

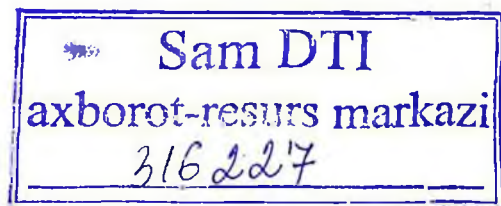
Д.А. Азонов, А.К. Холов, Г.В. Разыкова

ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА
ГЕРАНОРЕТИНОЛА
И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

(Экспериментальное исследование)

Д.А. АЗОНОВ, А. К. ХОЛОВ, Г.В. РАЗЫКОВА

**ЛЕЧЕБНЫЕ СВОЙСТВА
ГЕРАНОРЕТИНОЛА
И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ**
(Экспериментальное исследование)



Душанбе
«Матбуот»
2011

УДК: 615.332:581.135.51:0.15.4

Монография напечатана согласно решению ученого совета ГНИИ питания Министерства энергетики и промышленности РТ.

Рецензенты:

Хайдаров К.Х. – академик АН РТ, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией фармакологии Института химии АН РТ

Цой И.Г. – доктор медицинских наук, профессор, вице-президент Академии питания Республики Казахстан

Саидов А.А. – доктор медицинских наук, профессор, старший преподаватель военной кафедры ТГМУ им. Абуали ибн Сино

Монография доктора медицинских наук, профессора Азонова Д.А., директора ГНИИ питания Министерства энергетики и промышленности Республики Таджикистан; кандидата биологических наук, зав. кафедрой фармации Таджикского института последипломной подготовки Холова А.К. и соискателя ГНИИ питания Разыковой Г.В. «Лечебные свойства гераноретинола и эфирных масел» посвящена фармакологическому исследованию гепатопротективных, противовоспалительных, гиполипидемических, спазмолитических и антиоксидантных свойств эфирных масел. В работе представлены экспериментальные исследования, проведенные авторами в течение 25 лет. Работа имеет большой интерес для научных работников в области фармакологии, фармако-нутрициологии, биологии, биохимии, гастроэнтерологии и др.

ISBN УДК 615.332:581.135.51:0.15.4

© Д.А. Азонов, А.К. Холов, Г.В. Разыкова. Лечебные свойства гераноретинола и эфирных масел. – Душанбе: Матбуот. – 2011. – 135 с.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Лекарственные растения всегда были источником жизни, пищи и здоровья. Многие из них прошли проверку на протяжении столетий и составили бесценный фонд современного траволечения (В.Ф. Корсун и соавт., 1999; Д.А. Азонов, 2003; Т.Ю. Суворова, 2005). На протяжении многих миллионов лет растения способствовали созданию современных жизнеобеспечивающих систем, и сегодня они дают необходимые вещества для поддержания нормальной жизнедеятельности организма (Г.Л. Тышкевич, 1990; В.В. Николаевский, 2000; П.С. Чижов, 2001). Важно подчеркнуть, что эфирные масла относятся к классу естественных компонентов, обладающих выраженным фармакологическим и физиологическим влиянием на организм, его основные регуляторные и метаболические процессы (М. Рисман, 1998; О.В. Багрянцева и соавт., 2000).

В настоящее время заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта по социальной значимости занимают одно из первых мест среди болезней органов и систем (Т.В. Блинов, 1984; А.М. Венгеровский и соавт., 1988; С.М. Дроговоз и соавт., 1988; М.О. Убашев и соавт., 1988; Х.Х. Мансуров, 1991; Б.А. Салханов и соавт., 2000; Д.Н. Лазарева и соавт., 2005). Во всем мире увеличивается частота токсических поражений печени в связи с резким загрязнением окружающей среды промышленными отходами, химизацией сельского хозяйства и быта, увеличением арсенала синтетических лекарственных препаратов, ростом случаев алкоголизма, наркомании, вирусных заболеваний печени. При этом резко возросла тяжесть поражения ткани печени (А.Ф. Блюгер и соавт., 1984; Л.А. Порожняк, 1986; Н.П. Скакун и соавт., 1990; С.М. Дроговоз и соавт., 1992; В.В. Костенко, 2000).

Несбалансированность питания (преимущественное потребление углеводов), нарушение жирового обмена и продолжающееся рафинирование продуктов питания в экономически развитых странах привело к широкому распространению обменных заболеваний, одним из проявлений которых является гиперлипидемия.

В связи с этим поиск новых эффективных лечебных и вспомогательных средств, особенно на основе растительного сырья для профилактики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы, атеросклероза и стеатоза печени составляет одну из актуальных задач современной медицины (Т.Р. Киселева и соавт., 2000; В.А. Тутельян и соавт., 2002).

Во многих научных центрах СНГ и за рубежом ведутся целенаправленные исследования по разработке новых гепатопротективных, жёлчегонных, гиполипидемических, противовоспалительных лекарственных препаратов и биологически активных добавок (А.С. Саратиков, 1977; А.Н. Григорянц и соавт., 1979; Л.М. Харкевич, 1981; Х.Х. Мансуров и соавт., 1987; Д.А. Азонов 1987, 1988, 1992, 1995, 2006; Б.А. Салханов и соавт., 2000; В.В. Костенко, 2000; М.Д. Машковский, 2007).

Применение эфирных масел является самой эффективной и безопасной физиологической формой профилактики, лечения и реабилитации при ожирении, атеросклерозе, сердечно-сосудистых, онкологических, гепатобилиарных и других серьезных заболеваниях.

Известно, что гиперлипидемия является одним из ведущих факторов риска в развитии стеатоза печени и атеросклероза. Известные зарубежные и отечественные препараты (холестерин, клофибрат, безалипе, сорбил) малоэффективны и вызывают ряд побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и печени. Исходя из этого, к числу актуальных задач, стоящих перед фармакологами мира, относятся разработка и внедрение более эффективных и менее токсичных лекарственных препаратов, необходимых для лечения и профилактики заболеваний печени и жёлчевыводящих путей, атеросклероза (Ю.А. Петровский, 1946; А.С. Саратиков и соавт., 1976).

Поиск новых гепатопротективных, противовоспалительных, жёлчегонных, гиполипидемических, антиоксидантных и спазмолитических препаратов на основе природных фитонцидов и эфирных масел считается актуальной задачей современной фармакологии (А. Малеев и соавт., 1973; А.С. Саратиков и соавт., 1976; В.В. Ни-

колаевский и соавт., 1987; Н.М. Макарчук и соавт., 1990; Д.А. Азонов и соавт., 1992, 1995; В.В. Николаевский, 2000; Н. Мамадназаров, 2005; Т.Ю. Суворова, 2007).

В настоящее время из масел громадного семейства эфирно-носных растений изучены только несколько десятков – таких как розовое, гераниевое, мятное, терпентиновое, айрное, укропное, фенхелевое, пихтовое, можжевельниковое и некоторые другие (Ю.А. Петровский, 1947; М.Н. Горяев, 1952; А. Малеев, 1973; А.Д. Турова и соавт. 1974; С.Я. Соколов и соавт. 1985; Д.А. Азонов, 1987, 1995, 2005; В.В. Николаевский, 1987, 2000).

В современной медицине наиболее всесторонне изучено розовое эфирное масло, на основе которого в Болгарии выпускаются препараты розанол, обладающий жёлчегонным, холеритическим, гипохолестеринемическим, спазмолитическим, противовоспалительным и гепатозащитным свойствами (А. Малеев и соавт., 1977; Д.А. Азонов, 1987), и жирозитал, состоящий из розового масла и витамина А, выпускаемый в мягких желатиновых капсулах по 65 мг. Жирозитал назначается при заболеваниях гепатобилиарной системы как жёлчегонное, гиполипидемическое и антидистрофическое средство. Кроме того, установлено, что жирозитал обладает выраженным гепатозащитным свойством при токсических поражениях печени (М. Киров и соавт., 1988; Т. Станкушева и соавт., 1988; Г. Мечков и соавт., 1988; Л. Константинова и соавт., 1988; Ю.Н. Нуралиев, Д.А. Азонов, 1989; Д.А. Азонов, П.П. Денисенко, 1992).

На основе мятного, айрного и терпентинового эфирных масел создан отечественный препарат олиметин, выпускаемый по 0,5 г в каждой капсуле. Действие олиметина основано на спазмолитическом, жёлчегонном, противовоспалительном и некотором мочегонном свойствах эфирных масел, входящих в его состав. Препарат назначается для лечения и профилактики мочекаменной и жёлчнокаменной болезни (М.Д. Машковский, 1985).

Фармакологические свойства гераниевого масла были изучены нами (Д.А. Азонов, 1987) в Институте гастроэнтерологии в то время еще АН Республики Таджикистан. Было установлено наличие жёлчегонного, холеретического, гепатозащитного, спазмолитического, противовоспалительного и других свойств. Совместно с

химико-фармацевтическим объединением «Октябрь» г. Ленинграда была разработана лекарственная форма препарата под названием геранол. Согласно постановлению Фармакологического комитета МЗ СССР от 13 декабря 1989 г. (протокол №17) было разрешено проведение клинических испытаний у взрослых людей препарата геранол в качестве жёлчегонного, противовоспалительного и спазмолитического средства в виде капсул по 0,04 г в каждой в сравнении с фламином. Клиническое испытание геранола показало его высокую эффективность при таких заболеваниях, как хронический холецистит, дискенизия жёлчных путей, холангит, жёлчнокаменная болезнь и другие нарушения в гепатобилиарной системе.

Согласно экспериментальным клиническим данным геранол по указанным выше показателям оказался эффективнее болгарского препарата розанол.

Представлена заявка в Госкомизобретений СССР на патентование препарата геранол. Д.А. Азоновым защищена кандидатская диссертация по фармакологии геранола (1987 г., Санкт-Петербург).

Болгарский препарат жирозитал, пользующийся спросом на мировом рынке в качестве жёлчегонного, гепатозащитного, противовоспалительного и спазмолитического средства, более эффективен по сравнению с розанолом, и данное обстоятельство побудило нас к созданию препарата гераноретинола (гераниевое масло в сочетании с витамином А) как заменителя болгарского препарата жирозитал. Кроме того, было решено осуществить поиск новых более эффективных соединений этого плана на основе таких эфирных масел, как гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое.

Учитывая, что по гепатопротективным свойствам гераноретинол не уступает гераниолу, а также в связи с большим объемом экспериментального материала по исследованию ряда других масел, мы сочли возможным не приводить во всех таблицах результаты исследований по гераниолу, а ограничиться лишь включением их в общее обсуждение экспериментальных данных, представляемых в данной работе.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Эфирные масла – это летучие, в большинстве своем жидкие смеси органических веществ, вырабатываемые растениями и обуславливающие их запах. В отличие от растительных масел эфирные масла представляют собой смесь разнообразных органических соединений: терпеновых, секвистротерпеновых, ароматических, алициклических, алифатических и других (С.Д. Кустова, 1978).

Проблема изучения эфирных масел в последние 50 лет стала достаточно актуальной. Примером тому служат регулярные международные конгрессы, конференции, совещания и симпозиумы. Данной проблемой занимаются биологи, микробиологи, иммунологи, гигиенисты, пульмонологи, фармакологи и другие специалисты (А. Малеев и соавт., 1973; С.Д. Кустова, 1978; С.А. Токин, 1980; А.Н. Ариштейн и соавт., 1984; В.А. Иванченко, 1984; Ф.С. Танасиенко, 1985; Л.В. Полуденный и соавт., 1987; В.В. Николаевский и соавт., 1987-2000; Н.М. Макарчук и соавт., 1990; Д. А. Азонов, 1987, 1995-2001; Н.К. Мамадназаров, 2005; Т.Ю. Суворова, 2005; А.К. Холов и соавт., 2008). «Проблема эфирных масел, – пишет В.В. Николаевский (1987), – далеко не исчерпывается и не ограничивается возможностью расширения за их счет круга антибактериальных препаратов». Эфирные масла – это прежде всего естественный концентрат фитонцидов эфиромасличных растений, в жидком виде содержащий значительную часть летучих фракций. Фитонциды оказывают выраженный лечебный эффект при некоторых заболеваниях легких, сердца, нервной системы.

Известно, что многие эфирные масла (розовое, лавандовое, гераниевое, гвоздичное, бергамотное, фенхелевое, лавровое, анисовое) применяются в парфюмерно-косметической промышленности для производства духов, одеколona, туалетной воды, зубной пасты, эликсира, мыла, крема (В.Н. Машанов и соавт., 1972; С.Д. Кустова, 1978; Ф.С. Танасиенко, 1985; Л.В. Полуденный и соавт. 1990). Кроме того, из эфирных масел получают препараты геранол, фенхон, линалоол, эвгенол, цитронелол, терпинеол, борнилацетат, антол, терпинил (Н. Якобошвили и соавт., 1968; Д.А. Муравьева и соавт., 1974; С.Д. Кустова, 1978; Н.А. Бокун, 1983; А.М. Смолянов и соавт., 1983).

Эфирные масла с древнейших времен использовались египтянами, римлянами и эллинами как универсальное медицинское средство. Еще у Гиппократы мы находим сведения о лечебном применении листьев и масла розы (А. Малеев, 1973). Известно также, что 5000 лет до н.э. были известны лечебные свойства эфирных масел. Сведения о применении эфирных масел можно найти в памятниках древнейшей культуры – санскритской, китайской, греческой, латинской, арабской и персидской. Вероятно, сведения о целебных свойствах некоторых растений египтяне заимствовали у вавилонян и ассирийцев, и многие травы в их обиходе применялись под вавилонскими названиями. Древние греки изучали целительные силы растений, однако большая часть их медицинских познаний была заимствована у египтян.

Для того, чтобы абсорбировать из цветов и трав их целительную силу и запах, греки использовали оливковое масло, которое и в те далекие времена было в изобилии. Они ароматизировали масло и использовали его в медицинских и косметических целях. Греческие воины, идя в поход, брали собой для обработки ран мазь, приготовленную из мирры (В.В. Николаевский, 2000; Т.Ю. Суворова, 2005).

Сведения о лечебном значении и применении эфиромасличных растений и эфирных масел есть в трудах известных ученых Востока: Абубакра ар Розы (865-925), Абумансура Муваффака (X в.), Абуали ибн Сино (Авиценна, 980-1037), Амирдавлата Амосиации (XV в.) Великий таджикский ученый-энциклопедист Авиценна сделал огромные успехи в области использования эфирных масел не только в медицине. Ему приписывается изобретение процесса перегонки эфирных масел. Одна из его книг посвящена розовому маслу: «Розовое масло повышает возможности разума и увеличивает скорость мышления», – пишет Авиценна. Розовая вода, получаемая путем перегонки с водяным паром, высоко ценилась как лекарственное и ароматизирующее средство.

За последнее 80 лет интерес к эфирным маслам как к биологически активным веществам значительно возрос среди биологов, фармацевтов фармакологов и других специалистов-медиков.

По данным А.Д. Турова и соавторов (1981), перспективным направлением является изучение эфирных масел как кардиотони-

ческих и гипотензивных средств, а также использование их для лечения атеросклероза, профилактики и лечения ревматических и аллергических заболеваний, лизиса печеночных и почечных камней.

Установлено, что многие эфирные масла (розовое и базилика эвгенольного) оказывают анальгетическое, противосудорожное и спазмолитическое действие (Н. Донеv и соавт., 1960; А. Малеев и соавт., 1973; Д.А. Азонов, 1987). Монотерпеновые соединения, входящие в состав эфирных масел, обладают обезболивающим, противовоспалительным, противоритмическим, диуретическим, отхаркивающим и другими эффектами (Н.М. Макаpчук, 1990). Многие эфирные масла (тимьяна, руты, мяты, хризантемы, герани) оказывают возбуждающее действие на ЦНС. Они способны тонизировать нервную систему (П. Толев и соавт., 1971). Кроме того, доказано, что многие эфирные масла (сосны, тимьяна, герани, лимона) оказывают гипотензивный эффект (Ф.Ю. Касумов, 1974; Г.Д. Анкин и соавт., 1976; Д.А. Азонов, 1987; Н.К. Мамадназаров, 2005).

Наряду с тонизирующим и гипотензивным действием терпеноиды и эфирные масла оказывают благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему. Известно, что камфара является коронарорасширяющим средством, улучшающим кровоснабжение мышц сердца при одновременном снижении давления в малом круге кровообращения. Одновременно эфирные масла и терпеноиды стимулируют процесс проводимости в миокарде и активизируют тканевое дыхание сердечной мышцы (А.С. Саратиков, 1966; М.Т. Дмитриев и соавт., 1985). Другим важным направлением применения эфирных масел и терпеновых соединений является их использование в лечении почечно-каменной болезни, что связано со спазмолитическим, раздражающим действием и способностью к лизису камней (И.П. Погарелко и соавт., 1963; Н.Х. Максудов, 1964; Е.А. Алексеев и соавт., 1969). Также была установлена эффективность эфирных масел (гераниевого, лаврового, лавандового, гвоздичного) и содержащихся в них терпеноидов при кожных заболеваниях, воспалительных процессах и ожоговых поражениях (И.О. Шишкин и соавт., 1944; Н.И. Эрихман, 1960; Г.И. Иванов и соавт., 1974; Г.М. Заварзин и соавт., 1976; Д.А. Азонов, 1987, 1992, 1995; В.В. Николаевский, 2000;

Т.Ю. Суворова, 2005). Выявлены противоопухолевые свойства ряда эфирных масел (сабельника болотного, можжевельника, герани холмовой), а также эффективность розового эфирного масла при радиодерматите и позднем радионекрозе (Н.Л. Гурвич, 1951; Г.Н. Наумчик и соавт., 1963; В.П. Токин, 1981).

Другим важным звеном в изучении активности эфирных масел является выяснение их аллергенных свойств. В настоящее время установлено, что терпеноиды обладают как аллергизирующими, так и антиаллергическими свойствами. Для выяснения любого из этих факторов необходимо проведение индивидуального изучения каждого эфирного масла в отдельности. Проявление аллергических реакций следует ожидать при изменении эфирных масел, содержащих терпеновые углеводороды (Н.М. Макачук и соавт., 1990).

Эфирные масла в настоящее время широко используются в медицинской практике. Например, на основе фенхелевого эфирного масла для грудных детей готовят «укропную воду», анисовое масло используют как отхаркивающее средство, гвоздичное масло находит применение в стоматологии, оно также входит в состав эфкамоновой мази; ментол, получаемый, из мяты, используется для получения валидола, корвалола, из растительных отходов мяты получают хлорин для зубных паст. Из розового масла в Болгарии созданы препараты жирозитал и розанол, из гераниевого – в НИИ гастроэнтерологии АМН РТ препараты геранол и гераноретинол (заменители розанола и жирозитала). На основе мятного, айрного и терпентинового масел в Российской Федерации создан препарат олиметин. Кроме того, многие эфирные масла входят в состав мазей, эмульсий и аэрозолей (А. Малеев и соавт., 1973; И.Д. Машковский, 1985; Д.А. Азонов, 1987, 1995).

ЭФИРОМАСЛИЧНЫЕ РАСТЕНИЯ В НАРОДНОЙ МЕДИЦИНЕ

Розовое эфирное масло с древнейших времен широко использовалось как лекарственное средство. Гиппократ и его ученики широко применяли его в лечебной практике для лечения бесплодия, аменореи, маточных кровотечений, дисменореи, лейкореи, язвы матки. Лечебные свойства и применение препаратов из розы описаны в трудах таких средневековых ученых, как Дискорид, Плиний, Авиценна (Абуали ибн Сино). Согласно Авиценне розовое масло делает мозг сильным и повышает сообразительность. Препараты из розы также широко применялись при лечении заболеваний органов пищеварения, гастрите, язве желудка, колите и запоре. Наряду с этим, розовое масло пользовалось большим спросом при лечении геморроя, анальных трещин, кровохарканья, укусе ядовитых змей и насекомых, при зуде, краснухе и т.д. (М.И. Киров и соавт., 1988). Согласно М. Кирову и соавторам (1988), в Брюссельском кодексе IV 1024 указывалось на тонизирующее действие препаратов из розы. Там говорилось, что розовая вода обладает способностью укреплять и усиливать организм, вдыхание порошка из высушенных лепестков розы стимулирует работу мозга и сердца. Розовый сок рекомендуется при эритеме, ожоге, а умывание лица розовой водой способствует улучшению цвета кожи.

Цветки гвоздики, как и все пряности, являются средством, способствующим, пищеварению, и применяются в смеси с другими пряностями в виде порошка или спиртовой настойки. Как пряность и лекарственное средство гвоздика известна с древнейших времен и употреблялась в Индии, Египте и Китае. Известно, что мумии в Древнем Египте украшались ожерельями из гвоздики. В Китае этикет приписывал обращаться к императору, лишь пожевав предварительно гвоздику (Б.С. Алиев и соавт., 1954; Д.А. Муравьев и соавт., 1974). Согласно данным Мухаммада Хусейна, приведенным в книге «Махзан-ул-адвия» (сост. В 1777 г.), гвоздика имеет определенные противоядные свойства, улучшает настроение, укрепляет внутренние органы, полезна для мозга. Ее назначают при головных болях простудного происхождения, параличе, неврите лицевого нерва. Кроме того, гвоздика укрепляет десны.

