



(19) KG (11) 2052 (13) C1
(51) A61K 36/00 (2018.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И ИНОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20170051.1

(22) 02.05.2017

(46) 31.05.2018, Бюл. № 5

(71) (73) Инновационный центр фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики (KG)

(72) Кадыралиев Т. К.; Райымбеков Ж.; Жумалиева Н. Ж.; Акималиев А.; Хабибрахманов Ш. Н.; Шалпыков К. Т.; Курманов Р. А. (KG)

(56) А. Д. Турова, Э. Н. Сапожникова / Лекарственные растения СССР и их применение. - М., 1984. - С. 304

(54) Способ лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте

(57) Изобретение относится к фармакологии и медицине, а именно к использованию в экспериментальной фармакологии биокомпозита гепадип.

Задачей изобретения является разработка способа лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте, обеспечивающего выраженный антиатеросклеротический, гепатопротекторный и желчегонный эффект.

Поставленная задача решается в способе лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте, характеризующемся назначением гепатопротекторных средств растительного происхождения, отличающимся тем, что назначают биокомпозит гепадип в дозе 15 г три раза в день курсом тридцать дней.

1 н. п. ф., 2 табл., 3 фиг.

Изобретение относится к фармакологии и медицине, а именно к использованию в экспериментальной фармакологии биокомпозита гепадип.

Известен берберина бисульфат, получаемый из растения барбариса обыкновенного (А. Д. Турова, Э. Н. Сапожникова / Лекарственные растения СССР и их применение. - М., 1984. - С. 304), применяемый в медицине как желчегонное и гепатопротекторное средство.

Недостатком вышеуказанного препарата является недостаточно высокая эффективность и препарат этот импортируемый.

Задачей изобретения является разработка способа лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте, обеспечивающего выраженный антиатеросклеротический, гепатопротекторный и желчегонный эффект.

Поставленная задача решается в способе лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте, характеризующемся назначением гепатопротекторных средств растительного происхождения, отличающимся тем, что назначают биокомпозит гепадип в дозе 15 г три раза в день курсом тридцать дней.

Биокомпозит гепадип в виде гранул желтого цвета с ароматным запахом, вкус сладкий, действующим началом которого, является очищенная сумма тритерпеновых гликозидов, выделенных из корней ворсянки лазоревой, которые обладают антиатеросклеротическим и гиполипидемическим действием.

В состав гепадипа, кроме дипсакозида, входят плоды шиповника, используемые при холецистите, гепатитах, снижая содержание холестерина в крови; плоды облепихи положительно влияют на функции печени, снижают содержание жира и холестерина; цветки бессмертника,

которые применяют при хронических холециститах и гепатитах, уменьшают содержание билирубина и холестерина в крови.

Изучение общефармакологических свойств биокомпозита гепадип. Острая токсичность, гемолитическая активность биокомпозита гепадип была изучена на интактных белых мышах, массой 18-20 г при однократном внутривенном введении водного раствора гепадипа в дозах 25, 50, 100, 300, 500 и 600 мг/кг. Установлено, что препарат в дозах 25, 50 и 100 мг/кг не вызывает видимых токсических явлений в общем состоянии животных, увеличение дозы препарата привело к учащению дыхания, саливации (животные принимали боковое положение) и гибели части животных. Обработка полученных данных показала - ЛД-50 гепадип составляет при внутривенном введении $740/485,9 + 416,84$ мг/кг, при пероральном введении белым мышам в больших дозах (от 0,02 г - 1,0 г на мышь) все животные выжили, оставаясь здоровыми в течение длительного периода наблюдения (3 месяца).

Изучение фармакотоксикологических свойств биокомпозита гепадип на экспериментальных животных. Целью исследования является изучение морфофункционального состояния органов кроветворения, нервной системы, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем при воздействии биокомпозита гепадип.

Было проведено исследование влияния биокомпозита гепадип на организм экспериментальных животных - половозрелых крыс (самцов) весом 140-160 гр. Биокомпозит гепадип вводили перорально из расчета 200 мг/кг веса животных. Эксперимент проводили в динамике в течение 30 календарных дней. Крысы были разделены на 2 группы; опытная и контрольная ($n=30$). В ходе эксперимента не выявлено летальных исходов. Животные проявляли активность, не отказывались от еды. Поведение животных в обеих группах не отличалось. Из этого можно отметить что, биокомпозит гепадип не проявляет токсического действия. В опытной группе к концу эксперимента вес животных составлял 260-270 гр, в контрольной группе 205-210 гр. Отмечается увеличение массы тела за экспериментальный период.

