



(51) МПК  
**A61K 36/48** (2006.01)  
**A61K 125/00** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011105472/15, 14.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 14.02.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 14.02.2011

(45) Опубликовано: 27.06.2012 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2104027 C1, 10.02.1998. RU 2186577 C1, 10.08.2002. Саратиков А.С. и др. Гепатопротективные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры маакии амурской // Бюллетень сибирской медицины. - 2008, №1, стр.51-55.

Адрес для переписки:

690022, г.Владивосток, пр-кт 100 лет Владивостоку, 159, ТИБОХ ДВО РАН, зав. патентным отделом Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Кулеш Надежда Ивановна (RU),  
 Федореев Сергей Александрович (RU),  
 Веселова Марина Владимировна (RU),  
 Мищенко Наталья Петровна (RU),  
 Кушнерова Наталья Федоровна (RU),  
 Спрыгин Владимир Геннадьевич (RU),  
 Фоменко Светлана Евгеньевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б.Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU),  
 Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский океанологический институт им. В.И.Ильичева Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТОИ ДВО РАН) (RU)

(54) ГЕПАТОПРОТЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и фармакологии и касается гепатопротективного средства, полученного из маакии амурской. Гепатопротективное средство, представляющее собой экстракт корней маакии амурской, который содержит до 70% 7-О- $[\beta$ -D-

глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-глюкопиранозидов генистеина, псевдобаптигенина, формононетина, 5-метоксидаидзеина и маакиина. Вышеописанное средство обладает повышенной гепатопротективной активностью. 1 ил., 4 табл.

RU 2 4 5 4 2 4 3 C 1

RU 2 4 5 4 2 4 3 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 454 243** (13) **C1**

(51) Int. Cl.  
*A61K 36/48* (2006.01)  
*A61K 125/00* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011105472/15, 14.02.2011

(24) Effective date for property rights:  
14.02.2011

Priority:

(22) Date of filing: 14.02.2011

(45) Date of publication: 27.06.2012 Bull. 18

Mail address:

690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let  
Vladivostoku, 159, TIBOKh DVO RAN, zav.  
patentnym otdelom N.I. Stadnichenko

(72) Inventor(s):

**Kulesh Nadezhda Ivanovna (RU),  
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU),  
Veselova Marina Vladimirovna (RU),  
Mishchenko Natal'ja Petrovna (RU),  
Kushnerova Natal'ja Fedorovna (RU),  
Sprygin Vladimir Gennad'evich (RU),  
Fomenko Svetlana Evgen'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut  
bioorganicheskoj khimii im. G.B.Eljakova  
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii  
nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU),  
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij  
okeanologicheskij institut im. V.I.Il'icheva  
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii  
nauk (TOI DVO RAN) (RU)**

(54) **HEPATOPROTECTOR**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and pharmacology, and concerns a hepatoprotector prepared of Amur maackia. The hepatoprotector representing Amur maackia extract which contains up

to 70% of 7-O-[[β-D-glucopyranosyl-(1→6)]-β-D-glucopyranoside genistein, pseudobaptigenine, formononetin, 5-methoxydaidzein and maackianine.

EFFECT: means exhibits higher hepatoprotective activity.

1 dwg, 4 tbl

R U 2 4 5 4 2 4 3 C 1

R U 2 4 5 4 2 4 3 C 1

Изобретение относится к медицине и фармакологии и касается средств, которые могут быть использованы для лечения хронических гепатитов.

Известно, что при токсических поражениях печени значительную роль в развитии патологии играют свободнорадикальные процессы с участием активных форм кислорода. Последние вызывают усиленную перекисидацию липидов клеточных мембран печени и, как следствие, нарушение их нормальной функции. Ингибирование подобных процессов природными антиоксидантами оказывает, как правило, лечебное воздействие. Растительные полифенолы, как вещества с антиоксидантными свойствами, оказывают выраженный гепатозащитный эффект [1]. Поэтому широкое применение в медицине в качестве гепатозащитных средств нашли различные растительные полифенольные композиции, такие как ЛИВ-52, силибор, максар, известные как гепатопротекторы растительного происхождения [2-6]. Для лечения гепатитов наиболее широко используется препарат карсил (синонимы: легалон, силимарин, силибинин), получаемый из плодов растения расторопши пятнистой, являющийся аналогом отечественного препарата силибора [2, 7]. Однако при лечении этими препаратами в ряде случаев отмечается низкая терапевтическая эффективность и наличие различного рода побочных эффектов [3, 4].