В литературе имеются сведения о применении в народной медицине некоторых дикорастущих форм из семейства гераниевых, произрастающих на территории СНГ и ряда других стран (Е.Н. Зеленцова и соавт., 1898; К. Кант, 1913; А.П. Левчук, 1927; В.Н. Верещагин и соавт., 1954). Наиболее часто в прошлом применялась герань: луговая, лесная, болотная, краснокорневищная, ложносибирская, Власова, дурская, пушистотычинковая и Роберта. Вытяжка из различных частей этих растений широко использовалась при различных наружных и внутренних кровотечениях; при лечении кожных ран, чесотке, экземе, подагре, тендовагините, кожном зуде, ревматизме, дизентерии, изнуряющем поносе, в качестве снотворного, противосудорожного, седативного, антитоксического средства, а также как противоядие и растворитель при почечнокаменной болезни, противовоспалительное средство при лечении гинекологических заболеваний, пневмонии, катаре желудка и кишечника (С.Р. Семенов и соавт., 1966; В.Н. Махмалюк, 1967; В.Г. Минаев, 1970; В.В. Телятьев, 1971; А.А. Алексеева и соавт., 1974; Н.К. Фрунентов, 1974; Л.Н. Сафронич и соавт., 1975; Л.А. Брунштейн и соавт., 1977; М.Э. Акопов, 1977; Н.Н. Безин, 1984; Г.А. Асеева и соавт., 1985).

По данным Хайдава (1978), в народной медицине Монголии водные извлечения из цветков и листьев герани ложносибирской применяли для лечения глазных болезней. Цветы герани входили в состав различных прописей. В источнике тибетской медицины «Дзейгхар мигчгиан» имеются сведения об использовании частей различных видов герани при лечении глазных заболеваний, главным образом в качестве средства, уничтожающего бельмо (С.М. Баторов и соавт., 1955).

В доступной нам литературе в основном встречались единичные работы, связанные с изучением противомикробных свойств гераниевого масла. Так, О.Н. Шишкин (1944) изучал противомикробные свойства гераниевого эфирного масла при инфицированных ранах. В.П. Лебединский (1944) изучал местное действие и токсичность 1,5% эмульсии из гераниевого эфирного масла, а также эффективность при кожных гнойных процессах в эксперименте на животных. Местное действие гераниевой эмульсии изучали при подкожном и внутримышечном введении препарата. Местное при-

менение гераниевого масла в виде взвеси или масляной эмульсии оказалось эффективным при инфицированных ранениях кожи. Гераниевое масло в виде водных и масляных эмульсий оказывает благоприятное влияние на течение гнойных процессов кожи, не уступая общепринятым веществам, применяемым в современной хирургии. С.А. Вичканова и соавторы (1972, 1973) изучали антимикробное действие эфирного масла в зависимости от концентрации. В частности, ими было установлено, что гераниевое эфирное масло уже в концентрации 250 мкл/мл подавляет рост стафилококков, стрептококков и кишечных бактерий. В.В. Николаевский и соавторы (1987) изучали влияние масла герани в отношении микоплазмы, вызывающей пневмонию, и стрептококка штамм 406, обладающего наиболее высокой активностью. Было установлено, что гераниевое эфирное масло ингибировало рост тест-культур в концентрации 400 мг/мл.

Д.А. Азоновым (1987-1995) в экспериментальных исследованиях на животных установлены жёлчегонные, спазмолитические, противовоспалительные и антиоксидантные свойства гераниевого, фенхелевого, лаврового, гвоздичного и лавандового эфирных масел. Н.К. Мамадназаров (2005) определил жёлчегонные, гиполипидемические, антиоксидантные и противовоспалительные свойства лимонного эфирного масла.

Согласно описанию Л.А. Уткина (1931), Я. Мацку, И. Крейча (1970), С.В. Крылова и соавторов (1979), в надземной части герани Роберта (*G. Robertianum*) содержится горькое вещество, 10 дубильных веществ, слизь, смолы, эфирные масла и другие соединения. Сырье помогает от поносов и кровотечений.

Т.К. Чумбалов и соавторы (1974) в эксперименте изучали противоопухолевое действие элаговой кислоты и калинина, выделенных из листьев герани холмовой. Исследования проводились на белых беспородных мышцах с экспериментальной лимфосаркомой Плисса, саркомой-280 и солидной опухолью Эрлиха. Ими было установлено, что галло- и элаготаниновая кислоты из герани холм

ние элаговой кислоты в дозе 80 мг/кг на 53,6-77,6% подавляло рост указанных опухолевых штаммов. М.Н. Амирова и соавторы (1974) также экспериментально исследовали противоопухолевый эффект галло- и элаготаниновой кислот, выделенных из герани холмовой. В опытах, проведенных на 360 белых беспородных мышах и 246 крысах с такими известными опухолевыми штаммами, как асцитная и солидная форма опухоли Эрлиха, саркома-лимфосаркома-180, лимфосаркома Плисса и карцинома Герина, было установлено, что галлотанины вызывают торможение роста указанных опухолей на 20%. Представитель элаготанинов калинин в максимально переносимой дозе (80 мг/кг) ингибировал рост солидной опухоли Эрлиха на 71,2 и лимфосаркомы Плисса – на 67,2%.

С.М. Драбкина и соавторы (1960, 1964) исследовали активность веществ, выделенных из комнатной герани (*Pellargonium zonale* W.), наиболее распространенного вида из числа комнатных растений. Ими были получены фитонциды из надземной части пелларгониума. Было показано, что они обладают выраженным противоцистодным действием, но не оказывают заметного влияния на рост золотистого стафилококка и кишечной палочки. Кроме того, был изучен характер фитонцидного действия сока из листьев и других органов пелларгониума. Установлено, что сок из листьев и других органов растения обладает выраженным противоцистодным и антибактериальным действием по отношению к золотистому стафилококку, а также штаммов дизентерийной палочки Флекснера и паратифозной палочки.

По сведениям В.Г. Лужинского и соавторов (1965, 1968), жидкий экстракт из надземной части герани луговой обладал четким антитоксическим свойством. Предварительное его введение на 66% защищало животных от смертельной дозы яда щитомордника. Жидкий экстракт при предварительном введении в различных дозах лишь от 0,1 до 22% предупреждал от смертельной дозы гадюки. Он оказался к тому же фактически нетоксичным.

Л. Райнов и соавторы (1968) изучали гипотензивное действие флавоноидов, выделенных из надземной части герани крупнокорневищной. В опытах, проводимых на кошках, авторами было установлено, что сумма флавоноидов в дозах 0,5-1,0 мл/кг массы тела на 70-80 % понижала уровень АД, а флавоноиды, извлеченные из

корневой части, вызывали снижение кровяного давления лишь на 45-80%. Кроме того, изучаемые флавоноиды оказали выраженное спазмолитическое и кардиотоническое действие. Л.Ф. Беловым (1975) экспериментально установлено, что настойка на 40% спирте из листьев герани крупнокорневищной (1:10) при внутривенном введении кошкам (в дозах 200-400 мг/кг массы в расчете на сумму листьев) наблюдалось постоянное снижение артериального давления. Гипотензивный эффект наступал через 90 мин и в среднем продолжался 3 ч от начала введения.

Гераниевое эфирное масло широко применяется в парфюмерной промышленности, а также как ароматизатор в производстве безалкогольных напитков (Н. Гогия, 1952; Н.Ф. Данилова и соавт., 1969; С.Д. Кустова, 1978; В.Т. Гогшия, 1984).

В.В. Николаевский и соавторы (1987) на модели асептического (вводили скипидар в виде 50%-ного раствора на вазелиновом масле в объеме 0,1 мл в боковую поверхность спины) и инфицированного (в подушечку задней лапки вводили 0,08 мл 10 ед. отмытой суточной бульонной культуры патогенного стафилококка штамм 209) типов отеков. С помощью воспаления, вызванного иммунными комплексами, и на модели сосудистой проницаемости выявили наличие противовоспалительных свойств хвойного, лаврового, гераниевого, фенхелевого и лимонного эфирных масел, а также эфирных масел, полученных из базилика, тмина, петрушки, розы и мяты.

Д.А. Азоновым (1987) в экспериментах на белых крысах установлены противовоспалительные свойства гераниевого и розового эфирных масел. Им же позднее (1992, 1995) были определены противовоспалительные свойства лаврового, лавандового, фенхелевого и гвоздичного эфирных масел.

Издавна известно, что семена фенхеля обладают лечебным воздействием. Амирдавлат Амасиаци (XV в.) указывал, что его семена помогают при болезни глаз, делают обильным мочу и месячные, дробят камни в органах, открывают закупорку печени и выводят ветры из тела. Мухамад Хусейн в книге «Махзан-ул-адвия» («Сокровищница лекарств») рекомендовал листья, семена, стебли и корни фенхеля при заболеваниях грудной клетки, печени, селезенки, почек и мочевого пузыря как мочегонное, ветрогонное сред-

ства и противоядие; отвар из семян – при тахикардии, в виде полоскания – при заболеваниях носоглотки, растолченную смесь листьев и стеблей – при гастрите.

В «Оде Измене» М. Флоридус, воспевая фенхель, пишет:

«Фенхеля корень в ячменной отваренный каше от почек

Помощь будет, с вином изгоняет отеки, водянки.

С ним же в смешении от ядовитых противных укусов,

С ним же от печени и от легких является средством...»

В народной медицине препараты фенхеля назначаются как отхаркивающее при заболеваниях верхних дыхательных путей, ветрогонное при метеоризме и успокаивающее при стрессовых состояниях.

Галеновые препараты из фенхеля и укропа огородного назначаются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, особенно при метеоризме и гипоацидном гастрите. Оба растения одинаково повышают секрецию желудочного сока, оказывают жёлчегонное, спазмолитическое и диуретическое действие. Наряду с этим регулируют моторную функцию кишечника и оказывают некоторое антибактериальное действие. Отвар из плодов обладает успокоительными свойствами (В.Н. Пауков, 1967; А.Д. Турова и соавт., 1968).

Известно, что из плодов фенхеля и укропа огородного получают препарат анетин, обладающий спазмолитическим, отчетливым коронарорасширяющим и периферическим сосудорасширяющим свойствами (М.Д. Машковский, 1985).

В болгарской народной медицине галеновые препараты фенхеля применяются как спазмолитическое и слабое мочегонное средство. Их назначают при атонии желудка, метеоризме, особенно у детей при хроническом запоре, колите, спазмах желудочно-кишечного тракта и как отхаркивающее средство при бронхите и коклюше (Д. Йорданов и соавт., 1968).

В русской народной медицине препараты из фенхеля, в особенности из плодов, широко применяются при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей: ветрогонное, отхаркивающее, жёлчегонное, спазмолитическое и успокоительное средство (А.М. Смолянова и соавт., 1976; В.Т. Вольнский и соавт., 1983; Л.П. Сало, 1985; С.Я. Соколов и соавт., 1987).

Лавр благородный имеет большое народно-хозяйственное значение. В его листьях и плодах содержатся специфическое эфирное масло и жирное мыло, нашедшие широкое применение в качестве вкусовых, технических и лечебных средств. Лавровые листья используются при изготовлении мясных и рыбных консервов, маринадов, солений и квашений. Лавровое масло употребляется для ароматизации кондитерских изделий (конфет, печенья), а также ликеров, бальзамов и других спиртных напитков (В.В. Воронов, 1964).

Абумансур Муваффах (IX-X вв.) рекомендовал препараты лавра при почечнокаменной болезни и зубных болях. Авиценна в «Каноне врачебной науки» и трактате «Алвохия» назначал лист лавра благородного при воспалении околоушной железы и как противоядие при отравлениях пасленом черным, а также при укусах ядовитых насекомых; плоды как глистогонное, а также при воспалении мошонки и лишаях, а масло при звоне в ушах и как противоядие. Амирдавлат Амасиаци (XV в.) указывал на то, что плоды лавра обладают растворяющим и разжижающим свойством, помогают при нервных расстройствах, параличе, неврите лицевого нерва, способствуют росту волос, растворяют камни при почечнокаменной и мочекаменной болезни, обладают противоядными и глистогонными свойствами. Мухаммад Хусейн (XVI в.) писал, что лавровый лист рассасывает опухоли, обладает общеукрепляющим свойством, придает бодрость и хорошее настроение; оказывает мочегонное и противоядное действие. Отвар из нескольких листьев или жидкое блюдо, сваренное с лавровым листом, помогают при болезнях мочевого пузыря и матки; употреблять такой отвар с медом очень полезно при простудных заболеваниях, а уксус с медом полезен при ревматизме, болях в суставах и пояснице в виде растирания. В народной медицине издавна использовали плоды лавра благородного, их называли бобками и использовали для получения бобкового масла, применяемого в виде бобковой мази для лечения ревматизма, параличей, простудных заболеваний, чесотки, опухолей и как укрепляющее нервную систему средство (М.Я. Ловкова и соавт., 1989).

Согласно сведениям А.Х. Рогова (1908) и А.П. Попова (1972), в кавказской народной медицине лавровый лист используют при ревматизме, кашле, чесотке, глухоте и параличе. Настой из сухих листьев на подсолнечном масле используют наружно при арт-

Sam DTI
17
axborot-resurs markazi

316227

рацию гепатоцитов у крыс, находившихся под воздействием этилового спирта (М. Киров и соавт., 1988). Установлено также, что жирозитал снижает уровень общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов очень низкой и низкой плотности, повышает уровень липопротеидов высокой плотности (Г. Мечков и соавт., 1988). Т. Станкушева и соавторы (1988) установили, что жирозитал превосходит по гиполипидемической активности клофибрат и безалил соответственно на 12 и 17%, что было подтверждено результатами других авторов (Л. Константинова и соавт., 1988; П. Коев и соавт., 1988; Г. Янков и соавт., 1988).

В современной медицине гвоздичное масло применяется в качестве антисептика при некоторых заболеваниях кожи и слизистых оболочек (Ф.Н. Ибрагимов и соавт., 1961). Оно входит в состав эфкамоновой мази, которая используется при лечении микозов, невралгии и артритов (А.Д. Турова., 1987). В экспериментах *in vitro* водный экстракт цветков гвоздики в течение 8-12 мин убивал кровяную двуустку. В экспериментах на кроликах при ежедневном введении в желудок 4 мл водного экстракта цветков гвоздики в течение 4 нед было подтверждено противоглистное действие препарата.

Из плодов фенхеля и укропа огородного получают препарат анетин, обладающий спазмолитическим, отчетливым коронарорасширяющим и периферическим сосудорасширяющим свойствами (М.Д. Машковский, 1985). Эфирное масло фенхеля, подобно анисовому используется в современной медицине как отхаркивающее и слабительное средство. Из эфирного масла фенхеля в аптечных условиях готовят укропную воду для грудных детей (С.Я. Соколов и соавт., 1987). Наиболее всесторонне изучены антибактериальные свойства фенхелевого эфирного масла. Согласно данным В.В. Николаевского (1987), фенхелевое эфирное масло в дозе 200 мкг/мл активно влияло на *Staphylococcus aureus*, в дозе 250 мкг/мл — на *Meisseria cataralis*, а в дозе 400 мкг/мл подавляло активность *Bordatela bronchoseptica*, *Alcataligenes falcalis* и *Seranina narcesens*. Н.М. Макаручк и соавторы показали (1990), что фенхелевое эфирное масло активно подавляло сарцину в дозе 0,0075 и 0,015 мг/л, золотистый стафилококк — в дозе 0,015 и 0,075 мг/л. Установлен также выраженный бактериостатический эффект фенхелевого

масла в отношении эпидермального стафилококка в дозе 0,0075 мг/л, при этом за 1 сут задерживался рост 48% микроорганизмов.

Антибактериальные свойства лаврового масла были определены методом диффузии на агаре. Объектом его воздействия были следующие микроорганизмы: кишечная палочка, сенная палочка, золотистый стафилококк, бактерии из группы сальмонелл, дрожжи, плесень типа пенициллиум, уксусная и молочная бактерии. Лавровое масло в разведениях 1:10, 1:100 и 1:1000 губительно действовало на все виды испытуемых микроорганизмов и имело довольно широкий спектр действия (Р.Н. Ломасидзе, 1967; В.Г. Пруидзе, 1975). Работы относительно фунгицидного и бактерицидного свойства лаврового масла весьма не многочисленны. А.Н. Рогачева (1956) установила, что водная часть вытяжки (1:10) без нагревания снижала количество *V. mesentericus* до 9-17% при нагревании до 60°C, из 2000 пар бактерий осталось всего 0,8-1,3%.

Согласно данным В.В. Николаевского и соавторов (1987), лавровое масло в дозе 400 мкг/мл активно влияло на золотистый стафилококк штамм 209 и *Echerichia coli*. Кроме того, эфирное масло герани, лавра и лаванды в дозе 400 мкг/мл оказало выраженный бактерицидный эффект в отношении микоплазмы пневмонии ГН и У формы и стрептококка штамм 406. Экспериментальными исследованиями были выявлены противовоспалительные свойства лаврового эфирного масла при асептическом и инфицированном воспалении, вызванном иммунными комплексами (В.В. Николаевский, 1987).

В научной медицине лаванда и ее галеновые препараты употребляются как антисептики для лечения гнойных ран и гангрены. Для этой цели применяют главным образом лавандовое масло в виде спиртовых растворов и мазей. Лавандовое эфирное масло применяют наружно для втирания с целью получения раздражающего и асептического эффекта. Раньше его давали внутрь в виде спиртового раствора как успокаивающее при неврозах, неврастении и тахикардии. Цветки лаванды дают внутрь в виде настоя как желчегонное и спазмолитическое средство при желудочно-кишечных коликах (С.Н. Коральник и соавт., 1977).

Установлено также, что внутривенное введение лавандового масла понижало АД, повышало тонус кишечника, увеличивало кислотность желудочного сока и повышало аппетит (В.Н. Машанов и соавт., 1972; Л.С. Лещинская и соавт., 1985). В клинических усло-

виях оно оказывает положительное влияние на уровень АД, способствует усилению синусовой и исчезновению экстрасистолической аритмии (Л.С. Лещинская и соавт., 1983). При реоэнцефалографии обоих полушарий мозга Л.С. Лещинская и соавторы (1983) установили увеличение интенсивности кровенаполнения и снижение тонического напряжения сосудов головного мозга, улучшение самочувствия, уменьшение усталости и интенсивности головной боли, повышение бодрости у обследованных пациентов.

В.В. Николаевский и соавторы (1990) изучали влияние летучих фракций эфирных масел лаванды и базилика на течение экспериментального атеросклероза. Установлено, что содержание лавандового масла в больших концентрациях в воздухе (5-10 мг/м) повышало содержание холестерина в крови. В то же время небольшие концентрации эфирного масла (0,1-0,2 мг/м) оказали гипохолестеринемическое и антиатеросклеротическое действие. Кроме того, авторы установили, что летучие фракции (0,1-0,2 мг/м) оказали выраженный антиоксидантный эффект. Д.А. Азоновым (1987) в экспериментах на белых крысах установлено, что эфирные масла, в том числе лавандовое, обладают выраженными противовоспалительными свойствами. А.М. Макаркуком и соавторами (1990) было доказано, что эфирное масло лаванды проявляет более высокую активность по отношению к золотистому стафилококку, нежели к эпидермальному. Бактериостатическое действие лавандового масла на патогенный стафилококк, выявлялось уже в дозе 0,0015 мг/л, а при использовании доз 0,015-0,15 мг/л препарат оказывал бактерицидное действие. Лавандовое масло в дозе 0,015 мг/л оказывало бактерицидное действие на сарацину и синегнойную палочку. Фитонцидную активность эфирного масла лаванды для санации воздушной среды изучали в рабочих помещениях объемом 100 м³ в дозах 20, 60, 120 и 200 мг/100 м³. Исследования показали, что наиболее существенный эффект эфирное масло лаванды оказывало на гемолитический и золотистый стафилококк (А.М. Макачук и соавт., 1990).

В фармацевтической промышленности готовят лавандовый спирт (1% спиртовой раствор лавандового масла), который входит в состав некоторых линиментов и мазей в качестве асептического средства, а также для стабилизации форм лекарственных препаратов и улучшения их запаха (М.А. Белик и соавт., 1970; А.М. Смолянова и соавт., 1976). Лавандовое масло является компонентом

аэрозольного препарата лавиан, применяемого для лечения ожогов (Д.А. Муравьева, 1981). Кроме того, лавандовое эфирное масло широко используется при производстве душистых гигиенических вод, для отдушки туалетных сортов мыла, разного рода паст (Н.Г. Коваленко, 1971; Л.Н. Петрова и соавт., 1967, 1972; А.Н. Каретников, 1974; С.Н. Каральшис и соавт., 1977; С.Д. Кустова, 1978).

Э.А. Головки и соавторы (1981) указывали на то, что при местном применении эфирное масло можжевельника обыкновенного при гнойничковых поражениях кожи оказывало выраженное противовоспалительное действие. Д.Д. Торан (1981) обнаружил достаточно высокую противовоспалительную активность эфирных масел некоторых видов полыней и тысячелистника. Работами К.А. Адезгалова-Полчаева и соавторов (1981) установлено, что смесь 1% эвкалиптового эфирного масла и сока чеснока при местном применении достаточно активно снижает проявление острого вирусного воспаления конъюнктивы глаз.

На основе многочисленных литературных данных, представленных в обзоре, установлено, что в современной медицине наиболее всесторонне изучены фармакологические свойства розового, гераниевого, айрного и мятного эфирных масел, на основе которых разработаны препараты розанол, геранол, олиметин (А. Малеев и соавт., 1973; М.Д. Машковский, 1985; Д.А. Азонов, 1987).

Сведения о фармакологических свойствах гвоздичного масла и его применение в научной и доступной нам литературе отсутствуют.

Известно, что лавровое, фенхелевое и лавандовое эфирные масла обладают антибактериальными и противовоспалительными свойствами (А.Н. Рогачев, 1956; Р.Н. Ломасидзе, 1987; В.В. Николаевский и соавт., 1987; А.М. Макачук и соавт., 1990). Однако в литературе отсутствуют сведения о жёлчегонном, холеретическом, гипополипидемическом и спазмолитическом действии эфирных масел и их безвредности для организма человека.