При морфологическом изучении периферической крови не было выявлено отрицательного влияния на форменные элементы крови, кроме повышения количества лейкоцитов за счет содержания моноцитов и лимфоцитов. Из этого можно предположить, что биокомпозит гепадип проявляет иммунопротекторное действие.

При гистологическом изучении тканей печени, почек, мозга, сердца выявлены морфофункциональные признаки активизации гепатоцитов, нефроцитов, нейронов и кардиомиоцитов в виде увеличения размеров ядер и ядрышек, увеличения количества митохондрий, рибосом (фиг. 1, 2, 3).

Эти исследования показали, что биокомпозит гепадип практически не токсичен и обладает иммунопротекторным действием.

Сравнительное изучение гипохолестеринемических свойств диспакозида и гепадипа. Результаты первичного скрининга на предмет наличия у препаратов гипохолестеринемического эффекта показали, что биокомпозит гепадип в дозах 200 и 500 мг/кг, при однократном пероральном введении крысам (17 особей) на фоне твина-80 снижает концентрацию холестерина крови.

Примечание: здесь и далее в скобках количество животных в опытах. Эти данные показывают, что у гепадипа гипохолестеринемическая активность по сравнению с диспакозидом выше почти на 10 %.

Гепадип в дозе 200 мг/кг при четырехдневном введении крысам (20 особей) «витаминной» моделью гиперхолестеринемии концентрацию холестерина снижает на 43,4 % и триглицеридов крови - 34 % ($P<0,001$) по сравнению с контрольными животными.

Изучение гиполипидемических свойств биокомпозита гепадип на кроликах. Углубленное изучение влияния гепадипа на показатели липидного обмена проводили на кроликах, где препарат назначался ежедневно внутрь с холестерином в дозе 200 мг/кг «профилактическая серия» или после двухмесячной холестериновой нагрузки (0,3 кг массы) животных «лечебная серия». Результаты «профилактической» серии опытов приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1

Влияние гепадипа (200 мг/кг) и диспакозида (10 мг/кг) на содержание холестерина (моль/л) крови кроликов на фоне холестериновой диеты ($M\pm m$).

Сроки опыта	Контроль (введение холестерина)	Дипсакозид	Гепадип
на 30-й день	6,50±0,21 (18)	4,0±0,26 (17)	3,99±0,09 (19)
на 90-й день	7,70±0,31 (14)	4,75±0,30 (14)	4,00±0,20 (18)

Гепадип в дозе 200 мг/кг на фоне холестериновой диеты животных по сравнению с контрольными животными достоверно снижает концентрации холестерина во всех сроках опыта.

Влияние биокомпозита гепадип на экскреторную функцию печени и химический состав желчи при экспериментальном остром гепатите крыс. Экспериментальный гепатит вызывали на 50 белых крысах самцах смешанной популяции с исходной массой тела 130-200 г, с подкожным введением 50 % масляного раствора четыреххлористого углерода из расчета 0,25 мл на 100 г массы 1 раз. Начиная с первого дня опыта, начали вводить в желудок гепадип в дозе 50 мг/кг в течение 3 и 6 дней, желчь собирали в течение 4 ч под этаминоловым наркозом (50 мг/кг) при помощи полиэтиленовой канюли, вставленной в общий желчный проток. Во всех опытах учитывали скорость экскреции желчи и общее количество ее за каждый час и в сумме за 4 часа. В часовых порциях желчи определяли концентрацию (мг/%) и общее количество (мг на 100 г массы тела животных) билирубин по методу Н. П. Скакуна (1956), суммарное содержание желчных кислот и холестерин по В. П. Мирошниченко и соавт. (1973).

Результаты контрольной группы опытов показали, что при введении четыреххлористого углерода наблюдаются нарушения экскреторной функции печени. Так, на 3-и сутки после введения четыреххлористого углерода, как в часовых пропорциях, так и в сумме за 4 ч опыта.

Интенсивность секреции желчи снижается в 1,3 раза, через 6 суток - в 1,2 раза, при этом выявляются отчетливые изменения и в химическом составе желчи: содержание билирубина на 3-е сутки снижается в 1 раз, желчных кислот - в 1,4 раза, холестерина - в 1 раз.