Известно гепатопротекторное средство, представляющее собой экстракт биомассы *Maackia amurensis* Rupr. et Maxim., полученный методом культуры каллусов, и содержит полифенольный комплекс, состоящий из даидзеина, ретузина, генистеина, формонетина, маакиаина, медикарпина [8].

Наиболее близким к заявляемому средству является сухой экстракт древесины *Maackia amurensis* Rupr. Et Maxim, сем. Fabaceae, полученный экстракцией ядровой древесины маакии амурской 95%-ным спиртом при 50-55°C в соотношении сырье:экстрагент 1:5 в батарее перколяторов, затем спиртовые извлечения упаривают и сушат в вакууме [9]. Сухой экстракт из ядровой древесины маакии амурской, содержащий изофлавоны, птерокарпаны и стильбены [5], зарегистрирован в качестве субстанции (Р №003309/01 от 12.04.2004 г.) для получения гепатопротективного лекарственного средства максар [6, 10] в лекарственной форме «Максар® таблетки, покрытые оболочкой, 60 мг» (Р №003294/01 от 12.04.2004 г.).

Задачей изобретения является расширение арсенала гепатопротективных средств.

Задача решена созданием нового гепатопротективного средства на основе экстракта маакии амурской, которое согласно изобретению представляет собой экстракт корней маакии амурской и содержит до 70% гентиобиозидов изофлавонов и птерокарпана.

В отличие от экстракта ядровой древесины экстракт корней содержит гентиобиозиды изофлавонов и птерокарпана. Гентиобиозиды - 7-О-[β-D-глюкопиранозил-(1→6)]-β-D-глюкопиранозиды генистеина (1), псевдобаптигенина (2), формонетина (3), 5-метоксидаидзеина (4) и маакиаина (5) (фиг.1) выделены с использованием колоночной хроматографии, а их структуры установлены методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Соединения 2, 4 и 5 выделены впервые. Гентиобиозиды 1 и 3 ранее были обнаружены в клубнях арахиса (*Apios americana* Medik) [11] и в древесине *Maackia fauriei* [12] соответственно.

Гепатопротективное средство, содержащее до 70% гентиобиозидов изофлавонов и птерокарпана, получают путем экстракции измельченных корней (1240 г) маакии амурской 95%-ным спиртом при 50-55°C в соотношении сырье:экстракт - 1:5 с выходом суммарного экстракта 3,7% в пересчете на сухое растительное сырье. Экстракцию осуществляют в батарее перколяторов или методом настаивания, затем

спиртовое извлечение упаривают и сушат в вакууме. Суммарный экстракт корней (45,8 г) растворяют в 30% этиловом спирте, затем фильтруют и трижды экстрагируют гексаном или легким петролейным эфиром для удаления неполярных компонентов, представляющих собой растительные воска и липиды, которые не обладают выраженным гепатозащитным действием. Выход суммы очищенных гентиобиозидов изофлавонов после упаривания и высушивания под вакуумом водно-спиртового экстракта составил 27,5 г (2,2% в пересчете на сухие корни).

Так как выделенные гентиобиозиды (1-5) являются дигликозидными производными изофлавонов и птерокарпанов, то их фармакологические свойства могут отличаться от свойств агликонов (изофлавонов и птерокарпанов), содержащихся в ядровой древесине. Поэтому с очевидностью нельзя предположить наличия у гентиобиозидов, выделенных из корней маакии амурской, гепатопротективных свойств.

Гепатопротективные свойства препарата были найдены экспериментальным путем.

Готовое средство, содержащее гентиобиозиды изофлавонов (1-4) и птерокарпана (5), обладает низкой токсичностью ( $LD_{50}$  составляет 1000 мг/кг) и не оказывает вредного действия при длительных введениях в желудок и парэнтерально, что позволяет провести экспериментальные исследования для выявления его выраженных гепатопротективных свойств на модели интоксикации четыреххлористым углеродом ( $CCl_4$ ). В качестве эталонных препаратов сравнения использовали легалон (MADAUS AG, Германия) и максар.

Модель экспериментального гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом  $CCl_4$ , считается эталоном поражения печени с проявлениями дисфункции органа [13]. Действие яда обусловлено поражением эндоплазматического ретикулума, лизосом и других мембранных структур радикалами трихлорметана и хлорина, образующихся при метаболизме ксенобиотика в системе цитохрома P-450. Кроме того, при функционировании этой системы образуются супероксиданионы, которые вызывают перекисное окисление липидов в мембранах [14].