Исходя из сказанного, целесообразно было в эксперименте изучить фармакологические свойства эфирных масел и обосновать их клиническое применение.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Физико-химические свойства гераниевого эфирного масла

Гераниевое эфирное масло – легко подвижная жидкость светлозеленого цвета с ароматным запахом, напоминающим запах роз, удельный вес которого при 20°C составляет 0,844-0,900 и коэффициент рефракции – 1,463-1,467. Один объем масла растворим в 3 объемах 70% спирта. Гераниевое эфирное масло во всех соотношениях растворяется в бензилбензоате и растительных маслах, нерастворимо в глицерине. Кислотное число после ацетилирования по ТУ не должно быть ниже 200. В странах СНГ существует следующий стандарт на гераниевое масло, получаемое заводским способом (табл. 1).

При изучении химического состава гераниевого эфирного масла установлено, что ведущим компонентом его состава является гераниол и цитронеллол. Смесь этих терпеновых спиртов и их сложных эфиров составляет 70-80% (А.Д. Данилова и соавт., 1969; Н. Якобшвили и соавт., 1968; С.Д. Кустова, 1978; В.Т. Гогия, 1984).

Согласно Н.З. Якобшвили (1968), гераниевое масло условно подразделяется на три группы: СНГ-евское гераниевое масло, содержащее 50-55% цитронеллола и 1,02% гераниола; бурбонское гераниевое масло, содержащее 35-37% гераниола; алжирское гераниевое масло, состоящее из 15% цитронеллола и 50% гераниола.

Согласно данным В.Т. Гогия (1984), 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, изоамиловый спирт; диацетил; уксусная и масляная кислоты; 1-б-пинен, d-в-фландрен, 1-в-3-метилпентаксил, гексан-3-ол-1, n-гексанол, метилгексил карбонил, октанол-2,1-линалоол, 1-в-цитронеллол, гераниол, d-1-б-терпениол, 1-ментол, d-борнеол, фенилэтиловый спирт, эвгенол, неозиментол, цитраль, изоментол, ментон и др.

Цитронеллол находится в масле как в свободном виде, так и в виде эфирных масел жирных кислот (уксусного, муравьиного, мас-

ляного). Геранол в масле находится в свободном виде и в связанном состоянии (А.Ф. Данилова, 1968; С.Д. Кустова, 1969, 1978).

Физико-химические свойства гвоздичного эфирного масла

Гвоздичное эфирное масло – подвижная жидкость от желтого до темнозеленого цвета с запахом эвгенола и жгуче пряным вкусом, удельная масса при 20°C составляет 1,040-1,068 и коэффициент рефракции – 1,530-1,540. Один объем масла растворим в 3 объемах 70% этилового спирта. Гвоздичное эфирное масло во всех объемах растворяется в бензилбензоате, диэтилфталате, пропиленгликоле, растительных маслах.

Гвоздичное эфирное масло в нашей стране не производится, исходя из чего в качестве стандарта нами использован стандарт ТУ 18-16-225-72.

Кроме того, изучено качество гвоздичного эфирного масла, перегнанного в вакууме, пригодного для применения в медицинской промышленности по ТУ 18-16-417-75: d-в-фландрен, 1-б-пинен, 1-в-3-метилпентаксил, гексан-3-ол-1, n-гексанол, метилгексилкарбонил, октанол-2, 1-линалоол, 1-в-цитронеллол, гераниол, d-1-б-терпениол, 1-ментол, d-борнеол, фенилэтиловый спирт, эвгенол, неозиментол, цитраль, изоментол, ментон и др.

Согласно данным С.Д. Кустова (1978), в состав гвоздичного эфирного масла, полученного из цветочных почек, входят: эвгенол (более 70%), ацетатэвгенол (до 13%), кариофилен (до 12%), его оксид, хавикол, метилсалицилат, метиламилкетон, б- и в-пинены, в-мирцен, парацимол, метилбензоат, борнилацетат, ванилин, фурфурол, фурфуриловый спирт, гептанол-2, метиламилкарбонил, метиламилкетон, метилгептилкетон, нониловый, гептиловый и бензиловый спирты, бензилальдегид, иланген, в-селинен, в-элемен и другие компоненты.

Физико-химические свойства фенхелевого эфирного масла

Фенхелевое эфирное масло – легко подвижная жидкость светложелтого цвета, напоминающая запах анисового масла, но со специфическим фенхелевым запахом, богатая анетолом (А.А. Хотина и соавт., 1963).

В эфиромасличной промышленности из плодов фенхеля получают от 3,5 до 6% эфирного масла, на 60% состоящего из анетола ($C_{10}H_{12}$), сладковатого вещества с анисовым запахом. Анетол широко используется в фармацевтической промышленности (А.М. Смолянова и соавт., 1976; Д.А. Муравьева, 1981; Н.А. Бовкун, 1983).

Кроме того, в состав эфирного масла, получаемого из плодов фенхеля обыкновенного, входят: д-пинен (от 1,2 до 15,9%), в-пинен (0,2-0,9%), камфен (0,05-1%), мирцен и д-фелландрен (0,4-8,9%), в-фелландрен (1,1,9%), лимонен (1,6-5,2%), цис-оцимен (0,4%), транс-оцимен, н-цимол, терпиненол (до 0,8%), д-туйен, 3-карен, сабинен, д-терпинен (0,65%), г-терпинен (1,1%), фенхон (0,1-24,8%), камфара (0,8%), цинеол (0,4%), метакавикол (1,6-4,85%), транс-анетол (28,4-86%), цис-анетол (до 0,2%), анисовый альдегид (2,4%), борнилацетат (0,4%), анискетон (0,5%), цитраль (2%), сафраналь (3,8%), анисовая кислота (1,3%), 1-(3-метилбутен-2-ипокси)-4-пропен-1-илбензол (феникулин), карвакрол (1,3%), терпин (J. Voshiora et al., 1966; J. Karlsen et al., 1967; J.V. Harborne et al., 1969; М.Н. Горяев и соавт., 1971; М. Asyraf et al., 1975; Н.М. Onelu et al., 1983).

Содержание эфирного масла в стеблях, листьях и цветках составляет соответственно 0,2-1,1; 0,9 и 4,2% (L. Toth, 1967).

Из плодов фенхеля выделено жирное масло, в состав которого входят углеводороды (0,2%), триацилглицериды (77,3%), высшие жирные кислоты (2%), в том числе миристиновая (0,2%), пальмитиновая (5-5,5%), стеариновая (0,1-1,2%), петрозелиновая (67,4-72,9%), олеиновая (0,4%) и лауриновая (0,4%) кислоты (F.R. Earll et al., 1962; Т. Karting, 1966; Г.А. Степаненко и соавт., 1980; В. Kliman et al., 1982).

Таблица 1

Показатели качества эфирных масел по
ОСТ-18-160-74; ТУ 18-16-225-72;
ОСТ-18-63-72; ТУ 18-16-202-72 соответственно

Показатели	Эфирные масла				
	Грассисовое	Гвоздичное	Фенхелсовое	Лавровое	Лавандовое
Плотность при 20°C, г/см	0,8834-0,8852	1,040-1,044	0,912-0,961	0,912-0,944	0,877-0,896
Угол вращения при 20°C	8-12	0-1	8-11	8-30	3-9
Показатель преломления при 20°C	1,462-1,465	1,528-1,540	1,471-1,475	1,468-1,473	1,458-1,470
Эфирное масло, мг/КОН	63,5-79,3	-	-	30-50	-
Кислотное число, мг/КОН	2,1-5,0	-	2,5-4,0	-	0,8
Содержание в % свободных спиртов (в расчете на цитронеллол)	29,3-43,6	-	-	-	-
Содержание в % связанных спиртов (в расчете на цитронеллол)	46,8-63,2	-	-	-	-
Содержание кетонов в % (в расчете на цитронеллол)	10,5- 22,2	-	-	-	-
Содержание фенолов в%		не выше 82			
Эвгенол в %		не выше 90			

Физико-химические свойства лаврового эфирного масла

Лавровое эфирное масло – легкоподвижная бесцветная или светложелтая жидкость со специфическим пряным запахом и острым вкусом, удельная масса при 20°С составляет 0,910-0,944 и коэффициент рефрактерности – 1,4680-1,4730.

Состав лаврового масла исследован достаточно полно. В нем идентифицированы: α -пинен, камфен, d-лимонен, β -пинен, 3-карен, сабинен, мирцен, 1,8-цинеол, эвгенол 0,53%, ацетилэвгенол 1,1%, метилэвгенол 3%, терпенол 12%, мирцен, β - и β -фелландренцинол (около 45%), α - и β -пинен 16%, гераниол, капроновая кислота, масляная кислота, уксусная кислота, лимонен, кариофилен и другие компоненты.

Лавровое масло во всех соотношениях растворимо в бензилбензоате, диэтилфталате, растительных маслах, нерастворимо в глицерине. Его расфасовывают в тару из стекла, белой жести или алюминия. Хранят в затемненных складских помещениях при температуре от 5 до 25°С (С.Е. Землинский, 1958; М. Волошин, 1963; Н.Л. Кекалидзе, 1967; В.Г. Пруидзе, 1975; С.Д. Кустова, 1978; В.Т. Гогия, 1984).

Физико-химические свойства лавандового эфирного масла

Лавандное эфирное масло получают путем обработки паром соцветий лаванды *Lavandula vera*. Выход эфирного масла лаванды составляет 0,78-1,1%.

Лавандовое эфирное масло – бесцветная или желтозеленая жидкость с запахом свежих листьев лаванды и горьким вкусом. Удельная масса при 20°C составляет 0,877-0,896, коэффициент рефракции 1,4580-1,4700. Один объем масла растворим в трех объемах 70% спирта.

Согласно Ф.С. Танасиенко (1985), эфирное масло, получаемое отгонкой с водяным паром из соцветий лаванды и предназначенное для парфюмерно-косметической промышленности, по качеству должно соответствовать требованиям ГОСТа 3176-73, в соответствии с которым содержание эфиров должно быть не менее 38%, содержание карбонильных соединений – не более 12% и растворимость в 70% спирте – не более чем в 3 объемах. Содержание линалоацетата в лавандовом масле, производимом в СНГ, колеблется в пределах 42-48%.

При изучении состава лавандового масла, производимого в СНГ, установлено, что в нем присутствуют почти все компоненты, идентифицированные в лавандовом масле: д-пинен (0,1-1,0%), в-пинен (0,01%), в-оцимен (6,1-7,3%), d-камфен (0,2%), мирцен (0,1-0,2%), 3-карен (следы), дипентен (дилимонен) (0,02-2,0%), сабинен (следы), г-терпинен (следы), фелландрен (следы), в-фарнезен (следы), в-бисаболен (следы), в-кариофилен (1,0-2,0%), в-сатален (следы), фурфурол(аль) (11%), масляный альдегид (0,01%), изовалериановый альдегид (0,02%), гексаналь-каприловый альдегид (0,02%), бензальдегид, камфара (0,1-0,5%), цитранеллол (0,016%), цитраль (0,016%), цинеоль (0,025%), терпинен-1-ол (4,8%), борнеол (1,8-4,6%), l-линалоол (20-35%), гераниол (0,1%), нерол (следы), гексиленовый спирт (следы), лавандуллол (0,1-1%), лавандулил-ацетат (1,0-15%), нерилацетат (следы), уксусная кислота

Методы получения эфирных масел

Метод перегонки с водяным паром. Метод дистилляции является наиболее распространенным. Он основан на испарении и конденсации паров жидкости и способности водяного пара увлекать вместе с собой эфирные масла. Для получения эфирного масла данным методом используют перегонный аппарат, включающий в себя парообразователь, перегонный куб, холодильник и приемник. В процессе работы пар из парообразователя поступает в перегонный куб и извлекает из сырья эфирное масло. Смесь, состоящая из паров воды и масла, в холодильнике превращается в жидкость. Затем она поступает в приемник, где масло отделяется.

Метод механического выжимания. Данный метод используют в тех случаях, если сырье содержит большое количество эфирного масла (прессование или центрифугирование).

Метод настаивания. Используют при переработке душистых цветков. Эфирное масло извлекают жиром или нейтральным маслом, нагретым до 60-70°C.

Метод экстрагирования. Используют какой-либо легкокипящий органический растворитель, извлекающий эфирное масло из сырья, например петролейный эфир или этанол. Затем раствор, содержащий извлеченное масло и душистые вещества, сливают с сырья и растворитель отгоняют. В остатке остается эфирное масло с примесью смол и восков. Этот продукт называют экстрактом.

Метод погашения, или анфлераж, без нагревания. Данный метод используют для некоторых видов цветков: розы, жасмина, которые после сбора более или менее продолжительное время должны накапливаться, постепенно получая новые количества эфирного масла. Он основан на свойстве жирных масел и жиров поглощать эфирные масла. При этом методе лепестки цветков после сбора раскладывают на тонкий слой свиного или бычьего жира, распределенного на поверхности стекла с рамой.

Цветки оставляют в течение 24-72 ч, затем заменяют партией свежих цветков. Когда жир максимально пропитывается эфирным маслом, его промывают спиртом, чтобы душистые продукты стали растворимыми. Затем спирт выпаривают и получают абсолют.

Метод экстракции летучими растворителями. Метод основан на извлечении из сырья эфирного масла легко кипящим растворителем, например непахнущим бензолом. Для экстрагирования металлические корзины с растительным сырьем погружают в растворитель, экстрагирующий из цветков ароматические соединения. Экстракцию повторяют с одной и той же порцией сырья несколько раз. Когда растворитель насыщается эфирным маслом, его отгоняют. На дне остаются душистые вещества и воск (В.В. Николаевский, 2000).

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ В НОРМЕ И ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ CCl_4

Установлено, что четыреххлористый углерод считается специфическим гепатотропным ядом, который в условиях острого, подострого и хронического эксперимента вызывает острый гепатит и цирроз печени (С.М. Дроговоз, 1971; Б.Н. Левшин, 1972; M. Trainger et al., 1973; А.Н. Арчаков и соавт., 1973; Н.П. Скакун, 1976; Р.А. Шукурупий и соавт., 1980; С.М. Дроговоз и соавт., 1992; С. J. Waterfield et al., 1992; M. Manno et al., 1992; R. Kanase et al., 1994; Б.С. Утешев и соавт., 1997; И.Н. Яримий и соавт., 2002; Д.Н. Лазарева и соавт., 2005).

Механизм гепатотоксического действия CCl_4 всесторонне изучен, поэтому токсический гепатит, вызываемый CCl_4 , считается классической моделью (А.Н. Арчаков, 1978). Введение животным четыреххлористого углерода даже в малых дозах вызывает значительные морфологические изменения в клетках печени, которые приводят к заметным нарушениям метаболизма соединительной ткани печени, жировой и белковой дистрофии печеночных клеток и появлению очагов некроза (А.А. Косых, 1983; А.Ф. Блогер и соавт., 1984; В.А. Алексеев, 1984; А.Н. Венгеровский и соавт., 1988; S. Hiroguku et al., 1988; H. Yukio et al., 1992; H. Ikatsu et al., 1992; С.Б. Стречень и соавт., 1992; M. Manno et al., 1992; А.И. Венгеровский и соавт., 2004; А.В. Ратыкин и соавт., 2005; С.Г. Крылова и соавт., 2006).

Местом проявления первичного гепатотоксического действия CCl_4 считают эндоплазматический ретикулум гепатоцитов (А.Н. Арчаков и соавт., 1973; И.Д. Мансурова, 1973; В.А. Алексеев, 1973, 1975), где в основном и происходит метаболизм CCl_4 (А.Н. Арчаков, 1969). В механизме токсического действия CCl_4 решающее значение отводится связыванию четыреххлористого углерода с цитохромом Р-450, в результате чего образуются радикалы $-CCl_3$, являющиеся пусковым звеном в механизме повреждающего действия яда (J.L. Poyer et al., 1978; M. Moddy et al., 1992; M. Mann et al., 1992).

Образующиеся радикалы при взаимодействии с липидами резко стимулируют реакции перекисного окисления липидов и вызывают повреждение биологических мембран, одновременно оказывая непосредственное деструктивное воздействие на цитохром P-450 (P. Krieter et al., 1981; K. Weingand et al., 1992). В проявлении механизма токсического действия CCl_4 значительную роль играет угнетение тканевого дыхания, проявляющееся в окислении НАД-зависимых субстратов, образовании свободных радикалов в структурах митохондрий и усилении активности ферментов переаминирования, что приводит к ускорению образования токсических продуктов (А.С. Саратиков и соавт., 2005; M. Vorne, 1971).

В механизме токсического действия CCl_4 активизация перекисного окисления липидов является наиболее типичным процессом. Введенный в организм CCl_4 растворяется во всех мембранных элементах печеночной клетки (J.L. Poyer et al., 1978; С.М. Голиков и соавт., 1986; S. Patil et al., 1993). Свободнорадикальные продукты метаболизма CCl_4

По сведениям многочисленных авторов, под действием CCl_4 в печеночной паренхиме резко уменьшается содержание гликогена, РНК, повышается активность АсАТ, АлАТ, ГДГ, нарушается пигментообразовательный, углеводный и жировой обмен (М. Horning, 1962; А.А. Покровский и соавт., 1968; С. Klassen et al, 1969; В.И. Аксенов, 1972; Л.Г. Калеткина, 1973; Т.Ф. Пирогова и соавт., 1982; Ю.Н. Губский и соавт., 1983; А.И. Венгеровский и соавт., 1987; Н.П. Скаун и соавт., 1987; И.О. Убашева и соавт., 1988; С.М. Дрогвоз и соавт., 1988; А.И. Венгеровский и соавт., 1989; С.В. Низкодубова и соавт., 1991; Е.Е. Александрович и соавт., 1992; С.Б. Стречень, 1992; I. Hisayoshi et al., 1992; H. Yukio et al., 1992).

Тяжелые нарушения возникают также со стороны жёлче- и холатообразовательной функции печени (И.Х. Пасечник и соавт., 1965; Н.П. Безрук и соавт., 1969; С.М. Дрогвоз, 1971; Н.Х. Абдуллаев и соавт., 1976; V.V. Lyachivich, 1978; С.М. Дрогвоз и соавт., 1989; И.П. Мосейчук, 1992; Б.Е. Оныськив, 1992; M. Galellin et al., 1994).

В результате острой, подострой и хронической интоксикации крыс CCl_4 происходит тяжелое нарушение антитоксической и экскреторной функций печени (В.Р. Алексеев и соавт., 1968; А.С. Логинов и соавт., 1969; Д.А. Азонов, 1969, 1988, 1991, 1993).

Исходя из положительного влияния изучаемых эфирных масел и гераноретинола на секреторную, холатообразовательную функцию печени, а также из наличия противовоспалительных свойств, представлялось интересным выяснить гепатоза- щитные свойства испытуемых веществ при токсическом поражении печени CCl_4 .

ЖЁЛЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Исследования проведены на 157 белых крысах обоего пола массой 195-230 г и 56 морских свинок массой 370-450 г. Подопытные крысы и морские свинки были распределены на 14 групп: 1. – контрольная; 2-11 – животные, получавшие за 1 ч до канюлирования жёлчного протока внутрижелудочно соответственно гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла в дозах 0,01 и 0,2 г/кг массы; 12-14. – животные, получавшие жирозитал, олиметин и карсил по вышеуказанной схеме в дозе 0,02 г/кг массы тела животного. Контрольные животные получали соответствующий объем подсолнечного масла. Жёлчный проток фистулировали по методу Фишера и Варса (1951). Сущность методики: под барбамилловым наркозом вскрывали брюшную полость, осторожно раздвигая операционную рану, находили общий жёлчный проток, в который вставляли эластичную канюлю длиной 10-12 см и диаметром 0,3-0,4 мм. Затем общий жёлчный проток перевязывали шелковой лигатурой. У опытных и контрольных крыс и морских свинок через час после внутрижелудочного введения испытуемых веществ ежечасно в течение 3 ч определяли количество секретируемой жёлчи в мг/100 г массы тела животного за 1 мин.

Концентрацию холестерина в жёлчи определяли по Мирошниченко (1978), билирубина по Йендрашеку и Грофу (А. Колб и соавт., 1976), суммарные жёлчные кислоты и холевую кислоту по Р.А. Поповой и соавторы (1969); содержание фосфолипидов определяли в суммарной порции жёлчи, полученной в течение 3 ч после канюлирования общего жёлчного протока при помощи биуретовой реакции (С.Г. Аптекарь и соавт., 1969).

Как видно из данных рис. 2, у интактных крыс за каждый час количество секретируемой жёлчи составило в среднем $3,05 \pm 0,01$ г/мин/100 г массы тела животного. Анализ показал, что наибольшую активность эфирные масла и гераноретинол показывают в дозе 0,02 г/кг массы.