Таблица 2

Влияние гепадипа (50 мг/кг) на интенсивность секреции печенью желчи и ее химический состав крыс с острым гепатитом (за 4 часа на 100 г массы тела. M±m; n=10)

сроки исследования	желчь	билирубин	желчные кислоты	холестерин мг/100 г	XXX
	мл/100 г	мг/100 мл	мг/100 мл	100 г	
	за 4 часа	за 4 часа	за 4 часа	за 4 часа	
интактные	0,794±0,08	76,6±9,44	4,46±0,65	0,129±0,033	57,15±7,16
C1 4	0,590±0,07	53,75±7,64	3,16±0,37	0,121±0,022	30,92±4,25
гепадип	0,710±0,083	87,31±10,1	3,88±0,39	0,259±0,032	31,82±2,63
C1 4	0,633±0,101	61,11±10,12	3,31±0,36	0,137±0,019	49,13±4,63
гепадип 6 дней	1,06±0,073	90,05±3,43	6,01±0,39	0,154±0,013	72,59±6,06

примечание + - о интактного, X - от C1 4, (P<0.05-0,01)

На 6-е сутки после введения четыреххлористого углерода, по сравнению с интактными животными секреция желчи остается за 4 часа на 20,3 % ниже, составляя 0,633±0,101 против контроля 0,734±0,039.

На шестые сутки после введения содержание желчных кислот, билирубина, холестерина остается без существенных изменений и имеет место достоверное уменьшение секреции желчи.

Следовательно, при остром токсическом гепатите, вызванном введением четыреххлористого углерода, происходит выраженное нарушение экскреторной функции печени и химического состава желчи. В частности, тормозится интенсивность секреции желчи и выведение желчных кислот, холестерина и билирубина в составе желчи. Введение гепадипа животным с острым гепатитом способствует нормализации секреторной функции печени и химического состава желчи. Увеличивает на 17,6 %, по сравнению с животными, получавшими четыреххлористый углерод, секреция желчи увеличивается на третью сутки введения препарата на 20,3 %, на шестой день - 67,4 %. Соответственно, при введении препарата происходит нормализация и увеличение химического состава желчи. Так, на третью и шестые сутки введения препарата, по сравнению с животными с острым гепатитом увеличивается выделение билирубина на 62,4 % и 47,4 % (P<0,01) и хо-

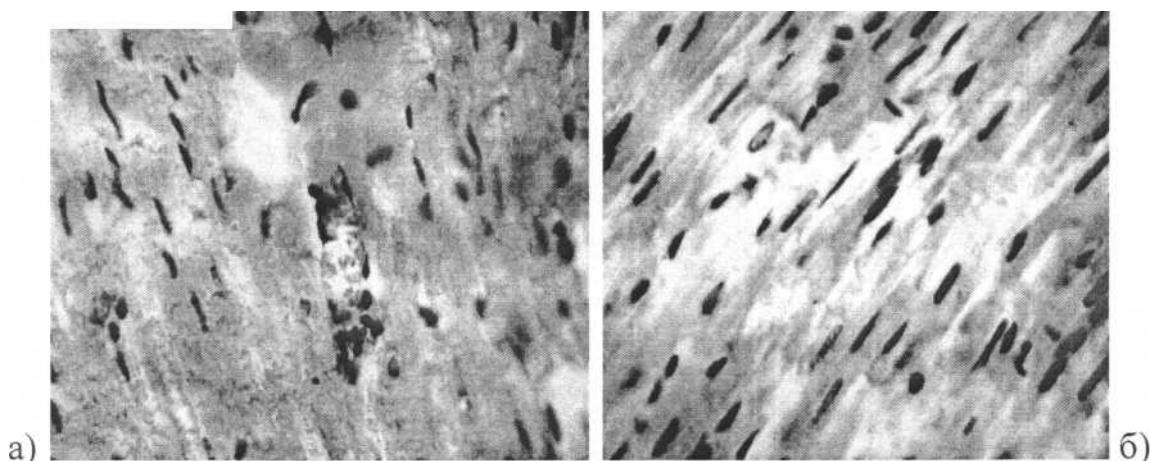
лестерина на 101 % и 294,2 % ($P<0,001$) соответственно. На шестой день введения препарата выделение желчных кислот увеличивается на 31,6 % ($P<0,05$).

