



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30879 (13) A

(51) 6 A61K38/43, A61K9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН, ЩО МАЄ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ, І ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ, ЯКИЙ ВМІЩУЄ ДАНИЙ КОМПЛЕКС "ПІФЛАМІН"

(21) 98063104

(22) 16.06.1998

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Ковальова Ала Михайлівна, Комісаренко Андрій Миколайович, Яковлева Лариса Василівна, Тимченко Микола Михайлович, Черних Валентин Петрович, Ковальов Володимир Миколайович, Герасимова Ольга Олександрівна, Походенко Михайло Петрович, Стрімоухов Олександр Олександрович, Бунятян Наталья Дмитріївна, RU

(73) УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ, ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ВЕГА"

(57) 1. Спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин, що має гепатопротекторну дію, шляхом екстракції подрібненої трави гороху посівного етанолом, упарювання, очищення хлористим метанолом з подальшим сушінням, **відмінний** тим, що екстракцію здійснюють 10-кратною кількістю 49-51% етанолу протягом 11-12 годин, екстракт упарюють до водного залишку, який очищують

хлористим метанолом при співвідношенні водний залишок: хлористий метанол 3:4.

2. Засіб для лікування захворювань печінки, який вміщує даний комплекс, що складається з ядра, яке містить активну речовину рослинного походження, та оболонки, **відмінний** тим, що в якості активної речовини ядро містить сухий екстракт трави гороху посівного, в якості допоміжних речовин-лактозу, карбоксиметилцелюлозу, кальцію стеарат, магнію стеарат, а оболонка складається з метилцелюлози, титану двоокису, тропеоліну О при співвідношенні компонентів (г):

В ядрі (г):

сухий екстракт трави	
гороху посівного	0,124-0,126
лактоза	0,230-0,240
карбоксиметилцелюлоза	0,031-0,033
кальцію стеарат	0,0039-0,0041
магнію стеарат	0,0039-0,0041.

В оболонці (г):

метилцелюлоза	0,0119-0,0121
титану двоокис	0,0029-0,0031
тропеолін О	0,00049-0,00051.

Винахід відноситься до фармацевтики, зокрема, до гепатозахисних лікарських засобів рослинного походження, і може бути застосований у медицині при лікуванні захворювань печінки.

В наш час захворювання печінки займають значне місце (понад 40%) серед нозологічних форм, які відносяться до патології травної системи. Це пов'язано у першу чергу з загостренням екологічного стану, ураженнями печінки при гострих отруєннях та медикаментозному впливу тощо. Прогнозується збільшення таких захворювань на 30%. В зв'язку з цим постає необхідність створення гепатозахисних препаратів, які б мали досить виражену лікувально-профілактичну дію і одночасно не справляли негативного впливу на функції життєвоважливих органів і систем при тривалому їх вживанні. З цих позицій представляють інтерес рослинні екстракти і комплексні сумарні фітопрепарати, які містять у концентрованому вигляді біологічно активні речовини, що забезпечують специфічну дію на печінку і організм в цілому.

Відомий спосіб одержання комплексу речовин, що мають гіпоглікемічну дію (А.с. № 1069224, МКВ А61К, 1983) з трави гороху посівного. Спосіб передбачає подрібнення сухої сировини, її екстракцію 40-50% етанолом при співвідношенні сировини: екстрагент 1:4-1:6, упарювання екстракту до 1/12-1/14 попереднього обсягу з подальшим відстоюванням екстракту протягом 10 годин у холодильнику. Надосадову рідину зливають і обробляють рівною кількістю 96% етанолу. Осадок, що випав після наступного 3-годинного відстоювання відділяють, а спирто-водний розчин концентрують під вакуумом і обробляють 4-кратною кількістю хлористого метилену. Далі водний розчин відділяють і упарюють під вакуумом до одержання сухого продукту. Вихід готового продукту 7,8-8,35%.

Відомий спосіб обумовлює одержання екстракту трави гороху посівного з гіпоглікемічною дією.