Количество секретируемой жёлчи в мг/100 г массы за 1 мин

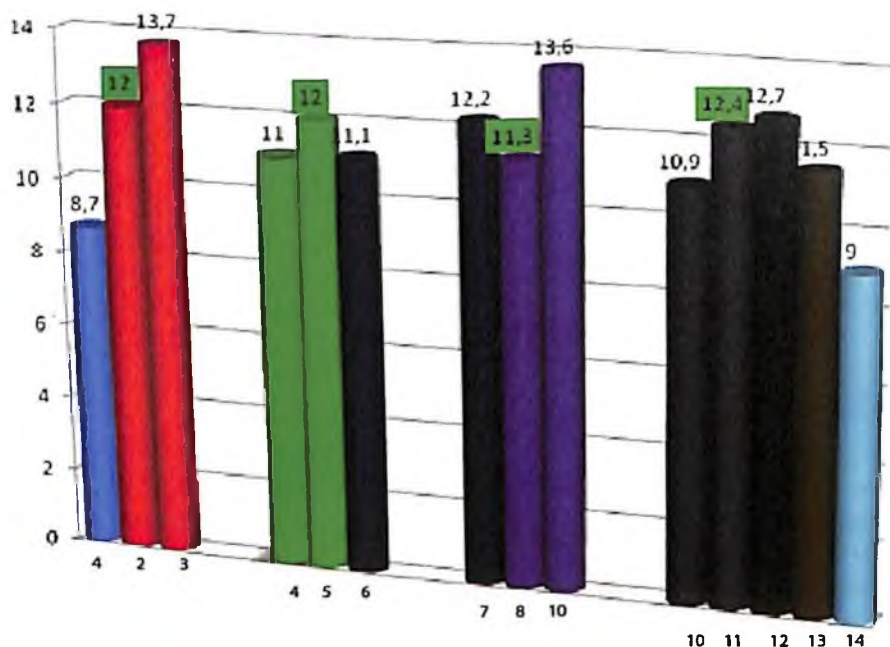


Рис 1. Жёлчегонное действие: 1. интактные белые крысы; 2-3. гераноретинол; 4-5. гвоздичное масло; 6-7. фенхелевое масло; 8-9. лавровое масло; 10-11. лавандовое масло; 12. жирозитал; 13. олиметин; 14. карсил (0,01-0,02 г/кг).

Гераноретинол и эфирные масла, введенные в дозе 0,02 г/кг массы, достоверно увеличивали объем секретируемой жёлчи. За 3 ч от начала фистулирования жёлчного протока объем жёлчи у крыс, получавших гераноретинол и лавровое масло, повышался на 48%, у крыс, получавших гвоздичное, фенхелевое и лавандовое эфирные масла и жирозитал – в среднем на 42%; объем жёлчи, секретируемой на фоне олиметина, был несколько меньшим, а на фоне карсила не отличался от контроля.

Таблица 2

Влияние гераноретинала и эфирных масел (0,01-0,02 г/кг массы)
на химический состав жёлчи у интактных крыс (n=8-10)

Группа	ХС, ммоль/л	СЖК, ммоль/л	Холевая к- та, ммоль/л	Фосфолипиды, г/л	ХХК	МДА, мкг/л
Интактные	2,00±0,68	27,50±0,91	10,80±0,44	4,20±0,44	13,3±0,6	0,03±0,004
Гераноретинол, 0,01 г/кг	1,40±0,02 P<0,05	36,20±0,86 P<0,05	10,10±0,44	6,20±0,40 P<0,05	25,8±1,6 P<0,001	0,03±0,001
Гераноретинол, 0,02 г/кг	1,26±0,01 P<0,01	41,70±0,56 P<0,05	10,80±1,15 P<0,05	6,31±0,70 P<0,001	33,1±0,1 P<0,001	0,03±0,001
Гвоздичное масло, 0,01 г/кг	1,60±0,68 P<0,05	32,70±1,14	12,30±0,33	5,31±0,75 P<0,05	20,7±0,4 P<0,05	0,03±0,004
Гвоздичное масло, 0,02 г/кг	1,44±0,71 P<0,05	38,50±0,97	10,00±0,19	6,27±0,47 P<0,001	26,7±0,7 P<0,001	0,03±0,004
Лавровое масло, 0,01 г/кг	1,46±0,01 P<0,05	37,60±0,85 P<0,05	9,05±0,51 P<0,05	4,42±0,46 P<0,05	25,8±0,4 P<0,001	0,02±0,003 P<0,05
Лавровое масло, 0,02 г/кг	1,26±0,02 P<0,05	40,00±0,97 P<0,05	11,05±0,90	5,80±0,31 P<0,05	31,7±0,6 P<0,001	0,03±0,001
Фенхелевое масло, 0,02 г/кг	1,61±0,06 P<0,05	35,60±0,87 P<0,05	8,60±0,65	5,20±0,48 P<0,05	22,1±0,7 P<0,05	0,03±0,006
Лавандовое масло, 0,01 г/кг	2,00±0,04 P<0,05	29,40±0,40 P<0,05	10,60±0,10	5,60±0,60	14,7±0,6	0,03±0,001
Лавандовое масло, 0,02 г/кг	1,70±0,01	33,40±0,46	11,65±0,40	6,00±0,40	19,6±0,4	0,03±0,001
Жирозитал, 0,02 г/кг	1,60±0,10 P<0,05	35,50±3,50 P<0,05	9,80±0,48	6,20±0,60 P<0,05	22,1±0,04 P<0,001	0,03±0,004
Олиметин, 0,02 г/кг	1,52±0,01	34,00±0,30	12,00±0,42	5,70±0,31	22,4±0,7 P<0,05	0,03±0,004
Карсил, 0,02 г/кг	2,00±0,12	29,00±0,37	10,95±0,5	4,93±0,10	14,5±0,04	0,03±0,001

Примечание: Значение P для контрольных крыс дано по отношению к интактным, а для получавших гераноретинол и эфирные масла по отношению к контролю.

У морских свинок во все сроки исследования количество выделяемой жёлчи было намного выше, чем у белых крыс (рис. 1, табл. 2). Вероятно, это связано с тем, что у морских свинок в отличие от белых крыс отсутствует жёлчный пузырь. Под действием гераноретинаола и эфирных масел в дозе 0,02 г/кг массы тела животного изменился химический состав жёлчи. Оказалось, что эти изменения были аналогичными как в группах крыс, так и морских свинок (рис. 2, табл. 3). Было отмечено повышение в жёлчи концентрации суммарных жёлчных кислот, фосфолипидов и величины холатохолестеринового коэффициента (ХХК) ($P < 0,05$). По силе влияния на содержание СЖК, фосфолипидов и ХХК исследуемые

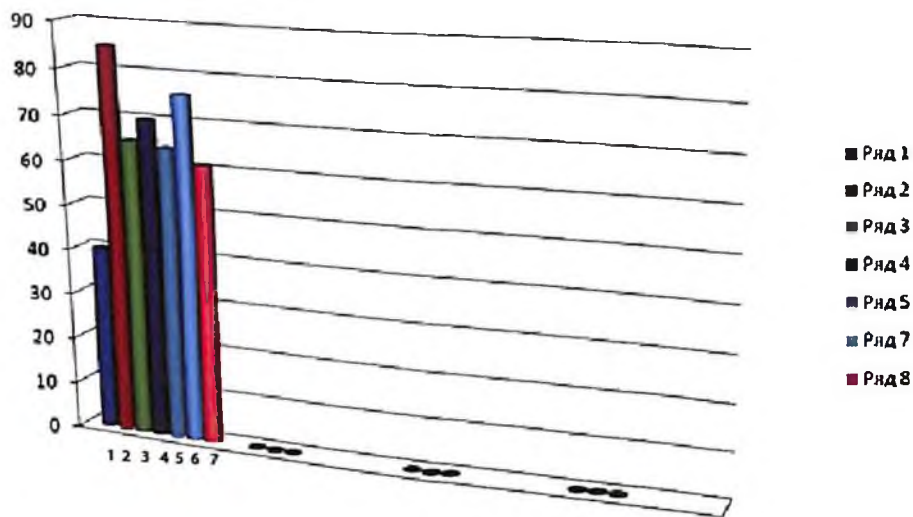


Рис. 2. Жёлчегонные свойства гераноретинаола (2), гвоздичного (3), фенхелевого (4), лаврового (5) и лавандового (6) эфирных масел, жирозитала (7) и олиметина за 3 ч в эксперименте на здоровых морских свинках.

вещества расположились в следующем порядке: гераноретинаол, гвоздичное, лавровое, фенхелевое и лавандовое эфирные масла.

Вместе с тем содержание холевой кислоты под действием лаврового масла снизилось почти на 20%, а после применения других испытуемых веществ осталось почти без изменений.

Полученные результаты свидетельствует о том, что гераноретинол и исследуемые эфирные масла обладают выраженными жёлчегонным и холеретическим свойствами, причем согласно классификации жёлчегонных средств их можно отнести к истинным холеретикам.

Таблица 3

Влияние гераноретинола и эфирных масел (0,02 г/кг массы) на химический состав жёлчи морских свинок (n=6-8)

Группа животных, доза	ХС ммоль/л	СЖК ммоль/л	Холевая к-та ммоль/л	Фосфолипиды г/л	ХХК
Интактные	2,00±0,26	14,60±0,70	4,20±0,03	1,23±0,04	7,3±0,01
Гераноретинол, 0,02 г/кг	1,17±0,31 P<0,001	22,00±0,64 P<0,05	3,00±0,47 P<0,05	2,24±0,04 P<0,001	18,9±0,1 P<0,001
Гвоздичное масло, 0,02 г/кг	1,02±0,01 P<0,001	24,16±1,03	5,80±0,67 P<0,05	1,60±0,05	23,7±0,5 P<0,05
Фенхелевое масло, 0,02 г/кг	1,20±0,04 P<0,001	23,80±1,05 P<0,05	4,80±0,74	1,70±0,06 P<0,05	19,8±0,9 P<0,001
Лавровое масло, 0,02 г/кг	1,00±0,04 P<0,001	26,00±0,60 P<0,05	5,40±0,20 P<0,05	3,90±0,10 P<0,05	21,6±1,0 P<0,05
Лавандовое масло, 0,02 г/кг	1,25±0,02 P<0,001	23,38±0,61 P<0,05	4,85±0,21	2,14±0,27 P<0,001	17,9±0,6 P<0,001
Жирозитал, 0,02 г/кг	1,42±0,01 P<0,05	20,20±0,13 P<0,05	2,90±0,59 P<0,005	2,28±0,02 P<0,05	14,2±0,2 P<0,05
Олиметин, 0,02г/кг	1,20±0,01 P<0,001	21,20±1,54 P<0,05	5,02±0,11 P<0,05	2,00±0,06 P<0,001	17,6±0,8 P<0,05

Примечание: Значение P для контрольных крыс дано по отношению к интактным, а для получавших гераноретинол и эфирные масла по отношению к контролю.

ХОЛЕРЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Для выяснения некоторых механизмов гипохолестеринемического эффекта гераноретинола и эфирных масел и их влияния на метаболизм жёлчных кислот и холестерина изучалось влияние гераноретинола, эфирных масел и жирозитала на метаболизм жёлчных кислот при экспериментальной гиперхолестеринемии. Исследования проводились на 30 белых крысах обоего пола массой 230-250 г. Гиперхолестеринемии вызывали внутрижелудочным введением холестериновой смеси, содержащей холестерин (5%), тиоурацил (0,3%), витамин D₂ (3000 ЕД) и холевую кислоту (1%) в течение 10 дней. СЖК и холевую кислоту определяли по Р.А. Поповой и соавторы (1969); общий холестерин жёлчи по В.П. Мирошниченко (1978); содержание фосфолипидов жёлчи при помощи биуретовой реакции (С.Г. Аптекарь и соавт., 1969). Холатохолестериновый коэффициент, или индекс литогенности, рассчитывали как соотношение СЖК к холестерину отдельно для каждой порции жёлчи (Р.А. Попова и соавт., 1969). Холестериновую смесь в дозе 0,5 г/кг вводили внутрижелудочно ежедневно в течение 10 дней.

Животные были распределены на 6 групп: 1. интактные; 2. контрольные (получавшие холестериновую смесь в дозе 0,05 г/кг массы ежедневно в течение 10 дней); 3, 4. животные, получавшие на фоне диеты гераноретинол в дозах 0,02 и 0,04 г/кг ежедневно в течение 10 дней; 5, 6, 7. крысы, получавшие по вышеуказанной схеме гвоздичное и лавровое эфирные масла, жирозитал в дозе 0,04 г/кг массы в течение 10 дней.

Как видно из табл. 4, 10-дневное внутрижелудочное введение холестериновой смеси в указанной дозе почти в 2,5 раза повышает концентрацию холестерина. Содержание суммарных желчных кислот по сравнению с интактными почти не изменялось, а концентрация холевой кислоты повышалась до $2,12 \pm 0,07$ против $1,60 \pm 0,04$ ммоль/л. Величина ХХК снизилась до $4,7 \pm 0,04$ против $19,1 \pm 0,1$ у здоровых крыс.

У животных, получавших гераноретинол, жирозитал, лавровое и гвоздичное эфирные масла в дозе 0,04 г/кг массы, наблюда-

лось снижение концентрации холестерина ($P < 0,001$) и холевой кислоты ($P < 0,001$), повышение концентрации суммарных жёлчных кислот и величины холатохолестеринового коэффициента ($P < 0,001$). Жирозитал, введенный в дозе 0,04 г/кг массы, вызывал изменения, близкие к таковым, происходившим при использовании гераноретинола и лаврового эфирного масла.

Таким образом, испытуемые вещества, введенные внутрижелудочно в дозе 0,04 г/кг массы животным с экспериментальной гиперхолестеринемией, оказали выраженное гипохолестеринемическое действие, проявляющееся в снижении и коррекции концентрации холестерина, нарушенного под действием экзогенного хо-

Таблица 4

Влияние гераноретинола и эфирных масел (0,01-0,02 г/кг массы) на химический состав жёлчи у интактных крыс (n=8-10)

Группа животных, доза	Показатели химического состава жёлчи				
	ХС ммоль/л	СЖК ммоль/л	Холевая к-та ммоль/л	Фосфолипиды г/л	ХХК
Интактные	2,00±0,68	27,50±0,91	10,80±0,44	4,20±0,44	13,3±0,6
Гераноретинол, 0,01 г/кг	1,40±0,02 $P < 0,05$	36,20±0,86 $P < 0,05$	10,10±0,44	6,20±0,40 $P < 0,05$	25,8±1,6 $P < 0,001$
Гераноретинол, 0,02 г/кг	1,26±0,01 $P < 0,01$	41,70±0,56 $P < 0,05$	10,80±1,15	6,31±0,70 $P < 0,001$	33,1±0,13 $P < 0,001$
Гвоздичное масло, 0,01 г/кг	1,60±0,68 $P < 0,05$	32,70±1,14	12,30±0,33	5,31±0,75 $P < 0,05$	20,7±0,4 $P < 0,05$
Гвоздичное масло, 0,02 г/кг	1,44±0,71 $P < 0,05$	38,50±0,97	10,0±0,19	6,20±0,47 $P < 0,001$	26,7±0,7 $P < 0,001$
Лавровое масло, 0,01 г/кг	1,46±0,01 $P < 0,05$	37,60±0,85 $P < 0,05$	9,05±0,51	4,42±0,46 $P < 0,05$	25,8±0,4 $P < 0,001$
Лавровое масло, 0,02 г/кг	1,26±0,02 $P < 0,05$	40,00±0,97 $P < 0,05$	11,05±0,95	5,80±0,31 $P < 0,05$	31,7±0,6 $P < 0,001$
Фенхелевое масло, 0,02 г/кг	1,61±0,06 $P < 0,05$	35,60±0,87 $P < 0,05$	8,60±0,65	5,20±0,48 $P < 0,05$	22,1±0,7 $P < 0,05$
Лавандовое масло, 0,01 г/кг	2,00±0,04 $P < 0,05$	29,40±0,40 $P < 0,05$	10,60±0,1	5,60±0,60	14,7±0,6
Лавандовое масло, 0,02 г/кг	1,70±0,01	33,40±0,46	11,65±0,4	6,00±0,40	19,6±0,4
Жирозитал, 0,02 г/кг	1,60±0,10 $P < 0,05$	35,50±3,50 $P < 0,05$	9,80±0,48	6,20±0,60 $P < 0,05$	22,1±0,04 $P < 0,001$
Олиметин, 0,02 г/кг.	1,52±0,01	34,00±0,30	12,00±0,42 $P < 0,05$	5,70±0,31	22,4±0,7 $P < 0,05$
Карсил, 0,02 г/кг	2,00±0,12	29,00±0,37	10,95±0,50	4,93±0,10	14,5±0,04

Примечание: Значение P для контрольных крыс дано по отношению к интактным, а для получавших гераноретинол и эфирные масла по отношению к контрольным.

лестерина обмена жёлчных кислот и повышении литогенности жёлчи.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипохолестеринемические свойства изучаемых препаратов, вероятно, связаны с холеретическим, жёлчегонным, спазмолитическим и биостимулирующим действием, в результате которого, вероятно, усиливается резорбция холестерина при его энтеропеченочном круговороте и улучшается биосинтез жёлчных кислот микросомальными ферментами гепатоцитов.

ЖЁЛЧЕГОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ СС₁₄

Известно, что жёлчевыделительная функция печени является наиболее чувствительной к воздействию токсических веществ, в том числе к СС₁₄. Доклиническое испытание гераноретинола и эфирных масел проводили на белых крысах на фоне острой, подострой и хронической интоксикации СС₁₄.

Токсическое поражение печени вызывали подкожным введением 50%-ного раствора СС₁₄, приготовленного на подсолнечном масле, в дозе 4 мл/кг/сут в течение 3 дней при острой или в дозе 2 мл/кг через день при подострой и хронической интоксикации (Н.В. Лазарев, 1954). Параллельно с введением гепатотоксина животным опытных групп вводили ежедневно соответствующие изучаемые вещества в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы внутрижелудочно.

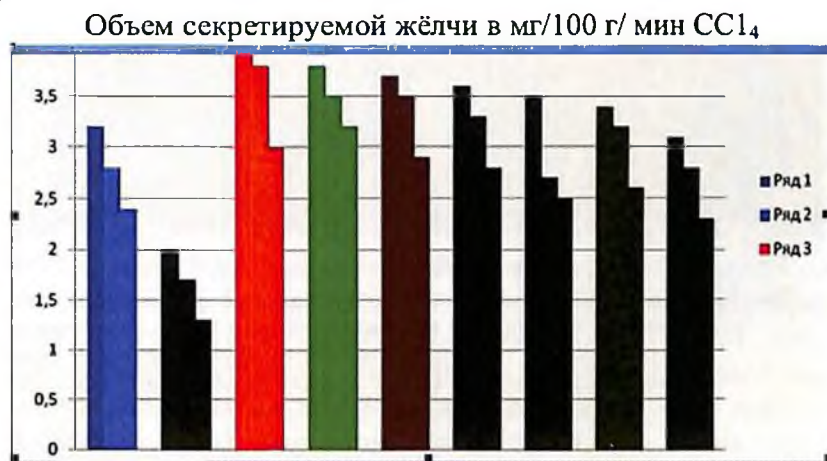


Рис. 3. Жёлчегонное действие гераноретинола и эфирных масел при подостромтоксическом поражении печени СС₁₄ (по 8 крыс в серии): 1. интактные, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жирозитал, 9. карсил.

При острой, подострой и хронической интоксикации CCl_4 (рис. 3 и 4, табл. 5) почти во всех случаях наблюдали уменьшение объема секретируемой жёлчи, особенно при хроническом поражении. Объем секретируемой жёлчи, особенно при остром, подостром и хроническом токсическом поражении печени по отношению к интактным крысам уменьшался на 36,7, 37,3 и 44,5% соответственно.

Объем секретируемой желчи в мг/мин/100 г массы

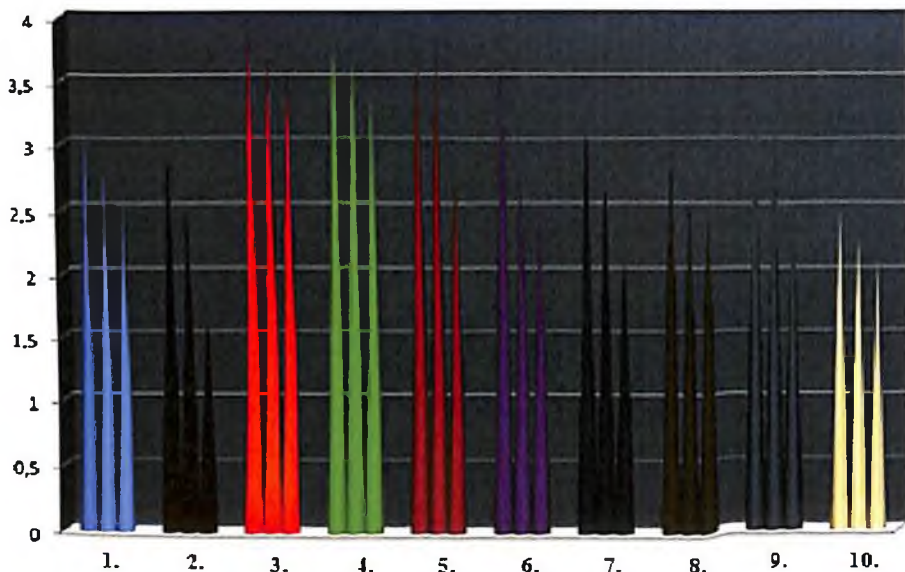


Рис. 4. Жёлчегонное действие гераноретинола и эфирных масел при хроническом токсическом поражении печени CCl_4 : 1. интактные, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жирозитал, 9. олиметин, 10. карсил.

При острой интоксикации CCl_4 у животных, леченных гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым эфирными маслами, объем секретируемой жёлчи по отношению к контрольным (нелеченым) животным в среднем за 3 ч увеличился почти в 2 раза ($P < 0,001$), а у крыс, получавших лавандовое эфирное масло и жирозитал, количество выделяемой жёлчи увеличилось в 1,5 раза, а эффективность олиметина и карсила в этом отношении была еще более низкой.