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар. Для воспроизведения экспериментальной модели токсического поражения печени четыреххлористым углеродом использованы половозрелые самцы средней массой  $215,0 \pm 2,56$  г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и постоянной температуре 20-22°C. Экспериментальную модель острого токсического гепатита и введение препаратов осуществляли согласно руководству для проведения доклинических испытаний [15].

Препараты животным вводили внутрижелудочно через зонд в дозе 200 мг/кг в виде взвеси в 1% крахмальном клейстере и изучали их эффективность на экспериментальной модели интоксикации четыреххлористым углеродом. Терапевтическую эффективность препарата экстракта корней маакии амурской оценивали по его влиянию на выживаемость животных, морфологические характеристики печени и биохимические показатели сыворотки крови в сравнении с препаратами максар и легалон.

В ходе эксперимента были выделены следующие группы животных по 10 крыс в каждой: 1-я - контроль (интактные); 2-я - внутрижелудочное введение через зонд 50% раствора  $CCl_4$  на оливковом масле в дозе 1,25 мл/кг в течение 4 дней; 3-я - введение  $CCl_4$  в течение 4-х дней с последующей отменой (депривация) в течение 7 дней; 4-я - введение препарата максар в период депривации в течение 7 дней, 5-я - введение препарата экстракта корней маакии амурской в период депривации в течение 7 дней; 6-я - введение препарата легалон в период депривации в течение 7 дней.

Анализ полученных экспериментальных данных после 4-дневного введения CCl<sub>4</sub> показывает, что масса животных снизилась по сравнению с массой интактных крыс на 16,5% (180,8±2,16 г против 216,5±2,33 в контроле, P<0,001), а удельная масса печени (г на 100 г массы тела) увеличилась до 5,12±0,24 (P<0,01), в контроле - 4,29±0,19 (таблица 1).

Таблица 1

Масса животных и удельная масса печени крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом и терапии растительными препаратами (M±m)		
Группы животных	Масса животных (г)	Удельная масса печени (г/100 г массы животных)
1 группа Контроль (интактные животные)	216,5±2,33	4,29±0,19
2 группа Четыреххлористый углерод (CCl <sub>4</sub> )	180,8±2,16***	5,12±0,24**
3 группа CCl <sub>4</sub> - депривация	170,8±2,90***	5,79±0,19*
4 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат максар	*209,0±2,40*	***4,55±0,06
5 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат экстракт корней маакии амурской	*216,7±2,13 <sup>(1,(b</sup>	***4,30±0,08 <sup>(1,(a</sup>
6 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат легалон	***202,5±2,79**	***4,63±0,09

Примечание: различия статистически достоверны при \* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001. Звездочки справа - сравнение с контрольной группой, звездочки слева - сравнение с 3-й группой (депривация); цифры справа - сравнение с 4-й группой (депривация + препарат экстракт корней маакии амурской); буквы справа - сравнение с 6-й группой (депривация + препарат легалон).

О развитии токсического гепатита свидетельствует повышение активности маркерного фермента печени аланинаминотрансферазы (АлАТ) в 2 раза (100,49±6,20 Ед/л против 45,56±3,55 Ед/л в контроле; P<0,001), обусловленное выходом фермента из гепатоцитов в кровь в результате повышения проницаемости мембран (таблица 2), и увеличение содержания общих липидов в ткани печени до 137,12±5,38 мг/г ткани (P<0,001) (43,67±3,52 мг/г ткани в контроле) (таблица 3). При визуальном осмотре в печени была выражена зернистость жировых включений.

Таблица 2

Активность АлАТ в крови крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом и терапии растительными препаратами (M±m)	
Группы животных	Активность АлАТ (Ед/л)
1 группа Контроль (интактные животные)	45,56±3,55
2 группа Четыреххлористый углерод (CCl <sub>4</sub> )	100,49±6,20***
3 группа CCl <sub>4</sub> - депривация	118,84±7,60***
4 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат максар	***57,42±4,63
5 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат экстракт корней маакии амурской	***50,68±2,51 <sup>(a</sup>
6 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат легалон	***59,61±3,00**

Примечание: различия статистически достоверны при \* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001. Звездочки справа - сравнение с контрольной группой, звездочки слева - сравнение с 3-й группой (депривация); цифры справа - сравнение с 4-й группой (депривация + препарат экстракт корней маакии амурской); буквы справа - сравнение с 6-й группой (депривация + препарат легалон).