Задача, що вирішується даним винаходом, полягає у створенні способу одержання з трави гороху посівного комплексу біологічно активних ре-

(13) A

(11) 30879

(19) UA

човин, який має гепатопротекторну дію, шляхом екстракції сировини етанолом при певній сукупності операцій і технологічних параметрів, що дозволяє одержати сухий екстракт трави гороху посівного з вираженою гепатопротекторною дією, який може бути використаний при створенні нового засобу для лікування токсичних уражень печінки.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання комплексу біологічно активних речовин, який має гепатопротекторну дію, шляхом екстракції подрібненої трави гороху посівного етанолом, упаровуванням, очищенням хлористим метанолом з подальшим сушінням, додатково передбачено, що екстракцію здійснюють 10-кратною кількістю 49-51% етанолу протягом 11-12 годин. Екстракт упарюють до водного залишку, який очищають хлористим метанолом при співвідношенні водний залишок:хлористий метанол 3:4.

Параметри пропонованого способу визначені дослідним шляхом. Даний спосіб дозволяє за допомогою відомих операцій, але здійснених у заданій послідовності при заданих параметрах, одержати з тієї же сировини, як і у випадку прототипу, комплекс біологічно активних речовин, який має нову виражену гепатопротекторну дію.

Спосіб здійснюється таким чином. Подрібнену до розміру часток 2,5-3,0 мм суху траву гороху посівного екстрагують методом перколяції 10-кратною кількістю 49-51% етанолу протягом 11-12 годин. Одержаний екстракт упарюють під вакуумом при температурі 60-70°C до водного залишку, який очищають від речовин ліпофільної природи (знежирюють) при співвідношенні водний залишок:хлористий метанол 3:4 з подальшим сушінням до сухого залишку.

Вихід готового продукту 10-12%.

Одержаний сухий екстракт трави гороху посівного гігроскопічний порошок від світло-коричневого до коричневого кольору. Колір препарату залежить від ступеня зрілості сировини.

Приклад 1. 50 кг подрібненої шляхом вальцювання до розміру часток 2,5-3,0 мм сухої трави гороху посівного екстрагують 500 л 50% етанолу у перколяторі протягом 12 годин зі швидкістю збору екстракту 20 л/год. Одержаний екстракт упарюють при $t^{\circ}=65^{\circ}\text{C}$ під вакуумом у вакуум-циркуляційному апараті при розрізненні 550 мм.рт.ст. до обсягу водного залишку 30 л. Обробку водного залишку 40 л хлористого метилену проводять в реакторі з мішалкою в 3 етапи, додаючи послідовно до очищеної водної фази відповідно 15 л, 15 л, 10 л хлористого метилену з подальшим перемішуванням протягом 10 хвилин і відстоюванням протягом 4 годин на кожному етапі. Одержаний водний концентрат сушать у розпилювальній сушильці з температурою теплоносія на вході 160°C і на виході - 80°C до сухого екстракту трави гороху посівного.

Приклад 2. Гепатозахисні властивості сухого екстракту трави гороху посівного вивчалися на моделі гострого ураження печінки щурів, викликаного парацетамолом. Ураження печінки у щурів викликали введенням парацетамолу перорально у дозі 2,5 г/кг протягом 2 днів. Сухий екстракт трави гороху посівного як лікувальну субстанцію вводили внутрішньошлунково через 1 годину після введення парацетамолу.

В сироватці крові, тканині печінки і в жовчі визначали біохімічні та функціональні показники.

Результати досліджень гепатопротекторної дії сухого екстракту трави гороху посівного представлені у таблиці 1. Аналіз даних свідчить, що в умовах патології достовірно підвищується активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень маломовного діалдегіду (МДА) в печінці, достовірно знижується інтенсивність жовчоутворення і вмісту жовчних кислот у жовчі щурів.

Результати досліджень показують, що сухий екстракт трави гороху посівного чинить гепатозахисний ефект в умовах токсичного ураження печінки щурів парацетамолом. Одержані дані можуть служити обґрунтуванням рекомендації використання сухого екстракту трави гороху посівного як засобу для лікування захворювань печінки.

Коло засобів з гепатозахисними властивостями досить велике, але у відповідності з сучасною класифікацією лікарських засобів з їх числа виділяють відносно невелику групу гепатопротекторів, які здійснюють вибірково терапевтичну дію на печінку.

Відомі лікарські засоби рослинного походження, які впливають на функцію печінки: фламін, конвафлавін, карсил, сілібор (Н.П. Елинов, Э.Г. Громова, Д.Н. Синев. Справочник по лекарственным препаратам с рецептурой. - С.-Петербург, Гиппократ, 1994. - С. 358, 361).