При месячной интоксикации крыс CCl_4 объем секретируемой жёлчи за 3 ч у леченных гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым маслами по сравнению с нелечеными животными увеличился на 96-81% ($P < 0,001$). При этом эффективность лавандового масла, жирозитала и карсила в этом отношении была достоверно ниже.

При 3-месячной интоксикации крыс CCl_4 у животных, леченных гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым эфирными маслами, наблюдалось значительное повышение объема секретируемой жёлчи, что свидетельствует о положительном влиянии эфирных масел на секреторную функцию печени. Олиметин, введенный в дозе 0,02 г/кг массы, по эффективности приближался к гераноретинолу и эфирным маслам, тогда как показатели жёлчегонного эффекта карсила и жирозитала были сопоставимы по эффективности с таковыми лавандового масла.

При интоксикации изменялся химический состав жёлчи. Концентрация холестерина жёлчи при подострой интоксикации крыс CCl_4 не изменилась, при 3-месячной интоксикации имело место ее снижение на 25%. Наиболее заметное изменение возникло в показателях суммарных жёлчных кислот, холевой кислоты, фосфолипидов и продуктов ПОЛ. В результате месячной затравки CCl_4 в жёлчи нелеченных крыс уменьшалось содержание СЖК на 38,2%, а при 3-месячной интоксикации снижалось на 45,4% по сравнению с уровнем содержания СЖК 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 по всей вероятности связано с нарушением холатообразующей функции печени. Концентрация фосфолипидов жёлчи при подострой интоксикации в среднем уменьшалась в 1,8 раза, тогда как при хроническом поражении в 2,2 раза. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в жёлчи контрольных крыс как при одномесечной, так и при 3-месячной интоксикации CCl_4 , было в 2 раза и более выше по сравнению с таковым у интактных животных.

Изменение нормального химического состава жёлчи свидетельствует о тяжелом поражении функции гепатоцитов. Гераноретинол и эфирные масла, введенные в дозе 0,02 г/кг массы в течение

1 мес, заметно предотвращали отрицательное влияние CCl_4 на гепатоциты и способствовали улучшению химического состава жёлчи опытных крыс. Изученные эфирные масла достоверно ($P < 0,001$) понижали концентрацию СЖК и холевой кислоты, а также фосфолипидов. Концентрация суммарных жёлчных кислот при подострой интоксикации у крыс, леченных гераноретинолом, повышалась на 94%, у получавших лавровое и лавандовое эфирные масла – на 70 и 68%, у получавших гвоздичное и фенхелевое масла – на 73 и 74%. Концентрация фосфолипидов и величина холато-холестеринового коэффициента достоверно ($P < 0,001$) повышались у всех опытных животных.

При 3-месячной интоксикации CCl_4 наблюдалось более значительное нарушение химического состава жёлчи. Лечение животных гераноретинолом и эфирными маслами повышало концентрацию суммарных жёлчных кислот до уровня интактных животных (табл. 5).

Уровень холевой кислоты при хронической интоксикации в отличие от подострой при лечении гераноретинолом и эфирными маслами значительно уменьшался, особенно у животных, леченных фенхелевым и лавандовым эфирными маслами (табл. 5). Концентрация фосфолипидов повышалась у всех опытных животных, особенно у получавших гераноретинол, фенхелевое и лавровое эфирные масла ($P < 0,001$). Холато-холестериновый коэффициент у животных, получавших гераноретинол и эфирные масла, восстанавливался до уровня интактных крыс. У крыс, леченных гераноретинолом и эфирными маслами, как при месячной, так и при 3-месячной интоксикации наблюдалось достоверное снижение концентрации продуктов ПОЛ по сравнению с контрольными крысами ($P < 0,001$). Жирозитал, олиметин и карсил, вводимые в дозе 0,02 г/кг внутрижелудочно в течение 1 и 3 мес белым крысам, вызывали аналогичное по направленности с гераноретинолом и эфирными маслами изменение химического состава жёлчи. Однако их действие было менее выражено.

Анализ полученных результатов с позиции данных по патогенезу гепатотоксического эффекта CCl_4 показывает, что нормализация под влиянием гераноретинола и эфирных масел процесса жёлчеобразования и выделения жёлчи в 12-перстную кишку про-

Таблица 5

Влияние гераноретинола и эфирных масел (0,02 г/кг массы) на химический состав жёлчи при 3-месячном токсическом поражении печени СС1₄ (n=8)

Группа	ХС ммоль/л	СЖК ммоль/л	Холевая к-та ммоль/л	Фосфо- липиды г/л	ХХК
Интактные	2,67±0,18	28,6±0,80	7,05±0,98	3,74±0,78	10,7±0,9
Хроническая интоксикация крыс СС1 ₄					
Контрольные	2,00±0,05 P<0,05	15,60±0,24 P<0,001	10,65±0,3 P<0,05	1,65±0,03 P<0,001	7,8±0,6 P<0,05
Гераноретинол	2,60±0,01	33,00±0,24 P<0,001	8,61±0,19 P<0,05	4,94±0,11 P<0,001	12,7±0,9 P<0,001
Гвоздичное масло	2,85±0,13 P<0,05	32,62±1,10 P<0,001	7,70±0,40 P<0,05	3,80±0,37 P<0,05	11,2±1,2 P<0,05
Фенхелевое масло	2,61±0,24	29,90±0,49 P<0,001	6,61±0,14 P<0,05	4,83±0,06 P<0,001	11,4±0,5 P<0,05
Лавровое масло	2,70±0,34 P<0,05	30,90±3,13 P<0,001	7,68±0,36 P<0,05	6,00±0,28 P<0,001	11,4±0,2 P<0,001
Лавандовое масло	2,40±0,05	23,60±1,40 P<0,05	7,00±0,44 P<0,05	3,60±0,41 P<0,001	9,8±0,7 P<0,05
Жирозитал	2,80±0,13 P<0,05	28,85±0,30 P<0,001	9,02±0,12	4,30±0,12 P<0,001	10,1±0,9 P<0,05
Олиметин	2,28±0,11	24,60±2,28 P<0,05	6,80±0,08 P<0,05	3,79±0,23 P<0,05	10,8±0,4 P<0,05
Карсил	2,93±0,03 P<0,05	27,60±0,36 P<0,05	7,47±0,16 P<0,001	3,70±0,04 P<0,001	9,4±0,6 P<0,05

Примечание: Значение P для контрольных крыс дано по отношению к интактным, а для получавших гераноретинол и эфирные масла по отношению к контролю.

исходит путем снижения тонуса жёлчных протоков и усиления сократительной способности жёлчного пузыря, что нами было доказано при изучении фармакологических свойств гераниевого эфирного масла (Д.А. Азонов, 1987). Наряду с этим препараты нормализуют химический состав жёлчи и устраняют литогенность, то есть обладают жёлчегонным, холеретическим, холецистокинетическим и спазмолитическим действием.

ВЛИЯНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ И ГЕРАНОРЕТИНОЛА НА АНТИТОКСИЧЕСКУЮ И ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Функциональное состояние печени оценивали по продолжительности барбамилового сна и бромсульфалеиновой пробе, отражающих состояние антитоксической и экскреторной функций печени (О.Н. Тугаринова и соавт., 1966). Как видно из рис. 5, половозрелые крысы хорошо переносят острое, подострое и хроническое отравление CCl_4 . В результате подострой интоксикации гепатотоксином погибло лишь 16,7% животных, а при лечении гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым, лавандовым маслами и жирозиталом число погибших животных составило 10%. В группах животных, получавших лавровое масло и карсил, летальных исходов не наблюдалось вовсе. В контрольной группе при 3-месячной интоксикации крыс погибло 40% животных, а в группах, получавших гераноретинол, фенхелевое и лавровое эфирные масла, жирозитал и карсил – 20%, гвоздичное эфирное масло – 25%, лавандовое эфирное масло и олиметин – 30%. При интоксикации CCl_4 одновременно происходит значительное уменьшение массы тела крыс. Так, при подостром гепатите на 15 сут от начала затравки масса тела уменьшилась на 13% и к 30 сут на 28% по сравнению с интактными. При 3-месячной интоксикации наблюдалось дальнейшее уменьшение массы контрольных крыс, к концу 2 мес на 63,6% и на 3 мес на 67%. У леченных гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым маслами, а также олиметином и карсилом динамика массы тела была близка к интактным и только при введении жирозитала прирост массы тела крыс был меньше, особенно в первые 2 мес. Интоксикация крыс гепатотоксином сопровождалась резким ухудшением антитоксической и экскреторной функций печени. Продолжительность барбамилового сна у крыс с острым токсическим поражением 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.

Время барбамилового сна в мин

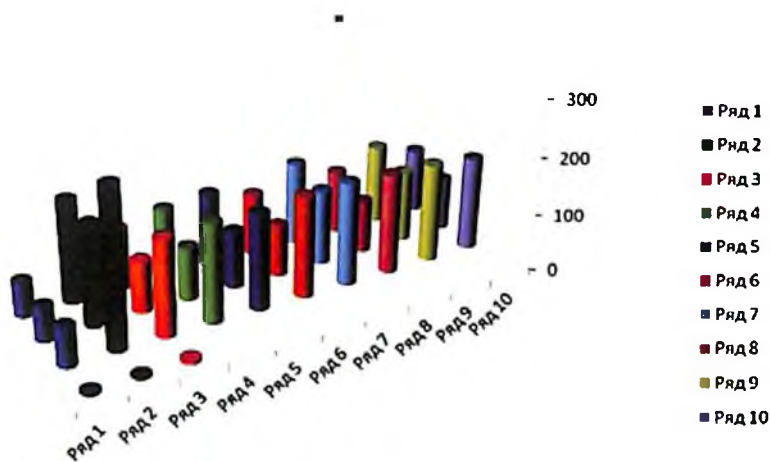


Рис 5. Влияние гераноретинала и эфирных масел на антитоксическую функцию печени при остром, подостром и хроническом токсическом поражении печени CCl_4 : 1. интактные, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жирозитал, 9. олиметин, 10. карсил.

Трехкратное введение гераноретинала в остром опыте укорачивало продолжительность барбамилового сна по сравнению с контрольными на 60, 40, 28, 60, 20, 39, 25 и 39% соответственно. По выраженности эффекта все препараты и эфирные масла можно расположить следующим образом: гераноретинол – лавровое масло – жирозитал – карсил – гвоздичное масло – фенхелевое масло – олиметин – лавандовое масло ($P < 0,001$).

Концентрация бромсульфалеина в сыворотке крови животных, леченных испытуемыми веществами в остром эксперименте, достоверно снижалась ($P < 0,001-0,05$) во все сроки исследования. Эффективность гераноретинала, фенхелевого и лаврового масел, жирозитала и карсила были равны, несколько слабее было действие гвоздичного масла и еще более слабым оказался эффект лавандового масла и олиметина.

Острый СС₁₄ Хронический
 Через 10 мин Через 30 мин Через 10 мин Через 30 мин

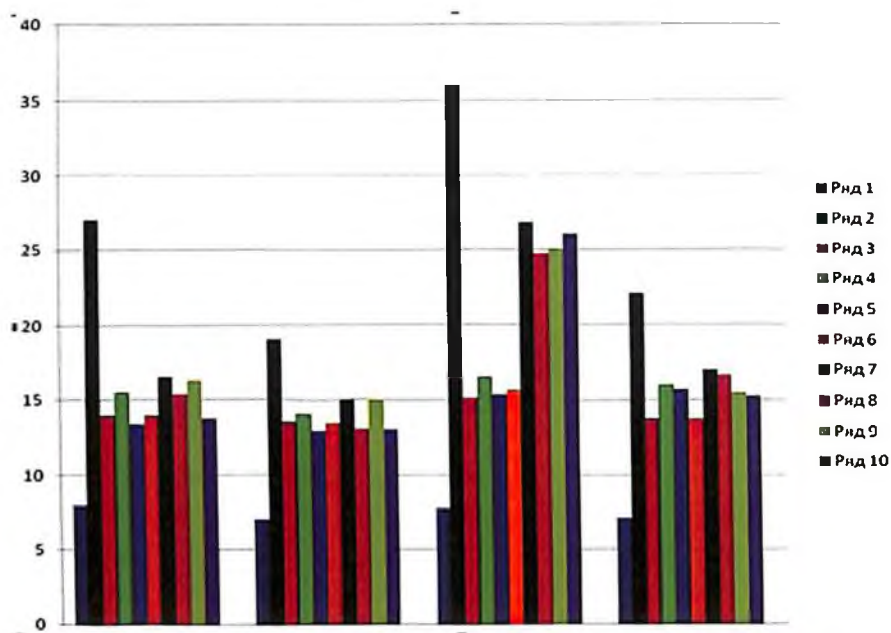


Рис 6. Влияние геранретинола и эфирных масел на экскреторную функцию печени при остром и хроническом токсическом гепатите: 1. интактные, 2. контрольные, 3. геранретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое, 7. лавандовое, 8. жирозитал, 9. олиметин, 10. карсил.

При подострой интоксикации СС₁₄ нарушение антитоксической и экскреторной функций печени было аналогичным данным, полученным при острой интоксикации: отмечалось значительное увеличение продолжительности барбитурового сна и повышение концентрации бромсульфалеина в сыворотке крови крыс контрольной группы. У животных, леченных испытуемыми веществами, наблюдалось выраженное укорочение барбитурового сна и снижение концентрации бромсульфалеина в сыворотке крови по сравнению с таковыми у животных контрольной группы. По эффективности все вещества располагались практически так же, как и в остром эксперименте (рис. 6).

Хроническая (3-месячная) интоксикация CCl_4 крыс сопровождалась более тяжелым нарушением 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 интактными крысами. У животных, получавших испытываемые вещества, продолжительность барбамилового сна значительно сокращалась по сравнению с животными контрольной группы. При этом гераноретинол, гвоздичное и фенхелевое масла, а также карсил были равны по эффективности, несколько слабее оказались лавровое масло и жирозитал и еще более слабыми лавандовое масло и олиметин.

Касаясь влияния испытываемых веществ на экскреторную функцию печени, следует отметить, что все вещества достоверно снижали концентрацию бромсульфалеина в сыворотке крови по сравнению с таковой у животных контрольной группы. При этом эффективность гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого и лаврового масел была значительно выше во все сроки по сравнению с эффектом по данному тесту лавандового масла, жирозитала, олиметина и карсила (рис. 6).

Таким образом, следует отметить, что CCl_4 резко нарушает антитоксическую и экскреторную функции печени крыс при острой, подострой и особенно при хронической интоксикации. Все исследуемые препараты и эфирные масла обладают выраженным гепатозащитным действием при всех видах интоксикации, нормализуя антитоксическую и экскреторную функции печени. Гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое и лавровое масла не уступают по эффективности препаратам сравнения (жирозиталу, олиметину и карсилу), а по ряду показателей даже превосходят их.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА БЕЛКОВООБРАЗУЮЩУЮ И ФЕРМЕНТАТИВНУЮ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Острое отравление крыс CCl_4 сопровождалось уменьшением концентрации общего белка в сыворотке крови до $5,6 \pm 0,2$ против $6,9 \pm 0,1$ г/л у интактных животных ($P < 0,05$). Наряду с этим наблюдалось заметное ($P < 0,05$) уменьшение концентрации альбуминовых и глобулиновых белковых фракций. Месячная интоксикация CCl_4 вызвала более глубокое нарушение обмена белков.

Концентрация общего белка сыворотки крови нелеченных крыс уменьшалась до $5,1 \pm 0,7$ против $6,6 \pm 0,1$ г/л, а концентрация альбуминов – до $42,5 \pm 0,5$ против $50,0 \pm 2,2$ г/л у интактных животных ($P < 0,05$). Трехмесячная затравка CCl_4 вызывала еще более тяжелое нарушение обмена белков. Концентрация общего белка в сыворотке крови контрольных животных уменьшилась до $4,8 \pm 1,0$ г/л. На фоне введения гераноретинола либо эфирных масел улучшалась белково-синтетическая функция печени. В сыворотке крови повышалось содержание альбуминов и возрастала величина А/Г-коэффициента, аналогичные результаты наблюдали у животных, леченных жирозиталом и карсилем в дозах 0,02 г/кг. Защитное действие гераноретинола и эфирных масел еще более четко проявилось в условиях подострой интоксикации CCl_4 . У леченых крыс концентрация общего белка в сыворотке крови повысилась на 27,0, 25,2, 29,1 и 44,0% соответственно. Концентрация альбуминов в сыворотке крови леченных крыс, получавших гераноретинол, гвоздичное и фенхелевое эфирные масла, возрастала на 22,0%, лавровое и лавандовое эфирные масла – на 19,5 и 21,0%. Концентрация б₁-, б₂- и г-глобулинов по сравнению с контролем существенно не отличалась у животных, получавших жирозитал и карсил в дозах 0,02 г/кг при острой, подострой и 3-месячной интоксикации; наблюдался лечебный эффект, весьма близкий к таковому гераноретинола, а также гвоздичного, фенхелевого и лаврового масел. Защитное действие олиметина в указанной дозе во все сроки наблюдения было несколько слабее вышеуказанных препаратов.

С целью выяснения механизма гепатозащитного действия гераноретинола и эфирных масел у части животных с подострым и хроническим отравлением CCl_4 изучали влияние испытуемых веществ на активность ферментов переаминирования, щелочной фосфатазы и ГГТ сыворотки крови крыс.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА АКТИВНОСТЬ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ПОДОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Исследования проводились на 192 белых крысах-самцах. Токсический гепатит вызывали подкожным введением 50%-ного масляного раствора CCl_4 в дозе 0,2 мл через день в течение 1 и 3 мес. Активность ферментов определяли при помощи биолатеста типа Сметарол (Чехия).

При месячной интоксикации CCl_4 наблюдается достоверное ($P < 0,001$) повышение активности ферментов сыворотки крови, синтезируемых в ткани печени (рис. 7). В результате месячного лечения крыс с токсическим гепатитом установлено, что под влиянием гераноретинола и лаврового масла активность АсАТ снижается на 22-24%, гвоздичного и фенхелевого масла – на 19% и лавандового масла – на 16% по сравнению с животными контрольной группы;

Подострая токсичность Хроническая токсичность
АлАТ АсАТ CCl_4 АлАТ АсАТ ммоль/л ммоль/л

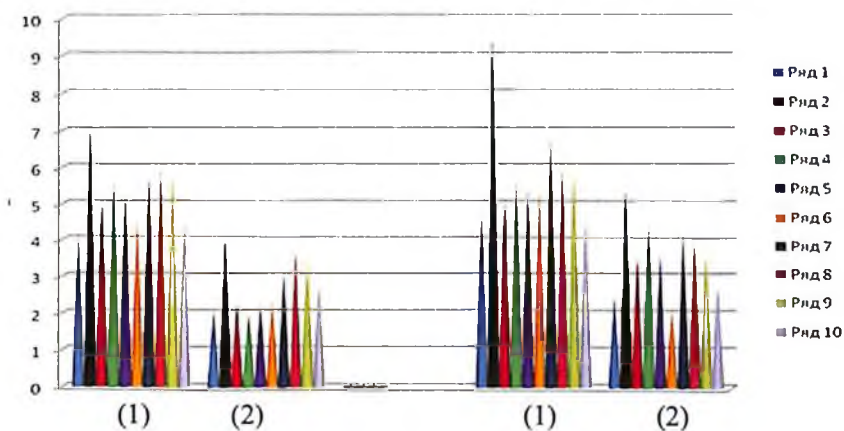


Рис. 7. Влияние гераноретинола и эфирных масел на активность АлАТ и АсАТ при подостром (1) и (2) хроническом токсическом гепатите: 1. интактные, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жирозитал, 9. олиметин, 10. карсил.

активность АлАТ у животных, получавших гераноретинол и гвоздичное масло, снижалась на 44-48%, фенхелевое и лавровое масла – на 35 и 33%, лавандовое масло – на 21%. Активность ЩФ и ГТТ снижалась по сравнению с контролем ($p < 0,01-0,001$). В группе животных, получавших жирозитал, олиметин и карсил в дозе 0,02 г/кг при подостром токсическом поражении печени CCl_4 выявлено, что наибольшей терапевтической активностью обладает карсил, который по некоторым показателям находится на уровне эффективности гераноретинола и эфирных масел. При 3-месячной интоксикации крыс CCl_4 происходит более тяжелое нарушение со стороны ферментообразующей функции печени, в результате чего активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГТТ сыворотки крови возрастает на 95, 108, 203 и 141% соответственно. У леченных гераноретинолом и эфирными маслами крыс наблюдается достоверное ($p < 0,001-0,05$) снижение активности указанных ферментов по отношению к показателям животных контрольной серии. Эффективность жирозитала и олиметина как при подострой, так и при 3-месячной интоксикации печени CCl_4 была ниже, чем у гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого и лаврового эфирных масел, но превосходила аналогичный эффект лавандового масла. Карсил по эффективности не уступал гераноретинолу и эфирным маслам.

Улучшение белково-образующей функции печени и снижение активности печеночных ферментов в сыворотке крови леченных крыс указывает на то, что эфирные масла, защищая печеночные клетки от токсического действия гепатотоксина, улучшают окислительно-восстановительные процессы как в гепатоцитах, так и в целом организме.

Известно, что при токсическом поражении печени нарушается внутриворотальная и внутривороточная гемодинамика. В связи с этим нами было изучено влияние гераноретинола, гвоздичного и лаврового эфирных масел в сравнении с жирозиталом и карсилом на данный процесс. Исследование проводилось на 72 белых крысах с острым и подострым токсическим поражением печени CCl_4 .