Таблица 3

Содержание общих липидов печени крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом и терапии растительными препаратами (M±m)	
Группы животных	Общие липиды (мг/г ткани)
1 группа Контроль (интактные животные)	43,67±3,52
2 группа Четыреххлористый углерод (CCl <sub>4</sub> )	137,12±5,38***
3 группа CCl <sub>4</sub> - депривация	126,63±5,77***
4 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат максар	***56,16±3,44*
5 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат экстракт корней маакии амурской	***44,6±4,55 <sup>(1,(a)</sup>
6 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат легалон	***58,52±4,31*

Примечание: различия статистически достоверны при \* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001. Звездочки справа - сравнение с контрольной группой, звездочки слева - сравнение с 3-й группой (депривация); цифры справа - сравнение с 4-й группой (депривация + препарат экстракт корней маакии амурской); буквы справа - сравнение с 6-й группой (депривация + препарат легалон).

Повышение проницаемости мембран обусловлено высокой активностью перекисного окисления липидов, что подтверждается ростом количества МДА (малонового диальдегида) до 7,27±0,15 нмоль/мл плазмы по сравнению с 5,43±0,30 нмоль/мл в контроле (P<0,001). В данном эксперименте также отмечалось истощение антирадикальной и антиоксидантной защиты организма, что подтверждалось снижением величины антирадикальной активности (АРА) до 6,58±0,21 ед. тролокса/мл плазмы (в контроле 10,70±0,44 ед. тролокса/мл плазмы; P<0,001) и активности ферментов антиоксидантной защиты организма: супероксиддисмутазы (СОД) в 2,5 раза, что составляло 254,81±6,52 Усл. ед. по сравнению с 709,54±16,96 Усл. ед. в контроле (P<0,001), глутатионпероксидазы (ГПО) на 20% (P<0,001) и глутатионредуктазы (ГР) на 47% (P<0,001) при одновременном снижении концентрации восстановленного глутатиона (Г-SH) на 37% (P<0,001) (таблица 4).

Показатели антирадикальной, антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов в крови крыс после интоксикации четыреххлористым углеродом и терапии растительными препаратами (M±m)						
Группы животных	АРА (Ед. тролокса/мл плазмы)	МДА (Нмоль/мл плазмы)	СОД (Усл. Ед.)	ГП (мкмоль НАДФН /мин/мл плазмы)	ГР (нмоль/Ми125 н/мл плазмы)	Г-SH (мкмоль/г гемоглобина)
1 группа Контроль (интактные животные)	10,70±0,44	5,43±0,30	709,54±7,62	170,41±2,70	15,50±0,82	6,12±0,13
2 группа Четыреххлористый углерод (CCl <sub>4</sub> )	6,58±0,21***	7,27±0,15***	254,81±6,52***	137,26±2,17***	8,16±0,45***	3,83±0,16***
3 группа CCl <sub>4</sub> - депривация	7,17±0,23***	8,61±0,19***	234,75±7,46***	130,32±1,97***	7,61±0,47***	3,45±0,12***
4 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат максар	***9,62±0,32	***5,93±0,11 <sup>(б)</sup>	***589,80±6,84***	***160,19±2,61*	*10,40±1,01***, (а)	***6,00±0,16
5 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат экстракт корней маакии амурской	***10,30±0,16 <sup>(а)</sup>	***5,36±0,06 <sup>(3)</sup>	***627,65±6,80***	***169,54±2,43 <sup>(1,(б)</sup>	***13,00±0,80*, (1,(б) в	***6,85±0,16**, (2,(б)

6 группа CCl <sub>4</sub> - депривация + препарат легалон	***9,50±0,25	***5,40±0,11 <sup>(2)</sup>	***590,78± 12,00***	***157,00±2,88**	8,00±0,61***, <sup>(1)</sup>	***6,10±0,15
Примечание: различия статистически достоверны при * - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001. Звездочки справа - сравнение с контрольной группой, звездочки слева - сравнение с 3-й группой (депривация); цифры справа - сравнение с 4-й группой (депривация+ препарат экстракт корней маакии амурской); буквы справа - сравнение с 6-й группой (легалон).						