Фламін в якості активної речовини містить суму флавонів сухого концентрату безсмертника пісчаного. Використовується при хронічних холециститах і гепатохолециститах.

Конвафлавін містить суму флавоноїдів трави конвалії далекоднічної.

Обидва ці відомі препарати мають переважно жовчогінну, а конвафлавін додатково спазмолітичну дію.

До недоліків цих препаратів можна віднести обмеженість їх фармакологічної дії, зокрема, відсутність впливу на процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в печінці.

Лікарський засіб карсил містить високоочищену суміш флавонолігнанів, виділену з розторопші плямистої, в якій активною речовиною є флавоноїдна субстанція сілімарин. Засіб має гепатопротекторну дію, впливає на процеси ПОЛ в печінці, нормалізує показники її функціонального стану.

В якості препарату порівняння вибрано сілібор, аналогом якого є карсил, як стандартний рослинний гепатопротекторний засіб вітчизняного виробництва. В таблетках сілібору активною речовиною є сума флавоноїдів з плодів розторопші плямистої. Засіб має гепатопротекторну дію і застосовується при лікуванні гепатитів і цирозу печінки, має виражену антиоксидантну активність.

Проте дефіцит номенклатури гепатопротекторів, а також збільшення кількості захворювань печінки різної етіології, потребують пошуку нових вітчизняних ефективних гепатопротекторів рослинного походження з рослин, які мають достатню вітчизняну сировинну базу.

Задача передбачуваного винаходу полягає в створенні нового засобу для лікування захворювань печінки "Піфламін", що досягається шляхом використання сухого екстракту трави гороху посівного як активної речовини і певної сукупності до-

поміжних речовин, які складають ядро таблетки і обумовлюють ефективну гепатопротекторну дію засобу. В результаті пропонується новий вітчизняний лікарський препарат рослинного походження у формі таблеток, вкритих оболонкою, з дешевої доступної вітчизняної сировини, який матиме низьку вартість і може бути використаний як гепатопротектор.

Вирішення поставленої задачі досягається тим, що в засобі для лікування захворювань печінки "Піфламін", що складається з ядра, яке містить активну речовину рослинного походження, та оболонки, передбачено, що як активну речовину ядро містить сухий екстракт трави гороху посівного, як допоміжні речовини - лактозу, карбоксиметилцелюлозу, кальцію стеарат, магнію стеарат, а оболонка складається з метилцелюлози, титану двоокису, тропеоліну О при співвідношенні компонентів (г):

в ядрі:

сухий екстракт трави гороху посівного	0,124-0,126
лактоза	0,230-0,240
карбоксиметилцелюлоза	0,031-0,033
кальцій стеарат	0,0039-0,0041
магній стеарат	0,0039-0,0041

в оболонці:

метилцелюлоза	0,0119-0,0121
титану двоокис	0,0029-0,0031
тропеолін О	0,00049-0,00051.

Гепатопротекторна фармакологічна дія сухого екстракту трави гороху посівного як активної речовини (субстанції) таблетованого препарату "Піфламін" обумовлена вмістом в першу чергу комолекусу флавоноїдів, а також амінокислот, пептидів, цукрів. Сумарний вміст цих речовин у препараті становить не менше 16%. Фізичні властивості сухого екстракту трави гороху посівного не дають змоги одержати таблетку пресуванням самої лише активної речовини внаслідок її сипучості. До того ж дослідним шляхом встановлено, що біологічно активна доза сухого екстракту трави гороху посівного становить 0,125 г на таблетку. Тому при створенні таблетованої лікарської форми засобу "Піфламін" використані наповнювачі і допоміжні речовини, які поліпшують технологічні властивості маси для таблетування. Проте допоміжні компоненти, які входять до складу лікарської форми і постійно контактують з активною речовиною не є індиферентними формотворювачами, а чинять складний багатогранний вплив на лікарський засіб і його терапевтичний ефект.

Оптимальний склад допоміжних речовин засобу "Піфламін" визначено дослідним шляхом, виходячи з умов одержання таблетованого препарату з максимальною терапевтичною активністю, мінімальною побічною дією та високими технологічними властивостями.

Вибір лактози, карбоксиметилцелюлози, кальцію та магнію стеарату як допоміжних речовин у даних межах було здійснено дослідним шляхом. Маса для таблетування/ що містить вибрані допоміжні речовини, є технологічною. В процесі таблетування вона не прилипає до прес-інструменту, рівномірно надходить до матриці пресу, утворює ядра-таблетки з рівною поверхнею та цільними краями без пощерблених місць.