Острая токсичность Хроническая токсичность
ЩФ моль/л.с ГГТ ммоль/л.с СС1₄ ЩФ моль/л.с ГГТ ммоль/л.с

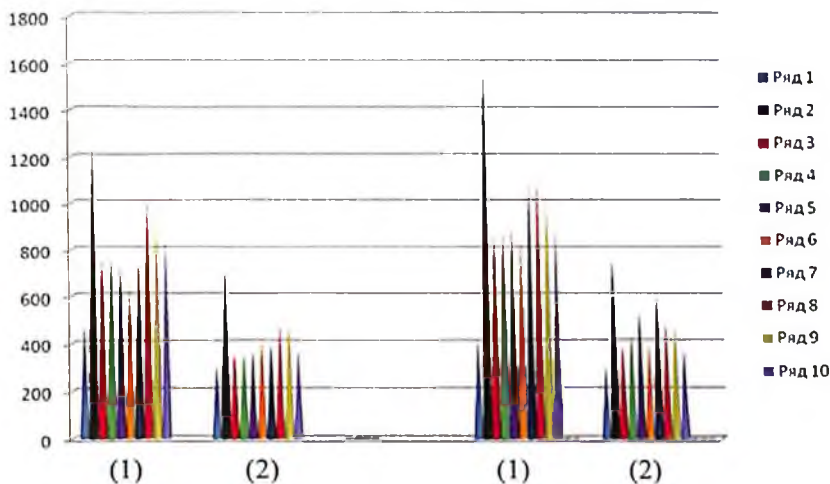


Рис. 8. Влияние гераноретинола и эфирных масел на активность ЩФ и ГГТ при подостром (1) и (2) хроническом токсическом гепатите: 1. интактные, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жирозитал, 9. олиметин, 10. карсил.

При острой интоксикации крыс незначительно повышалось внутрипеченочное и внутрипортальное давление. При месячной интоксикации внутрипортальное давление у крыс повысилось в среднем до $200,0 \pm 17,8$ мл водн. ст. против $71,0 \pm 2,5$ у интактных крыс. Внутрипеченочное давление в среднем повысилось до $140,0 \pm 1,5$ против $55,0 \pm 3,4$ мл. водн. ст. у интактных животных (рис. 9).

У леченных гераноретинолом, гвоздичным и лавровым маслами, а также жирозиталом в дозе $0,02$ г/кг массы наблюдалось достоверное ($P < 0,05$) снижение внутриаортального и внутрипеченочного давления по отношению к контролю. По эффективности наиболее выраженным было действие гераноретинола и карсила.

В/порт. Острый опыт В/печ. В/порт Подострый В/печ.

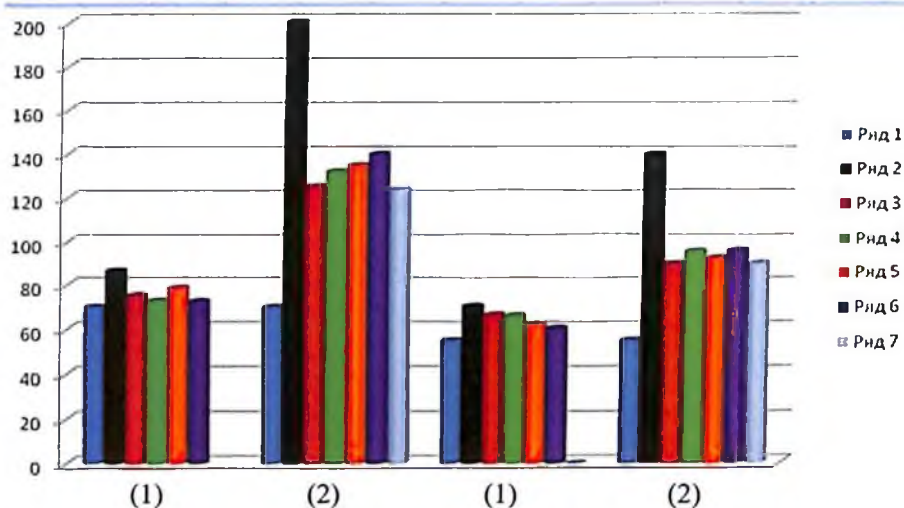


Рис. 9. Влияние геранретинола и эфирных масел на состояние внутрипеченочной (1) и внутрипортальной (2) гемодинамики с острым и подострым токсическим поражением печени СС1₄: 1. здоровые, 2. контрольные, 3. геранретинол, 4. гвоздичное масло, 5. лавровое масло, 6. жирозитал, 7. карсил.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии геранретинола и эфирных масел на состояние внутрипортальной и внутрипеченочной гемодинамики, что по всей вероятности связано с мембраностабилизирующим эффектом указанных препаратов. При этом геранретинол и эфирные масла по эффективности не уступают препаратам сравнения, а по ряду показателей даже превосходят их.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА ЛИПИДНЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ (ОБЩИЕ ЛИПИДЫ, ХОЛЕСТЕРИН, БИЛИРУБИН, ЛИПОПРОТЕИДЫ И ТРИГЛИЦЕРИДЫ)

Известно, что при токсическом поражении печени в результате воздействия метаболитов CCl_4 на клеточные мембраны гепатоцитов происходит нарушение липидного и жирового состава биослоя. На 228 белых крысах массой 185-240 г нами было изучено влияние гераноретинола и эфирных масел на содержание общего белка, холестерина, билирубина, фосфолипидов, в-липопротеидов и триглицеридов сыворотки крови при остром, подостром и хроническом поражении печени CCl_4 .

Было показано, что двукратное введение гепатотоксина в дозе 4 мл/кг массы вызвало выраженное повышение концентрации общих липидов сыворотки крови крыс на 45 и холестерина на 107%, уровень фосфолипидов снижался на 19% по сравнению с интактными животными. У леченных гераноретинолом животных концентрация общего липидов сыворотки крови снизилась на 42%, у получавших гвоздичное и фенхелевое масла – на 29 и 28%, лавровое и лавандовое масла – на 31 и 13% по сравнению с контрольной группой. У всех животных, леченных эфирными маслами, наблюдалось возрастание уровня холестерина на 38%. При повышении содержания фосфолипидов, и только в группе крыс, получавших лавандовое масло, уровень холестерина и фосфолипидов оставался близким к контрольной группе. Жирозитал, олиметин и карсил также оказали положительное влияние на содержание холестерина и фосфолипидов сыворотки крови, однако их действие было менее выраженным по сравнению с гераноретинолом и эфирными маслами.

Аналогичные изменения наблюдались при подостром поражении печени CCl_4 , где происходят заметные нарушения в обмене липидов сыворотки крови. Концентрация общих липидов сыворотки крови крыс контрольной группы по сравнению с интактными животными возрастала на 165, холестерина – на 174, билирубина – на 127, триглицеридов – на 256%, тогда как уровень фосфолипидов снижался на 46%.

В процессе месячного лечения крыс гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым, лавровым и лавандовым маслами уровень общих липидов, холестерина, билирубина, в-липопротеидов и триглицеридов достоверно снижался ($P < 0,001-0,05$), но содержание фосфолипидов повышалось. Однако необходимо отметить, что влияние лавандового масла было слабее по отношению к другим препаратам. Жирозитал, олиметин и карсил в испытуемых дозах на фоне дачи CCl_4 по действию на липидный обмен оказались слабее по сравнению с гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым маслами.

При хронической интоксикации наблюдалось более выраженное изменение обмена общих липидов и триглицеридов. Концентрация общих липидов сыворотки крови у крыс контрольной группы достигала $7,6 \pm 0,1$ против $2,7 \pm 0,1$ г/л у интактных крыс, холестерина – $2,36 \pm 0,02$ против $1,40 \pm 0,02$ ммоль/л, уровень триглицеридов увеличивался до $5,3 \pm 0,4$ против $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л в контроле; концентрация фосфолипидов снизилась до $1,3 \pm 0,1$ против $1,9 \pm 0,1$ г/л, а содержание билирубина повышалось до $0,36 \pm 0,06$ против $0,08 \pm 0,04$ мкмоль/л.

У животных, леченных в течение 3 мес (рис. 10) гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым эфирными маслами, содержание общих липидов по сравнению с контрольными крысами снизилось до 47,3, 34,2, 26,3 и 39,3% соответственно, холестерина – на 32,8, 42,0, 31,3 и 27,7% соответственно. Концентрация общего билирубина у крыс значительно снижалась под влиянием гераноретинола, карсила, гвоздичного, фенхелевого и лаврового масел. Несколько менее эффективным оказались лавандовое масло и жирозитал. Уровень фосфолипидов у крыс, получавших гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое и лавровое масло по отношению к животным контрольной группы достоверно ($P < 0,001-0,05$) повышался, а концентрация триглицеридов сыворотки крови указанных крыс снижалась, и только лавандовое эфирное масло оказалось менее эффективным. У животных, получавших в течение 3 мес жирозитал и карсил в дозе 0,02 г/кг массы, изменения показателей липидного обмена были аналогичны таковым в случае введения гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого и лаврового масел.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ, СИАЛОВЫХ КИСЛОТ И ГЛИКОГЕНА В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Известно, что при токсическом поражении печени CCl_4 нарушение обмена происходит прежде всего в паренхиме печени. С этой целью нами было изучено влияние гераноретинола и эфирных масел на показатели липидного обмена, содержание гликогена, сиаловых кислот в ткани печени при токсическом поражении печени CCl_4 .

Исследования проводились на 110 белых крысах обоего пола массой 190-230 г. Животные были распределены следующим образом: 1. интактные; 2. контрольные – животные, которым подкожно вводили 50%-ный масляный раствор CCl_4 в дозе 2 мл/кг массы через день в течение 1 мес; 3-10. животные, которым на фоне воздействия гепатотоксином внутрижелудочно вводили гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла, жирозитал, олиметин и карсил. Содержание общего холестерина и общих липидов определяли при помощи биолатеста типа Chemapol (Чехия) (рис. 10).

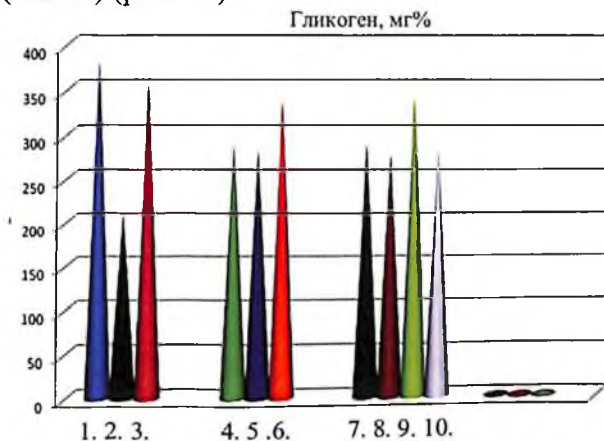


Рис. 10. Влияние гераноретинола и эфирных масел на уровень гликогена при подостром токсическом поражении печени CCl_4 : 1. здоровые, 2. контрольные, 3. CCl_4 , 4. гераноретинол, 5. гвоздичное масло, 6. фенхелевое масло, 7. лавровое масло, 8. лавандовое масло, 9. жирозитал, 10. олиметин, карсил.

Содержание гликогена в ткани печени определяли антроновым методом (М. Прохорова и соавт., 1985) и сиаловые кислоты по Aminoff (1959).

Установлено, что при подострой интоксикации CCl_4 содержание холестерина и общих липидов в гомогенате ткани печени возрастало в 2 раза, тогда как у животных, леченных гераноретинолом и эфирными маслами (кроме лавандового) их содержание была близко к уровню у интактных животных.

Концентрация гликогена в гомогенатах печени контрольных крыс в среднем равнялась $238,0 \pm 6,4$ против $381,0 \pm 11,0$ мг% у интактных.

У животных, леченных гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым, лавровым и лавандовым эфирными маслами, уровень гликогена по сравнению с контрольной группой животных увеличивается на 41,6, 21,3, 19,3, 38,4 и 24,4% соответственно. Повышение концентрации гликогена в печени свидетельствует о положительном влиянии гераноретинола и эфирных масел на углеводный обмен печени. Введение жирозитала, олиметина и карсила также вызвало повышение содержания гликогена в гомогенате ткани печени.

Сиаловые кислоты, нмоль/л

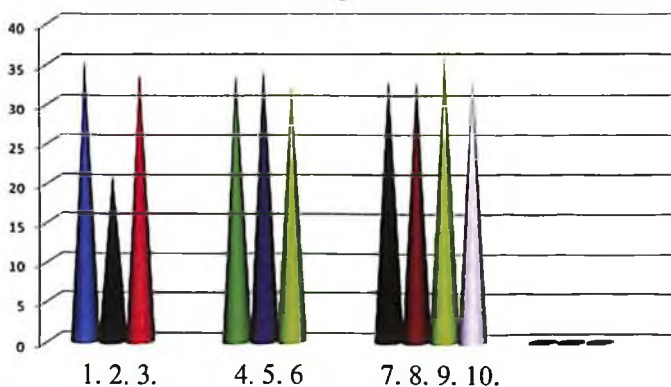


Рис. 11. Влияние гераноретинола и эфирных масел на уровень сиаловых кислот при подостром токсическом поражении печени CCl_4 : 1. здоровые, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жирозитал, 9. олиметин, 10. карсил.

Наиболее выраженный эффект был присущ олиметину. Концентрация сиаловых кислот при подостром токсическом поражении печени CCl_4 у крыс контрольной серии уменьшалась до $21,1 \pm 1,16$ против $36,0 \pm 4,3$ нмоль/л гомогената ткани печени у интактных крыс. У леченных гераноретинолом и эфирными маслами животных уровень сиаловых кислот по сравнению с контрольными крысами достоверно повышался ($P < 0,01-0,05$) (рис. 11).

Анализ полученных данных показал, что исследуемые вещества оказывают благоприятное влияние на обменные процессы в ткани печени при ее токсическом поражении CCl_4 . При этом гераноретинол и эфирные масла, кроме лавандового, не уступают по эффективности препаратам сравнения, а по ряду тестов и превосходят их.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Известно, что в патогенезе токсического поражения печени CCl_4 значительная роль отводится перекисному окислению липидов (ПОЛ). Избыточная концентрация продуктов ПОЛ может служить причиной некроза гепатоцитов и нарушения физико-химических свойств клеточных мембран (А.Ф. Блюгер и соавт., 1981; Е.М. Крепс, 1981; К.Г. Алматов и соавт., 1986; З.К. Зиямутдинова, 1991). Исходя из этого, с целью уточнения механизма гепатозащитного и противовоспалительного действия гераноретинола и эфирных масел нами были изучены антиоксидантные свойства испытуемых веществ при подостром токсическом поражении печени CCl_4 .

Согласно полученным результатам, подострое отравление крыс гепатотоксином сопровождается выраженной активацией процессов свободнорадикального окисления, накоплением продуктов ПОЛ, гидроперекисей липидов (ГПЛ) и малонового диальдегида (МДА). Уровень вышеуказанных продуктов ПОЛ в сыворотке крови контрольной группы составил $2,18 \pm 0,61$; $3,37 \pm 0,4$ против $1,20 \pm 0,04$ и $1,93 \pm 0,16$ нмоль/мг белка у интактных крыс соответственно. Уровень указанных продуктов ПОЛ в гомогенатах ткани печени крыс контрольной группы по сравнению с интактными повышался на 139 и 144% соответственно (рис. 12).

У леченных гераноретинолом и эфирными маслами крыс наблюдался выраженный антиоксидантный эффект, свидетельством которого явилось улучшение биохимических показателей опытных крыс по сравнению с контрольными. У животных, леченных гераноретинолом и эфирными маслами, отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение содержания ГПЛ и МДА как в сыворотке крови, так и в гомогенатах ткани печени крыс.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что изучаемые вещества ингибируют активность реакций свободнорадикального окисления, о чем свидетельствует снижение концентрации малонового диальдегида у леченных гераноретинолом, гвоздичным и лавровыми маслами в среднем на 42, фенхелевым – на 35 и лавандовым – на 22% в сыворотке крови и паренхиме печени. У леченных гераноретинолом, фенхелевым, лавровым и лавандовым маслами животных наблюдается достоверное снижение ($P < 0,001$)

МДА (гомогенат печени) ГПЛ СС1₄, МДА (сыворотка крови) ГПЛ

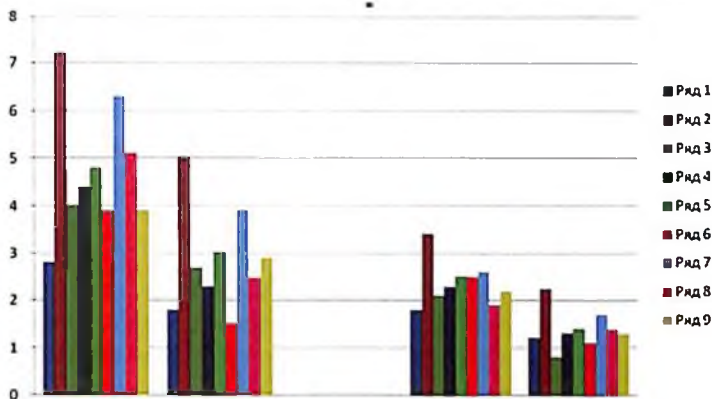


Рис. 12. Влияние гераноретинола и эфирных масел на активность ПОЛ при подостром токсическом поражении печени СС1₄: 1. здоровые, 2. контрольные, 3. гераноретинол, 4. гвоздичное масло, 5. фенхелевое масло, 6. лавровое масло, 7. лавандовое масло, 8. жироцитал, 9. олиметин, 10. карсил.

активности ГПЛ как в сыворотке крови, так и в паренхиме печени. У животных, получавших жирозитал и карсил в указанных дозах в течение 1 мес, наблюдались идентичные изменения показателей ПОЛ, что указывает на сходство механизма действия испытуемых веществ.

Согласно полученным результатам, подострое поражение крыс СС1₄ сопровождается активизацией процессов свободнорадикального окисления, накоплением гидроперекисей липидов и малонового диальдегида, что обусловлено агрессивным воздействием метаболитов яда, в частности, радикала -СС1₃, который образуется при биотрансформации СС1₄ в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. У леченных гераноретинолом и эфирными маслами крыс наблюдается достоверное снижение активности ГПЛ и МДА в гомогенатах ткани печени, что стимулирует исследователей к дальнейшему изучению гераноретинола и эфирных масел как препаратов, годных для лечения и профилактики токсического и медикаментозного поражения печени и лечения воспалительных заболеваний, в основе которых лежит инициация свободнорадикального окисления.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ СС1₄

Анализ результатов измерения средней массы тела и массового коэффициента печени крыс показал достоверное увеличение данных показателей на 37,6 и 79,6% соответственно при острой и на 33,6 и 92,0% – при подострой интоксикации. У крыс, леченных гераноретинолом, гвоздичным, фенхелевым и лавровым маслами, наблюдалось статистически достоверное уменьшение их величины как при острой, так и подострой интоксикации гепатотоксином ($p < 0,05-0,001$).

У крыс, получавших лавандовое масло, снижение массового коэффициента отмечалось только при остром поражении печени, а у крыс, получавших жирозитал, олиметин и карсил, показатели были аналогичны изменениям в других опытных группах.

При хронической интоксикации крыс показатели средней массы и массового коэффициента печени у леченных крыс очень мало отличались от контроля. Наибольшим эффектом отличились гераноретинол, жирозитал и карсил.

Нами была изучена морфологическая картина печени при острой, подострой и хронической интоксикации СС1₄. Печень крыс, забитых декапитацией, фиксировали 10% нейтральным формалином, затем заливали в парафин. Окрашивали гематоксилин-эозином.

Установлено, что при остром отравлении СС1₄ (4 мл/кг 2 раза в течение 3 дней) в печени крыс развивается различной степени белковая и жировая дистрофия гепатоцитов с довольно крупными очагами некроза в центрлобулярной зоне. В очагах некроза наблюдалась гистолимфоцитарная инфильтрация с наличием небольшого количества полинуклеарных лейкоцитов. Портальные тракты умеренно расширены, отечны, с незначительной гистолимфоцитарной инфильтрацией. Таким образом, при остром отравлении СС1₄ в печени развивается типичная картина острого токсического гепатита.

При лечении гераноретинолом в дозе 0,02 г/кг ежедневно в течение 5 дней на фоне СС1₄ установлено значительное предот-

вращение дистрофических и некробиотических изменений в печени. Дольковое и балочное строение органа сохранено. Наблюдался умеренно выраженный полиморфизм гепатоцитов. Наряду с крупными гепатоцитами, содержащими гипохромные ядра, встречались мелкие печеночные клетки. В отдельных полях зрения в цитоплазме печеночных клеток обнаруживалась умеренная гидропическая и очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Лишь в отдельных срезах органа встречались мелкие очаги центрлобулярного некроза. Портальные тракты обычные, с умеренной гистолимфоцитарной инфильтрацией.

Таким образом, гераноретинол оказал достаточно выраженный превентивный терапевтический эффект при остром токсическом гепатите.

У животных, получавших гвоздичное эфирное масло по вышеуказанной схеме на фоне отравления CCl_4 , также наблюдалось значительное улучшение морфологической картины острого токсического гепатита. Дольковое и балочное строение органа остается сохраненным. В паренхиме печени в большом числе разбросаны единичные группы гепатоцитов в состоянии крупнокапельного ожирения. Местами встречались гепатоциты с картиной гидропической дистрофии. В отдельных срезах печени обнаруживались мелкие очаги некроза, инфильтрированные лейкоцитами. Портальные тракты умеренно расширены за счет мононуклеарной инфильтрации.

Таким образом, гвоздичное эфирное масло по своим гепато-защитным свойствам не уступает гераноретинолу, однако полностью не предупреждает развитие дистрофических и некробиотических изменений в печени.