Таким образом, гепадип у крыс с острым гепатитом нормализует экскреторную и желчевыделятельную функцию печени животных, что по-видимому, можно объяснить мембраностабилизирующим действием препарата. Это также подтверждается при гистоморфологическом изучении печени после лечения.

Ф о р м у л а изобр ет ен и я

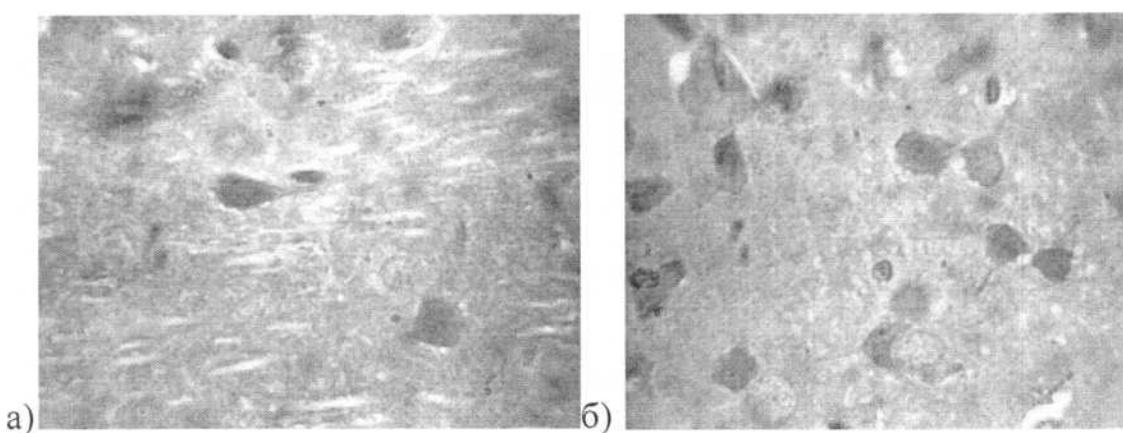
Способ лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте, включающий назначение гепатопротекторных средств растительного происхождения, отличающийся тем, что назначают биокомпозит гепадип в дозе 15 г три раза в день курсом тридцать дней.

Способ лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте



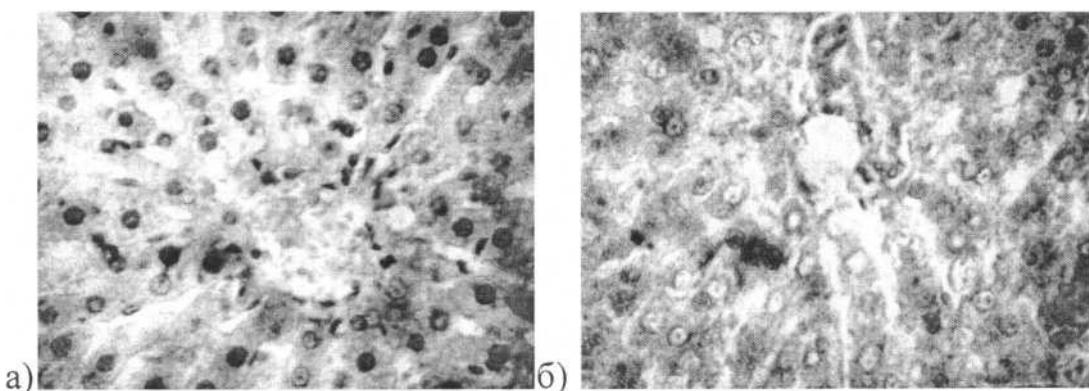
Фиг. 1. Миокард крысы, получавшей гепадип. Видны кардиомиоциты с четко выраженным миофибрillами и увеличенными ядрами. Окраска гематоксилином - эозином. Ув. 400x80. а) Контроль. б) Опыт

Способ лечения атеросклероза сосудов, гепатита и холецистита в эксперименте



Фиг. 2. Ткань мозга крысы, получавшей гепадип.
а) Клетки ткани мозга хорошо выражены, отчетливо видны отростки.

Окраска гематоксилином - эозином. Ув. 400x80. а) Опыт. б) Контроль



Фиг. 3. а) Печень. Печеночная долька в контроле. Печеночная долька имеет обычное строение
б) Печеночная долька экспериментального животного. Гепатоциты имеют округлые ядра
с хорошо выраженным ядрышками. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400x80

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03