Для визначення впливу допоміжних речовин на фармакологічну активність таблеток "Піфламін" була досліджена гепатопротекторна дія сухого екстракту трави гороху посівного (субстанції) і таблеток "Піфламін". В якості критерію гепатозахисного ефекту вибрана активність окислювального гідрокислювання амідопіріну мікросом в умовах ураження печінки щурів CCl_4 (гострий гепатит). Дані наведені в таблиці 2.

Аналіз даних таблиці 2 свідчить, що, як субстанція, так і таблетки "Піфламін" вірогідно підвищують активність мікросом, тобто сприяють відновленню функціональної активності мікросом ураженої печінки, причому активність таблетки дещо перевищує активність субстанції. Таким чином, сукупність допоміжних речовин підсилює фармакологічну дію субстанції у складі таблеток.

З метою зберігання в таблетованій лікарській формі засобу "Піфламін" високої біологічної активності і забезпечення розпадання таблетки у певному відділі шлунково-кишкового тракту для досягнення оптимальної терапевтичної дії, таблетки "Піфламін" вкриті кислоторозчинною оболонкою, склад якої вибрано дослідним шляхом.

За винятком сухого екстракту трави гороху посівного гепатопротекторної дії, інгредієнти, що входять до складу ядра та оболонки таблеток нового засобу, відомі, але саме їх сукупність і кількісне співвідношення забезпечують одержання таблеток "Піфламін" з високими заданими фармакологічними та технологічними властивостями і не є відомими з доступних джерел інформації. Очевидним є ефект посилення дії активної речовини (сухого екстракту трави гороху посівного) допоміжними речовинами, коли останні не лише зберігають активність субстанції, а й посилюють її, про що свідчать дані таблиці 2.

Таблетки одержують таким чином.

Сухий екстракт трави гороху посівного та допоміжні речовини - лактозу, карбоксиметилцелюлозу, кальцію стеарат, магнію стеарат - подрібнюють, просівають, змішують у заданому співвідношенні. Таблетування одержаної маси проводять на таблеточному пресі шляхом прямого пресування. В результаті одержують таблетки-ядра, з гладенькою поверхнею без пощербленого краю.

Для покриття ядер оболонкою готують спиртоводну суспензію інгредієнтів оболонки. В процесі покриття спирто-водна фаза випарюється. Оболонка таблетки має оранжевий колір.

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 3.

Оптимальний склад засобу "Піфламін" на одну таблетку:

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави гороху посівного	0,125
лактоза	0,235
карбоксиметилцелюлоза	0,032
кальцію стеарат	0,004
магнію стеарат	0,004
маса ядра	0,400.

Склад оболонки (г):

метилцелюлоза	0,012
титану двоокис	0,003
тропеолін О	0,0005
маса оболонки	0,0155.

Маса таблетки без оболонки 0,4 г, маса талетки, вкритої оболонкою, 0,4155 г.

Таблетки з зазначеним складом технологічні у виготовленні, максимально зберігають біологічну активність субстанції, розпадаються у заданому відділі шлунково-кишкового тракту.

Приклад 4.

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави	
гороху посівного	0,124
лактоза	0,235
карбоксиметилцелюлоза	0,033
кальцію стеарат	0,0039
магнію стеарат	0,0041
маса ядра	0,400.

Склад оболонки (г):

метилцелюлоза	0,012
титану двоокис	0,003
тропеолін О	0,0005
маса оболонки	0,0155.

Таблетки наведеного складу мають виражену терапевтичну активність, технологічні у виготовленні.

Приклад 5.

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави	
гороху посівного	0,126
лактоза	0,233
карбоксиметилцелюлоза	0,033
кальцію стеарат	0,004
магнію стеарат	0,004
маса ядра	0,400.

Склад оболонки (г):

метилцелюлоза	0,012
титану двоокис	0,003
тропеолін О	0,0005
маса оболонки	0,0155.

Як і у попередньому прикладі таблетки мають високі фармакологічні та технологічні властивості. Вміст інгредієнтів, зокрема, активної речовини, лежить у межах даних інтервалів.

Приклад 6.

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави	
гороху посівного	0,100
лактоза	0,230
карбоксиметилцелюлоза	0,031
кальцію стеарат	0,020
магнію стеарат	0,019
маса ядра	0,400.