Под влиянием фенхелевого эфирного масла полностью предотвращалось развитие некробиотических изменений и жировой дистрофии в гепатоцитах. В то же время в цитоплазме большинства печеночных клеток наблюдалась достаточно выраженная гидропическая и балочная дистрофия. Центральные вены расширены и полнокровны, полнокровие наблюдалось в ветвях портальной вены. Таким образом, при остром токсическом поражении печени фенхелевое эфирное масло предотвращало развитие некроза и жировой дистрофии гепатоцитов.

При введении лаврового эфирного масла по вышеуказанной схеме наблюдалось значительное предотвращение белковой и жировой дистрофии гепатоцитов. В то же время в портальных трактах по ходу синусоидов наблюдалась выраженная лейкоцитарная инфильтрация, в отдельных полях зрения наблюдались отдельные очаги некроза, инфильтрированные полинуклеарными лейкоцитами. Таким образом, несмотря на то, что лавровое масло ослабляло выраженность дистрофических изменений, оно не оказало особого влияния на интенсивность и течение воспалительного процесса.

У крыс, леченных лавандовым эфирным маслом, выявлены достаточно выраженные некротические изменения по всей паренхиме печени. В очагах некроза клеточная инфильтрация представлена лейкоцитами и лимфоцитами. Вокруг очагов некроза наблюдалась достаточно выраженная регенерация гепатоцитов. В то же время, несмотря на обширное некротическое поражение, отсутствовали явления белковой и жировой дистрофии. В портальных трактах отек и неравномерная гистолимфоцитарная инфильтрация. Таким образом, при остром токсическом гепатите лавандовое масло, хотя и предотвращало развитие белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, оно не оказало выраженного влияния на развитие некротических и воспалительных изменений в паренхиме печени.

В то же время у крыс, леченных карсиллом, в паренхиме печени выявлены достаточно крупные очаги некроза, инфильтрированные гистолифоцитарными элементами. Наряду с этим отмечалась выраженная гидропическая и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. В портальных трактах имелись очаги кровоизлияния и полнокровия сосудов, а также небольшая гистолимфоцитарная инфильтрация.

При подостром токсическом поражении печени CCl_4 отмечались нарушения балочного строения, очаговая дисконкомплексация балок в связи с очаговым некрозом гепатоцитов. Наблюдались очаги некроза разных размеров и давности: от мелких до крупноочаговых, от свежих, в которых видны клеточные детриты и скопления эритроцитов, до более давних, где наряду с пролиферирующими звездчатыми эндотелиоцитами и единичными моноклеарами отмечалось разрастание соединительной ткани. Очаги некроза чаще расположены в центральных интермедиарных зонах. По ходу пор-

тальных трактов отмечалась умеренная лимфогистоцитарная инфильтрация. В сохранившихся гепатоцитах отчетливо была видна картина жировой дистрофии. Иногда встречались тельца Каунссульмена.

При подостром токсическом гепатите гераноретинол, введенный в дозе 0,02 г/кг массы ежедневно в течение 1 мес, полностью предотвращал образование некротических изменений и жировой дистрофии в гепатоцитах, лишь в отдельных полях зрения встречались группы печеночных клеток с явлениями гидропической дистрофии. Портальные тракты обычные, без признаков инфильтрации и склероза, сосуды резко расширены и полнокровны.

При подостром отравлении у крыс, леченных гвоздичным эфирным маслом, в ткани печени отсутствовали признаки некроза и жировой дистрофии, однако сохранялась выраженная гидропическая дистрофия печеночных клеток. Портальные тракты обычные, без признаков воспалительной инфильтрации и склероза. Сосуды полнокровны.

Лечение фенхелевым маслом при подостром токсическом гепатите приводило к значительному улучшению морфологической картины печени. Прежде всего в ткани печени отсутствовали некротические изменения и явления жировой дистрофии. Однако в центрлобулярных зонах сохранялась умеренно выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов. Портальные тракты обычные, без каких-либо признаков воспалительных и склеротических изменений.

В гистологических срезах печени крыс, леченных лавровым маслом, отмечено значительное уменьшение гидропической и жировой дистрофии. Лавровое масло предотвращало выраженные некротические и воспалительные изменения в печени.

При подостром токсическом поражении печени у леченных лавандовым маслом наблюдалось заметное снижение некротических изменений в гепатоцитах, лишь в отдельных полях зрения встречались очаги некроза, в то же время явления белковой и жировой дистрофии гепатоцитов отсутствовали. Портальные тракты обычные, без признаков инфильтрации и склероза.

У животных с подострым токсическим поражением печени, леченных жирозиталом, имела место выраженная жировая и белко-

вая дистрофия гепатоцитов. Портальные тракты обычные, наблюдалось полнокровие воротной вены.

У крыс, получавших олимистин на фоне токсического гепатита, наблюдалось полное предотвращение жировой и белковой дистрофии гепатоцитов. В паренхиме печени видна выраженная регенерация печеночных клеток. Наряду с полиплоидными гепатоцитами встречалось много двуядерных клеток. Портальные тракты обычные, без признаков фиброза и воспалительной инфильтрации.

У крыс с подострым гепатитом, леченных карсиллом, в паренхиме печени наблюдалось очаговое мелкокапельное ожирение гепатоцитов, достаточно выраженная регенерация гепатоцитов и полнокровие сосудов.

При хронической интоксикации CCl_4 у крыс, леченных гераноретинолом, в ткани печени отсутствовали признаки жировой и белковой дистрофии гепатоцитов, в центролобулярных зонах обнаруживалась активная регенерация печеночных клеток. Портальные тракты обычные, клеточные инфильтраты и фиброз отсутствовали.

При 3-месячном эксперименте у крыс, леченных гвоздичным эфирным маслом, в ткани печени практически отсутствовали некротические изменения. В паренхиме печени наблюдалась достаточно выраженная регенерация печеночных клеток. Лишь в отдельных полях зрения встречались группы печеночных клеток с явлениями гидropической дистрофии. Портальные тракты обычные, наблюдалось полнокровие сосудов и воротной вены.

У крыс, леченных фенхелевым маслом на фоне интоксикации CCl_4 в течение 3 мес, морфологическое состояние печени значительно отличалось от острого и подострого токсического гепатита. Дольковое и балочное строение печени было сохранено. Гепатоциты без особого полиморфизма, цитоплазма их ярко эозинофильная, ядра крупные и с достаточным содержанием хроматина. Лишь в отдельных полях зрения, особенно в центролобулярных зонах, обнаруживались очаги кровоизлияния и мелкокапельная жировая дистрофия. Таким образом, фенхелевое эфирное масло при 3-месячном лечении полностью предотвращало развитие некроза и белковой дистрофии гепатоцитов.

В патоморфологических срезах печени крыс, леченных лавровым маслом в течение 3 мес на фоне CCl_4 , кроме умеренного мелкокапельного ожирения гепатоцитов и полнокровия сосудов, других изменений не наблюдалось. Таким образом, введение лаврового масла оказало защитное действие на паренхиму печени и предотвращало дистрофические, склеротические изменения в ткани печени.

При 3-месячном токсическом гепатите у крыс, леченных карсилом, в паренхиме печени отсутствовали признаки некроза и жировой дистрофии гепатоцитов, однако в цитоплазме большинства печеночных клеток наблюдались явления гидропической дистрофии. Портальные тракты обычные, без явления склероза. Наблюдалось выраженное полнокровие кровеносных сосудов.

Результаты морфологических исследований печени крыс, леченных гераноретинолом и эфирными маслами в дозе 0,02 г/кг массы на фоне острого, подострого и хронического токсического гепатита, свидетельствуют о том, что испытуемые вещества оказывали выраженный гепатозащитный эффект, почти полностью предотвращали некротическое изменение и жировую дистрофию гепатоцитов, хотя в паренхиме печени крыс нередко прослеживались явления гидропической дистрофии гепатоцитов и мелкокапельная жировая дистрофия.

Анализ полученных результатов показал, что по эффективности испытуемые эфирные масла превосходят жирозитал и не уступают известному препарату карсилу, который широко применяется для лечения хронического гепатита и цирроза печени.

СПАЗМОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

В связи с тем, что заболевания гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта сопровождаются повышением тонуса жёлчного пузыря, жёлчевыводящих протоков и гладкой мускулатуры желудка и двенадцатиперстной кишки, нами было изучено спазмолитическое действие гераноретинила и эфирных масел на жёлчные протоки.

Спазмолитическое действие гераноретинила и эфирных масел изучено на 90 белых крысах массой 200-220 г и на 42 морских свинках массой 330-400 г. Спазмолитический эффект гераноретинила и эфирных масел оценивали по способности испытуемых веществ снимать спастический эффект ацетилхолина (1:250000) и BaCl_2 (1:10000) на жёлчный проток. Активность препаратов сравнивали со спазмолитическим действием папаверина хлористоводородного, введенного в идентичном с исследуемыми веществами разведении 1:100000 (кроме фенхелевого масла, которое использовали в разведении 1:200000).

Животные были распределены на 13 групп по 6 крыс в каждой. Исследования проводились в 3 этапа по 4 группы (с обязательным наличием контроля). Для выяснения спазмолитического эффекта исследуемых веществ здоровым крысам через канюлю в нижний отдел жёлчного протока (на глубину 1/3 части его длины) вводился теплый раствор Тирроде в объеме 0,05 мл; контрольным по той же схеме вводили 0,05 мл раствора ацетилхолина, приготовленного на растворе Тирроде.

Опытным крысам по той же схеме вводили раствор Тирроде, содержащего в своем составе ацетилхолин или BaCl_2 , и один из исследуемых препаратов.

Спастическое действие ацетилхолина и BaCl_2 , а также проявление спазмолитического эффекта гераноретинила и эфирных масел после интрадуктального введения оценивалось по скорости выделения первой порции жёлчи через наружный конец введенной в жёлчный проток канюли.

Как видно из данных рис. 14, после интрадуктального введения раствора Тирроде интактным крысам первая порция жёлчи в

наружной части канюли в среднем появляется через $2,00 \pm 0,05$ мин. Интрадуктальное введение $0,05$ мл раствора ацетилхолина животным контрольной группы вызывало резкий спазм протока, который продолжался в среднем $23,5 \pm 0,92$ мин.

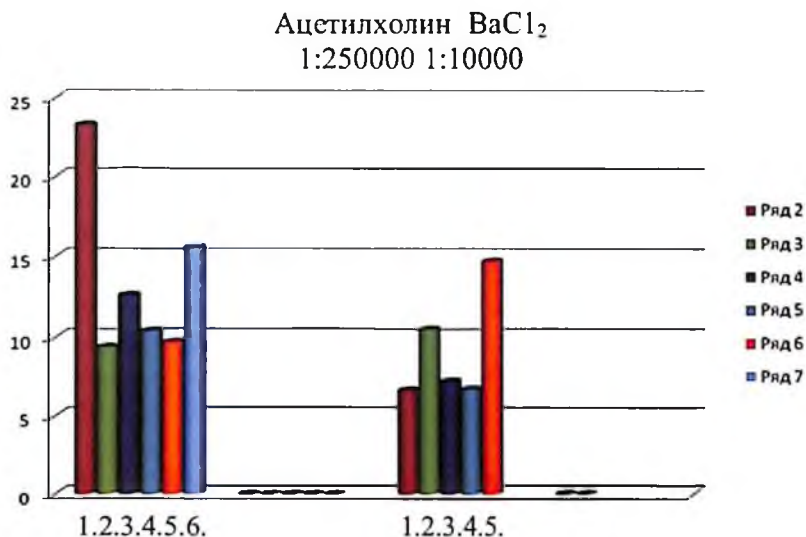


Рис. 13. Спазмолитические свойства гераноретинала и эфирных масел: 1. раствор Тирроде, 2. ацетилхолин, 3. Ацетилхолин + гераноретинол, 4. Ацетилхолин + гвоздичное масло, 5. Ацетилхолин + фенхелевое масло, 6. Ацетилхолин + лавровое масло, 7. Ацетилхолин + лавандовое масло.

Гераноретинол, введенный интрадуктально вместе с ацетилхолином животным опытных групп, статистически достоверно снижал спастическое действие ацетилхолина. После совместного введения ацетилхолина с эфирными маслами первая порция жёлчи в наружном конце канюли выделялась быстрее, чем у контрольных крыс.

BaCl_2 , введенный в просвет нижнего отдела жёлчного протока крыс контрольной группы, удлинял время выделения первой порции жёлчи до $18,50 \pm 1,40$, т.е. более чем в 9 раз по сравнению с показателями интактных животных.

Интрадуктальное введение гераноретинала и эфирных масел

совместно с BaCl_2 вызвало выраженное предупреждение спастического эффекта, о чем свидетельствовало ускорение в 2 раза и более выделения первой порции жёлчи.

Учитывая, что спазмолитический эффект гераноретинола и лаврового масла в эксперименте на крысах был наиболее выражен, нами был проверен спазмолитический эффект указанных препаратов также на морских свинках. О спазмолитическом действии гераноретинола на морских свинках судили по характеру влияния препарата на скорость оттока перфузата (раствора Тирроде) из фистулированного жёлчного пузыря через канюлированный жёлчный проток на фоне действия ацетилхолина или BaCl_2 . Все животные были поделены на 11 групп по 6 морских свинок в каждой; Интактным свинкам (через фистулу жёлчного пузыря перфузировали теплый раствор Тирроде со скоростью 0,2 мл/мин), контрольным — через фистулу перфузировали раствор BaCl_2 , приготовленный на теплом растворе Тирроде. Опытным животным перфузировали раствор Тирроде, содержащий BaCl_2 и изучаемые вещества. Для сравнения использовали раствор папаверина.

Спазмолитический эффект препарата оценивали по количеству оттекающего перфузата. При перфузии жёлчного пузыря интактных морских свинок теплым раствором Тирроде объем оттекающего через канюлированный жёлчный проток перфузата составлял $0,66 \pm 0,11$ мл/мин. При перфузировании раствором BaCl_2 количество оттекающего перфузата уменьшалось на 70%, тогда как добавление гераноретинола, лаврового и фенхелевого масел в перфузат уменьшало количество оттекаемого перфузата лишь на 20% по сравнению с интактными животными. Папаверин полностью устранил бариевый спазм, и количество оттекающего перфузата было таким же, как у интактных морских свинок.

Перфузия раствора ацетилхолина через жёлчный пузырь почти в 6 раз уменьшала объем оттекающего перфузата по сравнению с интактными животными.

Гераноретинол, лавровое и фенхелевое масла при перфузии совместно с ацетилхолином уменьшали ацетилхолиновый спазм на 50,1, 49,1 и 47,5% соответственно и увеличивали объем оттекающего перфузата, который приближался к величинам, соответствующим эффективности папаверина.

Таким образом, эксперименты, проведенные на морских свинках с фистулированным жёлчным пузырем, убедительно подтвердили наличие хорошо выраженного спазмолитического эффекта у гераноретинола и эфирных масел.

Резюмируя результаты исследований, можно отметить следующее. Установлено, что гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла проявляют жёлчегонное, гепатозащитное и спазмолитическое действие. Наряду с этим под их влиянием нормализуется химический состав жёлчи и устраняется ее литогенность.

Эфирные масла относятся к средствам, стимулирующим печеночное жёлчеобразование, под их влиянием повышается выделение жёлчи в двенадцатиперстную кишку путем снижения тонуса жёлчных протоков и усиления сократительной способности жёлчного пузыря, т.е. обладают холеритическим, холецистокинетическим и спазмолитическим действием.

Установлено, что гераноретинол и эфирные масла (гвоздичное, фенхелевое, лавровое в дозе 0,02 г/кг массы) при остром, подостром и хроническом поражении печени оказывают умеренный гепатозащитный эффект, проявляющийся в улучшении жёлчевыделительной, холатообразующей, антитоксической и экскреторной функций печени. Одновременно в процессе развития подострого токсического поражения печени CCl_4 испытываемые вещества предотвращают выраженную потерю гликогена и сиаловых кислот. Известно, что при токсическом поражении печени гепатотропным ядом истощаются запасы гликогена. Снижение запасов гликогена отрицательно влияет на антитоксическую функцию печени (А.Н Венгеровский, А.С. Саратиков, 1988).

Улучшение липидного состава и уменьшение активности ферментов АЛАТ и АСАТ в сыворотке крови леченных крыс свидетельствует о том, что испытываемые вещества, защищая печеночные клетки от токсического действия гепатотоксина, улучшают обменные процессы в печеночных клетках.

Важным подтверждением гепатозащитных свойств гераноретинола и эфирных масел являются результаты патоморфологических исследований: при подострой и хронической интоксикации крыс CCl_4 испытываемые вещества значительно предотвращали воз-

никновение некроза и жировой дистрофии печеночных клеток.

Одним из важных звеньев в гепатозащитном действии изучаемых веществ является их способность ингибировать процессы ПОЛ, тормозить образование свободных радикалов в гепатоцитах и связанное с этим нарушение проницаемости клеточных мембран. Проксидантный эффект многих гепатотропных ядов в значительной степени определяет патогенез их повреждающего действия на печень, поэтому в качестве гепатопротекторов широко применяют антиоксиданты.

В связи с тем, что гераноретинол и эфирные масла снижают спазм жёлчного пузыря и жёлчевыводящего протока, обусловленный перфузией ацетилхолина и BaCl_2 , можно полагать, что эти вещества способны оказывать выраженное спазмолитическое действие.

Следовательно, гераноретинол и эфирные масла могут найти широкое применение в клинической практике в качестве средств при лечении больных с токсическим поражением печени различного генеза, при холецистите, холангите, дискенизии жёлчных путей, холестазах, стеатозе и других нарушениях функций печени.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Вопросу этиологии и патогенеза, а также методов лечения воспалительного процесса посвящены работы многочисленных зарубежных авторов (А.М. Чернух и соавт., 1979; Г.Я. Шварц, 1980; А.С. Саратиков и соавт., 1983; В.А. Насонова и соавт., 1985; Ф. Тринус, 1987; Г.Н. Степаник и соавт., 1987; Д.И. Маянский, 1991; А.М. Сампиев и соавт., 1994).

Тем не менее, изучение этой проблемы актуально и на сегодняшний день. Это связано прежде всего с тем, что в патогенезе многих заболеваний воспаление занимает ведущее место (А.М. Чернух и соавт., 1979; Г.Я. Шварц, 1980; А.С. Саратиков и соавт., 1983; В.А. Насонова и соавт., 1985; Ф. Тринус, 1987; Г.Н. Степанюк и соавт., 1987; Я.А. Сигидин и соавт., 1988; М.М. Азимов и соавт., 1988; С.М. Могилевич и соавт., 1989; И.А. Зупанец и соавт., 1991; А.И. Бондаренко и соавт., 1991; А.М. Сампиев и соавт., 1994).

Многочисленными работами доказано, что в развитии воспалительного процесса особое место отводится медиаторам воспаления (гистамину, серотонину, кининам и т.д.), а также вазоактивным пептидам, протеолитическим ферментам и особенно гиалуронидазе (А.Ф. Лешинский и соавт., 1976; А.Н. Росин, 1977; С.Е. Могилевич и соавт., 1989; S. Stenson, 1992; В.К. Даукмас, 1993; В.В. Юнков и соавт., 1993; В. Braude et al., 1993). Под воздействием вышеуказанных медиаторов происходит дестабилизация гистогематических барьеров, в результате чего повышается проницаемость стенок капилляров (Г.Я. Шварц, 1980; Г.Я. Шварц и соавт., 1982; З.А. Бусирин и соавт., 1987; J.J. Mongold et al., 1993). Кроме того, установлено, что под воздействием повреждающего фактора происходит дегрануляция тучных клеток, приводящая к высвобождению гистамина и серотонина, которые расширяют кровеносные капилляры и тем самым увеличивают их проницаемость.

Как известно, в патогенезе воспаления существенную роль играют нарушения обмена биоэнергетических процессов. В результате воспаления и нарушения структуры клеточной мембраны происходит снижение ресинтеза АТФ, уменьшение содержания органического фосфора, а также нарушение дыхательной функции митохондрий. Вследствие этого резко возрастает интенсивность реакций анаэробного гликолиза.

Энергия дыхания и гликолиза утилизируется путем ресинтеза АТФ, расщепление которой является недостаточным источником энергии для биоэнергетических процессов. Согласно литературным данным, при формалиновом отеке происходит снижение содержания неорганического фосфора и значительно ограничивается АТФ-азная активность митохондрий.

Известно, что любая воспалительная реакция начинается с повреждения, поэтому важно знать точные критерии тканевого клеточного повреждения. По мнению Х.М. Насырова (1987), действие любого повреждающего агента реализуется на уровне биологических мембран. В настоящее время наиболее изучен свободно-радикальный механизм повреждения мембран. В организме свободные радикалы образуются главным образом при неферментативном перекисном окисления липидов. При воспалении ускоряются процессы ПОЛ. Установлена определенная зависимость между характером течения воспалительного процесса и интенсивностью хемилюминисценции сыворотки крови. В острой, начальной фазе воспаления интенсивность ПОЛ резко возрастает, а по мере угасания воспалительного процесса происходит угнетение хемилюминисценции. Было доказано значение ПОЛ в нарушении функции биологических мембран, в том числе мембран лизосом, где локализованы протеолитические ферменты, играющие важную роль в патогенезе воспаления.

Таким образом, воспалительный процесс состоит из весьма сложных, но тесно взаимосвязанных компонентов, каждый из которых играет определенную роль в патогенезе данного процесса. Установлено, что розанол и геранол (розовое и гераниевое эфирные масла) обладают противовоспалительными свойствами. В связи с этим нами была поставлена задача изучить влияние гераноретинола и эфирных масел в отношении экссудативной и пролиферативной фазы воспалительного процесса.