5

Таким образом, полученные результаты по воздействию CCl<sub>4</sub> на организм экспериментальных животных подтверждают развитие токсического гепатита. Через 7 дней после отмены CCl<sub>4</sub> (период депривации) в печени подопытных животных (3-я группа) большинство исследуемых параметров не нормализовалось, что свидетельствовало о продолжающемся токсическом стрессе и недостаточности собственных защитных сил организма противостоять развитию токсической патологии.

10

Исследования показали, что терапевтический эффект применения заявляемого средства в период отмены CCl<sub>4</sub> превышал воздействие эталонных гепатопротекторов.

15

При введении препарата экстракта корней маакии амурской восстановились весовые характеристики животных до контрольных значений. У животных шерсть стала гладкой, пушистой, они начали хорошо есть и активно двигаться. Удельная масса печени в 4-6 группах полностью соответствовала контрольным значениям, тогда как относительно контроля весовые характеристики в 4-й и 6-й группах еще оставались статистически достоверно пониженными. Так, масса тела животных при введении максара была на 4% ниже (P<0,05), при введении легалона на 7% ниже (P<0,01) (таблица 1).

20

25

Тот факт, что активность маркерного фермента токсического гепатита АлАТ достоверно не отличалась (5-я группа) от контрольных значений, свидетельствует о мембраностабилизирующих свойствах заявляемого препарата. При введении препаратов сравнения активность АлАТ была достоверно выше контрольного уровня (P<0,01), что свидетельствует о не полном восстановлении структуры мембран гепатоцитов. Однако активность АлАТ при лечении заявленным средством была ниже, чем таковая при введении максара (на 12%) и введении легалона (на 15%, P<0,05) (таблица 2).

30

При введении заявляемого средства животным содержание фракции общих липидов в крови не отличалось от контрольных значений. В то же время при введении препаратов сравнения отмечался более высокий уровень фракции общих липидов в крови в 4-й и 6-й группах (на 22-25%, P<0,05) по сравнению с группой контрольных животных (таблица 3).

35

Механизм терапевтического действия заявляемого средства обусловлен благоприятным влиянием гентиобиозидов изофлавонов (1-4) и птерокарпана (5) на нарушение токсикантом метаболизма и функций печени, что выражается в восстановлении активности ферментов системы антиоксидантной защиты (СОД, ГР, ГП), ингибировании свободнорадикальных реакций и уменьшении образования токсических продуктов липопероксидации; поддержании уровня восстановленного глутатиона (Г-SH) и стабилизации мембран гепатоцитов. Анализ показателей антиоксидантной защиты животных выявил, что при лечении заявляемым средством отмечалась более высокая активность ферментов: СОД (на 6%, P<0,01), ГР (на 25%, P<0,001), ГП (на 6%, P<0,05), более низкий уровень МДА (на 10%, P<0,001) и более высокое содержание Г-SH (на 14%, P<0,01) по сравнению с таковыми величинами при введении препарата максар. По сравнению с введением препарата легалон, введение препарата экстракта корней маакии амурской животным сопровождалось более

40

45

50

высокой активностью СОД (на 6%,  $P < 0,01$ ), ГР (на 63%,  $P < 0,001$ ), ГП (на 8%,  $P < 0,01$ ) и Г-SH (на 12%,  $P < 0,01$ ) (таблица 4).

Таким образом, исходя из полученных экспериментальных данных, следует:

1. Средство, состоящее из гентиобиозидов изофлавонов (1-4) и птерокарпана (5), обладает выраженным гепатопротективным действием при поражении печени  $CCl_4$ .

2. Механизм терапевтического действия заявляемого средства обусловлен благоприятным влиянием на нарушения метаболизма и функции печени, вызванные токсикантом:

- восстанавливает активность ферментов эндогенной системы антиоксидантной защиты организма СОД, ГП, ГР;

- сохраняет пул восстановленного глутатиона в системе антиоксидантной защиты печени;

- ингибирует свободнорадикальные реакции, повышает интегральную антирадикальную активность печени и уменьшает образование токсических продуктов липопероксидации;

- стабилизирует мембраны гепатоцитов и тормозит выход в плазму крови АлАТ.

3. Заявляемое средство в условиях интоксикации  $CCl_4$  превосходит эталонные гепатопротекторы максар и легалон по способности в большей степени восстанавливать массу животных, удельную массу печени, количество общих липидов и активность АлАТ; повышать антирадикальную и антиоксидантную активность печени.

#### Литература

1. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизм действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени // Фармакол. и токсикол. 1988. №51, №1. С.89-93.

2. Новиков В.Е., Климкина Е.А. Фармакология гепатопротекторов // Обз. клин. фармакол. лек. тер. 2005. Т.4, №1. С.2-20.

