниевое 0,02г.

α -токоферола ацетат 0,0045 г.

Раствор ретинола ацетата в масле 0,00345 г.

Масло подсолнечное - остальное

2. Средство по п. 1, **отличающееся тем, что** содержит эфирное масло герани, раствор ретинола ацетата в масле (витамин Е) и подсолнечное масло при следующем соотношении компонентов, масс. г.:

Эфирное масло гераниевое - 0,04

α -токоферола ацетат - 0,009

Раствор ретинола ацетата в масле - 0,0069

Масло подсолнечное – остальное

Компьютерный набор: Фатхуллоева М.С.

Заказ

Тираж

Подписное

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