Склад оболонки (г):

метилцелюлоза	0,0121
титану двоокис	0,0029
тропеолін О	0,0005
маса оболонки	0,0155.

Таблетки даного складу не мають ефективної терапевтичної дії внаслідок недостатньої дози активної речовини, бо визначена оптимальна доза сухого екстракту трави гороху посівного становить 0,125 г на одну таблетку. До того ж маса для таблетування у даному випадку має підвищену сипучість внаслідок підвищеного вмісту кальцію та магнію стеарату, що негативно впливає на міцність таблетки.

Приклад 7.

Склад ядра (г):

сухий екстракт трави	
гороху посівного	0,200
лактоза	0,161
карбоксиметилцелюлоза	0,031
кальцію стеарат	0,004
магнію стеарат	0,004
маса ядра	0,400.

Склад оболонки (г):

метилцелюлоза	0,0119
титану двоокис	0,0031
тропеолін О	0,0005
маса оболонки	0,0155.

Склад одержаної таблетки відзначається підвищенням вмістом сухого екстракту трави гороху посівного, але фармакологічна активність засобу при цьому суттєво не змінюється. Зниження вмісту лактози змінює вологосорбційні властивості маси таблетування, що негативно впливає на технологічні властивості таблетки.

Приклад 8. З метою визначення специфічної фармакологічної активності засобу "Піфламін" вивчали його гепатопротекторну активність в умовах гострого ураження печінки щурів CCl_4 у порівнянні з силібором.

Дослідних тварин було поділено на контрольну та дослідні групи. В досліді використовували безпородних щурів масою 200-220 г. Гострий гепатит викликали шляхом внутрішньошлункового введення 50% масляного розчину CCl_4 в дозі 0,7 мл/100 г маси тіла протягом 2 днів. Засіб "Піфламін" вводили тваринам дослідної групи внутрішньошлунково в дозах 25, 50, 100 мг/кг через 1 годину після введення CCl_4 . В якості препарату порівняння використовували силібор у дозі 25 мг/кг. Через 24 години після останнього введення CCl_4 щурів забивали. В сироватці крові визначали активність АсАТ, рівень лужної фосфатази, глікоген печінки, МДА, відновлений глутатіон (ВГ), печінки, фібріноген, церулоплазмін, загальні ліпіди, холестерин сироватки, швидкість секреції жовчі, жовчні кислоти, холестерин жовчі. Дані дослідів наведені у таблиці 3.

Як свідчать дані таблиці 3, в умовах патології вірогідно підвищується рівень фібріногену і вірогідно знижується рівень загальних ліпідів та концентрація жовчних кислот в жовчі. "Піфламін" в дозі 100 мг/кг на тлі патології сприяє підвищенню вмісту жовчних кислот і холестерину в жовчі. Силібор в меншій мірі ніж "Піфламін" підвищує вміст жовчних кислот в жовчі, але вірогідно знижує концентрацію холестерину в жовчі в порівнянні з патологією.

Таким чином, одержані дані свідчать про, що в умовах патології "Піфламін" проявляє гепатопротекторний ефект на рівні препарату порівняння силібор.

Результати всебічного вивчення токсичного впливу субстанції і таблеток "Піфламін" на окремі органи, системи і організм в цілому на 3 видах тварин показали, що тривале введення препарату "Піфламін" в терапевтичній дозі 100 мг/кг не чинить несприятливого впливу на функції життєво-важливих органів.

Таким чином, пропонується ефективний засіб рослинного походження для лікування захворювань печінки "Піфламін", який проявляє гепатопротекторну дію на рівні препарату порівняння силі

бору, виготовляється з доступної сировини, має необмежену вітчизняну сировинну базу, виготовляється за економічною технологією на стандарт-

ному обладнанні, що зробить його доступним для широких верств населення.