3. Венгеровский А.И., Саратиков А.С., Чучалин В.С., Паульс О.В. Влияние гепатопротекторов на метаболизм липидов при  $CCl_4$ -гепатите // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1987, №4. С.430-432.

4. Саратиков А.С., Венгеровский А.И. Новые гепатопротекторы природного происхождения // Эксперим. и клин. фармакол. 1995. Т.58, №1. С.8-11.

5. Федореев С.А., Кулеш Н.И., Глебко Л.И., Покушалова Т.В., Веселова М.В., Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. Препарат максар из дальневосточного растения маакии амурской // Хим. - Власова Т.В., Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Полифенолы маакии амурской - эффективное гепатозащитное средство // Хим.-фарм. журн. 2004. Т.38, №11. 1994. №3. С.22-2656-59.

6. RU 2175237 C1, 27.10.2001.

7. Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarm from experimental pharmacology to clinical medicine // Indian J Med Res. 2006, Vol.124, N 10, P.491-504.

8. RU 2244553 C1, 20.01.2005.

9. RU 2104027 C1, 10.02.1998.

10. Белобородова Э.И., Венгеровский А.И., Гайсаев Р.О., Саратиков А.С., Федореев С.А. Новое гепатозащитное средство - максар // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 1999. - №8. - С.443-445.

11. Nara K., Nihei K.-i., Ogasawara Y., Koga H., Kato Y. Novel isoflavone diglycoside in groundnut (*Apios americana* Medik) // Food Chemistry. 2011. Vol 124, N.3, P.703-710.

12. Hwang M.-H., Kwon Y.-S. A New Isoflavone Glycoside from Hertwood of *Maackia fauriei* // J. Nat. Med. 1998. Vol.52. № 6, P.527-528.



13. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Ведомости фармакологического комитета. 1999. №1. С.9-12.

14. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986. 280 с.

5 15. Венгеровский А.И., Маркова И.В., Саратиков А.С. Методические указания по изучению гепатозащитной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М., 2000. - С.228-231.

10

#### Формула изобретения

Гепатопротективное средство на основе спиртового экстракта маакии амурской, отличающееся тем, что оно представляет собой экстракт корней маакии амурской и содержит до 70% 7-О-[β-D-глюкопиранозил-(1→6)]-β-D-глюкопиранозидов  
15 генистеина, псевдобаптигенина, формононетина, 5-метоксидаидзеина и маакиаина.

20

25

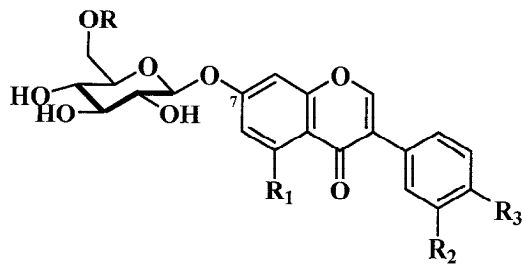
30

35

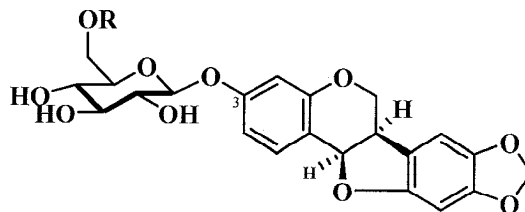
40

45

50

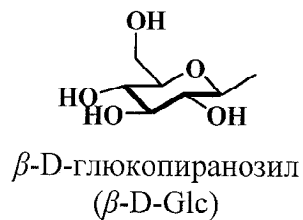


1-4



5

№	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	$\beta$ -D-Glc	OH	H	OH
2	$\beta$ -D-Glc	H	OCH <sub>2</sub> O	
3	$\beta$ -D-Glc	H	H	OCH <sub>3</sub>
4	$\beta$ -D-Glc	OCH <sub>3</sub>	H	OH
5	$\beta$ -D-Glc	-	-	-



- 1: 7-O-[ $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-глюкопиранозид генистеина,
- 2: 7-O-[ $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-глюкопиранозид псевдобаптигенина,
- 3: 7-O-[ $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-глюкопиранозид формонетина,
- 4: 7-O-[ $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-глюкопиранозид 5-метоксидаидзеина,
- 5: 3-O-[ $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 6)]- $\beta$ -D-глюкопиранозид (6aR, 11aR)-маакиаина.