Таблиця 1

Вивчення гепатопротекторної дії сухого екстракту трави гороху посівного в умовах гострого токсичного гепатиту у щурів, викликаного парацетамолом

Вивчені показники	Умови досліджу			
	Контроль	Патологія	Лікування патології сухим екстрактом трави гороху посівного	
			25 мг/кг	100 мг/кг
АсАТ, ммоль/год. л	2,17±0,02	2,47±0,07*	2,33±0,06	2,28±0,08
Відновлений глютаціон, умовн.од	0,15±0,05	0,20±0,04	0,17±0,08	0,19±0,02
МДА, мкмоль/г	250±12,2	300,6±187,6*	192,3±18,14	124,4±50,0**
Інтенсивність жовчовиділення, мг·хв. - 100	4,9±0,7	4,0±0,5	8,3±0,9**	6,9±0,5**
Жовчні кислоти, мг%	1227,6±110,4	642,5±27,4*	918,5±73,8**	1205,5±94,3**
Холестерин жовчі, мг%	27,5±1,4	23,0±6,1	18,0±1,5	29,5±0,8

Примітка:

1)* - відхилення вірогідне по відношенню до контролю ($P < 0,05$);

2)** - відхилення вірогідне, по відношенню до патології ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив сухого екстракту трави гороху посівного (субстанції) і таблеток "Піфіламін" на активність окислювального гідроксилювання амідопірину мікросом в умовах ураження печінки щурів CCl_4

Умови експерименту	$\frac{V_{\text{амідоп.}}}{V_{\text{НАД}} \cdot \Phi \cdot N_2}$
Контроль	2,0±0,075
Нелікований гострий гепатит (патологія)	1,12±0,021*
Лікування субстанцією, 100 мг/кг	1,60±0,07**
Лікування таблетками, 100 мг/кг	1,92±10,08**

Примітка:

1)* - відхилення вірогідне по відношенню до контролю ($P < 0,05$);

2)** - відхилення вірогідне по відношенню до патології ($P < 0,05$)

3) $\frac{V_{\text{амідоп.}}}{V_{\text{НАД}} \cdot \Phi \cdot N_2}$ - відношення швидкості поглинання кисню мікросомами при окисленні $\text{НАД}^*\text{Ф} \cdot \text{H}_2$ в присутності амідопірину до швидкості поглинання кисню мікросомами при окисленні $\text{НАД}^*\text{Ф} \cdot \text{H}_2$.

Таблиця 3

Вивчення впливу засобу "Піфламін" на функціонально-біохімічні показники печінки щурів в умовах гострого токсичного гепатиту, викликаного CCl_4

Вивчені показники	Умови досліджу					
	Контроль	Патологія (гострий гепатит)	Лікування силібором в дозі 25 мг/кг	Лікування засобом "Піфламін"		
				25 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
АсАТ, ммоль/год. *л	0,59±0,09	0,946±0,06	1,16±0,05	1,06±0,08	1,08±0,12	1,01±0,052
Лужна фосфатаза, ммоль/секл	6,06±0,39	9,43±1,16	6,75±1,08	17,44±3,71	10,9±1,33	11,43±2,23
Глікоген печінки, мг/г	37,8±5,89	33,2±3,32	45,2±6,83	30,79±4,45	38,68±7,71	41,69±5,69
МДА печінки, ммоль/г	99,3±5,04	92,3±8,85	225,2±19,77	108,6±29,03	78,46±15,68	230,36±34,72**
ВГ, умовн.од.	71,6±5,64	68,6±6,35	78,5±8,59	60,4±17,2	78,55±13,96	74,9±22,54
Фібриноген, г/л	9,33±0,52	17,0±2,05*	14,0±3,31	16,0±0,01	14,0±1,83	16,0±0,04
Церулоплазмін, умовн.од.	13,0±4,35	14,7±1,70	32,3±4,75**	18,13±4,26	15,45±2,78	25,78±2,98**
Загальні ліпіди, г/л	2,38±0,29	1,64±0,18*	1,62±0,22	1,62±0,31	1,63±0,12	1,95±0,40
Холестерин сироватки, ммоль/л	1,52±0,31	1,13±0,13	1,2±0,22	1,39±0,24	1,45±0,16	1,19±0,13
Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100	4,92±0,52	3,72±0,49	3,18±0,38	3,45±0,7	2,65±0,2**	3,08±0,55
Жовчні кислоти, мг/%	1138,9±60,37	664,2±82,44*	811,3±55,89	819,20±128,67	775,2±72,14	836,36±115,88
Холестерин жовчі, мг/%	28,8±6,58	24,36±2,12	10,87±9,08**	11,07±0,44	47,65±2,58	29,85±3,99

Примітка:

1)* - відхилення вірогідне по відношенню до контролю ($P < 0,05$);

2)** - відхилення вірогідне по відношенню до патології ($P < 0,05$).

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 35 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22