О влиянии испытуемых веществ на экссудативную фазу воспалительного процесса судили по характеру его действия на проницаемость кожных и брюшных капилляров, а также по тому, как уменьшался гистаминовый, серотониновый и формалиновый отек лапок у лабораторных животных. Эффективность гераноретинола и эфирных масел в отношении пролиферативной фазы воспалительного процесса оценивали по выраженности его лечебного эффекта на поздних стадиях формалинового артрита.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА ПОВЫШЕННУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ КОЖИ И БРЮШИНЫ

Влияние гераноретинола и эфирных масел на проницаемость капилляров кожи и при экспериментальном асците было изучено на 54 белых мышах массой 18-22 г и 64 половозрелых белых крысах массой 200-210 г. Влияние испытуемых препаратов на реактивность кожных капилляров изучали по методике Менкин (1940), модифицированной Ю.Н. Нуралиевым и Г.Л. Медником (1970). Экспериментальные животные были распределены на следующие группы: 1. контрольные; 2, 3. белые мыши, получавшие гераноретинол в дозе 0,01 и 0,02 г/кг массы внутрижелудочно за 40 мин. до внутрибрюшинной инъекции индикатора проницаемости капилляров синьки Эванса; 4-10. животные, получавшие по вышеуказанной схеме гвоздичное, фенхелевое, лавровое эфирные масла и жирозитал соответственно.

Сущность метода заключается в следующем. Животным за 40 мин до внутрибрюшинной инъекции формалина (4 мл 0,5%-ного раствора) внутрижелудочно вводили гераноретинол, эфирные масла и препараты сравнения из расчета 0,02 г/кг. Через 4 ч от начала введения формалина животных забивали путем декапитации, измеряли объем накопленной асцитической жидкости, полученной из брюшной полости подопытных и контрольных крыс, по нему судили о характере действия изучаемых препаратов на проницаемость брюшных капилляров. Животным контрольной группы вводили растительное масло в соответствующем объеме.

Установлено, что у мышей контрольной группы время окрашивания кожи лапки после нанесения ксилотола наступало в среднем через $150,7 \pm 1,9$ с (рис. 14).

Предварительное внутрижелудочное введение гераноретинола и эфирных масел достоверно уменьшало проницаемость кожных капилляров ($P < 0,001$). Время окрашивания кожи лапки у крыс, получавших гераноретинол, увеличивалось почти в 2 раза, а у крыс, получавших гвоздичное, лавровое, фенхелевое и лавандовое эфирные масла – в 1,6-1,7 раза.

Скорость окрашивания кожи лапок в с

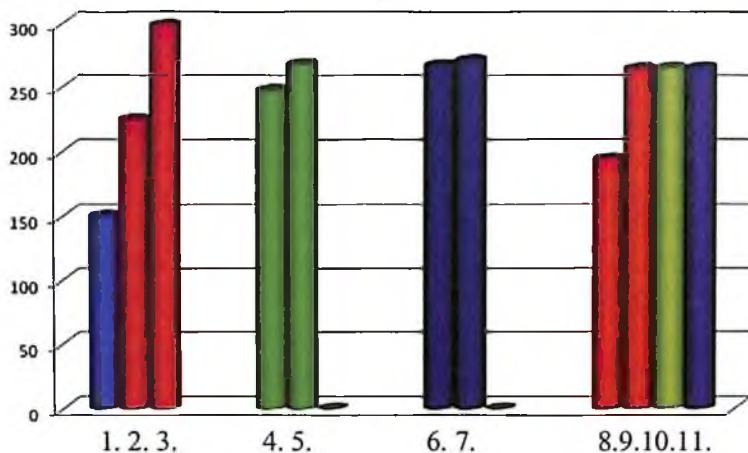


Рис. 14. Влияние гераноретинала и эфирных масел на проницаемость кожных капилляров белых мышей (n=8): 1. контрольные, 2. гераноретинал (0,02 и 0,04 г/кг), 3. гвоздичное масло (0,02 и 0,04 г/кг), 4. лавровое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 5. лавандовое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 6. фенхелевое масло (0,04 г/кг), 7. жирозитал (0,04 г/кг).

Объем асцитической жидкости в мл – формалин 2,5%

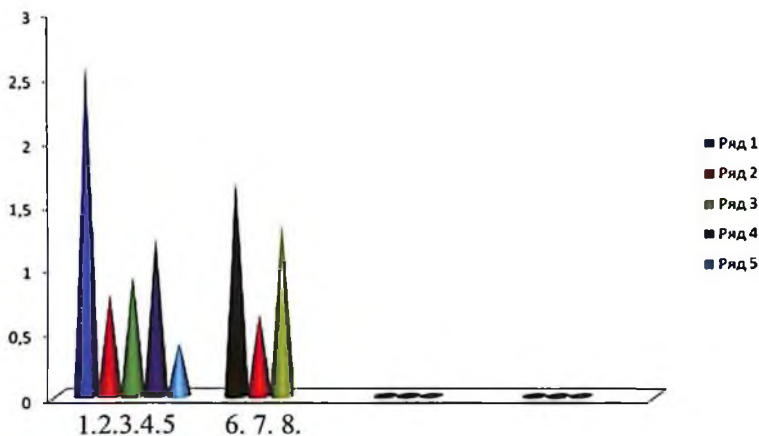


Рис. 15. Влияние гераноретинала и эфирных масел (0,02 г/кг) на проницаемость брюшных капилляров белых мышей (n=8): 1. контрольные, 2. гераноретинал, 3. гвоздичное масло, 4. фенхелевое масло, 5. лавровое масло, 6. лавандовое, 7. бутадион, 8. жирозитал.

При экспериментальном перитоните у крыс количество накопленной за 4 ч асцитической жидкости было равно $2,64 \pm 0,13$ мл. Гераноретинол и эфирные масла достоверно уменьшали ($P < 0,05-0,001$) объем асцитической жидкости. Наиболее слабый эффект оказало лавандовое масло, однако в сравнении с контролем оно все же было достаточно эффективным ($P < 0,001$).

Показатели бутадиена, введенного по вышеуказанной схеме в дозе $0,02$ г/кг, были аналогичны показателям лаврового масла (рис. 15).

Полученные результаты свидетельствуют об уменьшении проницаемости капилляров и о наличии выраженного ангиопротективного действия гераноретинола. Очевидно, с этим свойством связана эффективность гераноретинола и эфирных масел в экссудативной фазе воспалительного процесса.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА ДИНАМИКУ И ТЕЧЕНИЕ АРТРИТОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВВЕДЕНИЕМ СЕРОТОНИНА И ГИСТАМИНА

Влияние гераноретинола и эфирных масел на течение серотонинового и гистаминового артритов изучено на 128 половозрелых белых крысах массой 180-200 г. Все крысы были разделены на 16 групп. Серотониновый и гистаминовый артрит у белых крыс вызывали инъекцией под апоневроз голеностопного сустава 0,1 и 0,05 мл 0,1%-ного раствора соответствующих медиаторов воспаления. О величине воспалительного отека судили по увеличению объема стопы по отношению к исходному в процентах. Объем стопы определяли онкометрическим методом через 40 мин, 1,5, 3 и 4 ч после введения флагогенных агентов.

Как показано на рис. 16, испытуемые вещества оказывают выраженное тормозящее влияние на течение серотонинового и гистаминового артрита. Наблюдение за динамикой обратного развития воспаления показало, что через 3 после введения гистамина объем воспаленного голеностопного сустава у крыс, леченных гераноретинолом, гвоздичным, лавровым и фенхелевым маслами, был меньше в среднем на 41-51% ($P < 0,001$). По сравнению с животными контрольной группы и только у животных, получавших лавандовое масло, – на 13%.

При серотониновом отеке введение гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого и лаврового эфирных масел значительно уменьшало объем воспаленной лапки ($P < 0,001$). Было установлено, что при серотониновом артрите лавровое, гвоздичное эфирные масла и гераноретинол по противовоспалительному эффекту значительно превосходили фенхелевое и лавандовое масла.

Во все сроки исследования противовоспалительное действие бутадииона и индометацина было более выраженным по сравнению с таковым гераноретинола и эфирных масел (рис. 17), тогда как эффект жирозитала оказался слабее гераноретинола и лаврового масла. Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного ангиопротективного действия гераноретинола и эфирных масел, проявляющегося в уменьшении проницаемости стенок периферических сосудов.

Показатели прироста объема лапок через 0,5 ч 1,5 ч 3 ч 4 ч

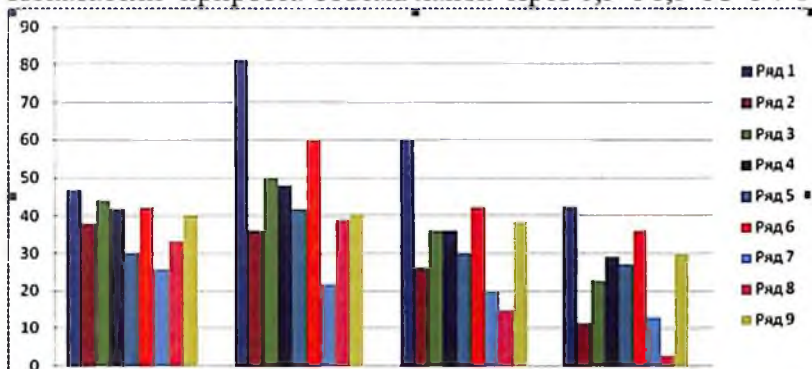


Рис 16. Влияние гераноретинола и эфирных масел (0,02 г/кг массы) на гистаминовый артрит (0,01% – 0,1 мл под апоневроз голеностопного сустава) у белых крыс (n=8): 1. контрольные, 2. гераноретинол, 3. гвоздичное масло, 4. фенхелевое масло, 5. лавровое масло, 6. лавандовое масло, 7. бугаднен, 8. индометацин, 9. жирозитал.

Показатели прироста объема лапок через 0,5 ч 1,5 ч 3 ч 4 ч

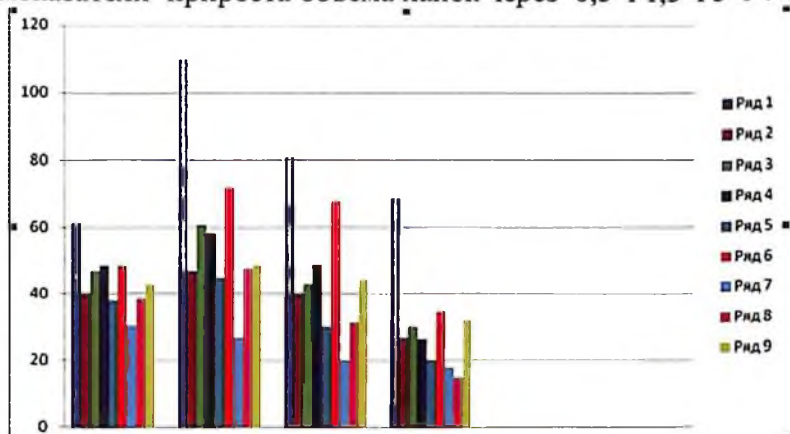


Рис 17. Влияние гераноретинола и эфирных масел (0,02 г/кг массы) на серотониновый артрит (0,05% – 0,1 мл под апоневроз голеностопного сустава) у белых крыс (n=8): 1. контрольные, 2. гераноретинол, 3. гвоздичное масло, 4. фенхелевое масло, 5. лавровое масло, 6. лавандовое масло, 7. бугаднен, 8. индометацин, 9. жирозитал.

ВЛИЯНИЕ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА АРТРИТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ВВЕДЕНИЕМ ФОРМАЛИНА

Влияние гераноретинола и эфирных масел на течение формалинового артрита изучено на 60 белых крысах массой тела 200-220 г. Животные были распределены на 9 групп: 1. контрольные животные, которым вводили под апоневроз голеностопного сустава 0,01 мл 2,5%-ного раствора формалина; 2-6. животные, которым за 40 мин до введения формалина под апоневроз голеностопного сустава внутривенно вводили гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла в дозе 0,02 г/кг массы тела; 7-9 – крысы, получавшие жирозитал, бутадиион и индометацин по вышеуказанной схеме.

Всем подопытным животным так же, как и животным контрольной группы вводили под апоневроз голеностопного сустава формалин. В первый день изучаемые вещества вводили в желудок двукратно за 40 мин до и через 8 ч после инъекции формалина и затем ежедневно однократно в течение 5 сут.

Подапоневрозное введение 2,5%-ного раствора формалина вызывало более значительную воспалительную реакцию по сравнению с инъекцией гистамина и серотонина. Показано, что гераноретинол, эфирные масла, жирозитал, бутадиион и индометацин значительно уменьшают отек воспаленных лапок крыс, обусловленный инъекцией формалина. Среди эфирных масел наиболее эффективными оказались лавровое масло и гераноретинол. Менее эффективным и нестабильным действием обладали лавандовое эфирное масло и жирозитал. Несколько заметным противовоспалительным действием по сравнению с эфирными маслами и жирозиталом обладали бутадиион и индометацин.

Следовательно, гераноретинол и эфирные масла обладают выраженным противовоспалительным действием, хотя по эффективности они несколько уступают бутадииону и индометацину. Однако низкая токсичность и отсутствие побочного явления у эфирных масел делает применение их более перспективным при лечении различных воспалительных процессов по сравнению с бутадиионом и индометацином.

Подводя итоги проведенных исследований, следует отметить

следующее. Гераноретинол и эфирные масла снижают проницаемость кожных капилляров мышей при внутривнутрибрюшинном введении синьки Эванса, поскольку время окрашивания лапок значительно удлинялось по сравнению с животными контрольной группы. Наиболее эффективным по данному тесту был гераноретинол, тогда как все исследуемые эфирные масла и жирозиталь по эффективности были практически равны. Гераноретинол и эфирные масла уменьшают проницаемость капилляров брюшины, обусловленную введением формалина. По эффективности их можно расположить следующим образом: лавровое масло – бутадиион – гераноретинол – гвоздичное масло – фенхелевое масло – жирозитал – лавандовое масло.

При артритах, обусловленных введением под апоневроз лапок крыс формалина, наиболее выраженное противоотечное действие оказали бутадиион, индометацин и лавровое масло, ближе по эффективности к ним примыкали гераноретинол и гвоздичное эфирное масло. Касаясь влияния бутадииона, индометацина, жирозитала, гераноретинола и эфирных масел на течение воспалительных процессов, обусловленных введением гистамина и серотонина, следует отметить, что наиболее выраженным противовоспалительным действием обладали бутадиион, индометацин, лавровое масло и гераноретинол, тогда как эффект других эфирных масел был сравним с таковым жирозитала.

Таким образом, гераноретинол и эфирные масла оказывают выраженное противовоспалительное действие. При этом эффективность лаврового масла и гераноретинола была близка к эффектам известных противовоспалительных средств – бутадииона и индометацина, а другие эфирные масла не уступали по эффективности препарату сравнения жирозиталу.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЗВРЕДНОСТИ ГЕРАНОРЕТИНОЛА И ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Влияние гераноретинола и эфирных масел на сердечно-сосудистую и дыхательную систему

Действие гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого, лаврового и лавандового эфирных масел на сердечно-сосудистую и дыхательную системы было изучено в экспериментах на 72 белых крысах и 6 кроликах.

Гераноретинол и эфирные масла в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы, разведенные на твине-80, при внутривенном введении интактным животным кратковременно понижали уровень кровяного давления. Гипотензивный эффект возникал с первой минуты введения препаратов и продолжался в течение 16-18 мин.

Гераноретинол и эфирные масла, введенные внутривенно на фоне действия адреналина (0,05 мг/кг массы), ослабляли прессорный эффект последнего у белых крыс и кроликов. Введение исследуемых веществ внутривенно в дозе 0,04 и 0,05 г/кг несколько учащало ритм дыхания. При повышении дозы гераноретинола и эфирных масел до 0,1 и 0,15 г/кг массы у крыс наблюдалось резкое угнетение дыхания, а у отдельных животных нарушение дыхания по типу Чейн-Стокса. Повышение дозы препаратов до 0,2 и 0,25 г/кг массы приводило к гибели 100% животных.

На 30 крысах массой 200-250 г изучали влияние гераноретинола и эфирных масел (в дозах 0,04, 0,06 и 0,07 г/кг массы) на биоэлектрическую активность миокарда. Полученные результаты свидетельствуют о том, что препараты в указанных дозах, введенные внутривенно, не оказывают отрицательного влияния на сердечно-сосудистую систему.

Таблица 6

Влияние эфирных масел на уровень артериального давления при внутривенном введении белым крысам (n=6-8), $M \pm m$

Группа животных	Время после введения адреналина испытуемых веществ					
	Исходные	1-3 мин	4-7 мин	8-10 мин	12-15 мин	20-32 мин
Интактные	90,0±2,1	101,0±2,1	90,0±2,1	90,0±2,6	90,0±2,4	90,0±2,1
Адреналин, 0,05 мг/кг в/в	93,0±3,6	175,0±4,2 P<0,001	150,0±3,1 P<0,05	142,0±2,6 P<0,01	125,0±1,4	95,0±2,4
Гераноретинол, 0,02 г/кг	95,0±4,1	85,0±2,4	65,0±2,1	78,0±2,2	90,0±1,6	96,0±1,5
Фенхелевое масло, 0,04 г/кг	98,0±2,5	80,0±1,6 P<0,001	68,6±1,7 P<0,001	75,1±2,7 P<0,05	90,0±1,4	100,0±4,6
Адреналин, 0,05 мг + фенхелевое масло, 0,04 г/кг	98,0±2,5	172,0±6,6 P<0,001	151,4±3,6 P<0,05	136,0±5,7 P<0,05	110,0±3,6	101,4±4,2
Лавандовое масло, 0,04 г/кг	97,0±2,0	90,0±3,0 P<0,001	73,0±2,3 P<0,001	79,0±3,0 P<0,05	94,0±1,8	98,0±3,1
Адреналин, 0,05 мг/кг + лавандовое масло, 0,04 г/кг	96,0±2,3	173,0±3,7 P<0,001	160,0±3,1 P<0,001	139,0±2,1 P<0,05	114,0±2,4	104,0±2,9
Лавровое масло, 0,04 г/кг	95,0±2,3	85,0±3,7 P<0,001	70,0±3,1 P<0,001	76,0±2,1 P<0,05	110,0±2,4	100,0±2,9
Адреналин, 0,05 мг/кг + лавандовое масло, 0,04 г/кг	95,0±2,3	170,0±3,7 P<0,001	152,0±3,1 P<0,001	130,0±2,1 P<0,05	110,0±2,4	100,0±2,9

Влияние гераноретинола и эфирных масел на свертывающую систему крови крыс

В исследованиях, проведенных на 90 белых беспородных крысах массой 200-210 г, методом тромбозластографии изучали влияние различных доз гераноретинола и эфирных масел (гвоздичного, фенхелевого и лаврового) на свертывающую систему крови. Результаты исследования представлены в табл. 7.

Таблица 7

Влияние различных доз гераноретинола и эфирных масла на свертываемость крови у интактных крыс (n=6-8), $M \pm m$

Группа животных, доза	Показатели свертываемости крови		
	P	КА	МА
Интактные	3,08±0,01	2,20±0,10	5,21±0,11
Гераноретинол, 0,02 г/кг через 1 ч	2,88±0,20	2,60±0,025	5,16±0,20
Гераноретинол, 0,02 г/кг через 3 ч	2,50±0,20	2,00±0,13	4,00±0,10
Гераноретинол, 0,02 г/кг через 6 ч	2,50±0,01	3,00±0,30	4,50±0,15
Гераноретинол, 0,04 г/кг через 1 ч	1,50±0,10 P<0,001	2,05±0,01	5,02±0,23
Гераноретинол, 0,02 г/кг через 3 ч	1,47±0,01 P<0,001	2,50±0,10	4,25±0,23 P<0,05
Гераноретинол, 0,02 г/кг через 6 ч	2,80±0,10	2,99±0,01	5,60±0,10
Гвоздичное масло, 0,02 г/кг через 1 ч	2,65±0,04	2,14±0,01	4,58±0,60
Гвоздичное масло, 0,02 г/кг через 3 ч	3,31±0,21	3,20±0,28	4,58±0,29
Гвоздичное масло, 0,04 г/кг через 6 ч	2,08±0,31	2,46±0,16	5,00±0,06
Фенхелевое масло, 0,04 г/кг через 1 ч	1,91±0,14 P<0,001	2,10±0,14	5,60±0,36
Фенхелевое масло, 0,04 г/кг через 6 ч	2,91±0,04	2,20±0,14	5,40±0,75
Лавровое масло, 0,04 г/кг через 1 ч	1,71±0,24 P<0,001	3,60±0,31	4,80±0,40
Лавровое масло, 0,04 г/кг через 6 ч	2,71±0,26	2,30±0,13	5,40±0,60

Животные были распределены на 7 групп. Видно, что гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое и лавровое масла, введенные в дозе 0,02 г/кг массы, не вызывали каких-либо заметных изменений со стороны свертывающей системы крови (табл. 7).

Гераноретинол, фенхелевое и лавровое масла, введенные в дозе 0,04 г/кг массы через 1 ч, а гераноретинол через 3 ч, вызывали незначительное, хотя и статистически достоверное ($P<0,001$) укорочение времени реакции свертывания крови. Однако гиперкоагулирующий эффект исследуемых веществ оказался непродолжительным и к 6 ч исследования восстановился до исходного уровня.

Влияние гераноретинола и эфирных масел эфирного масла на диурез крыс

Влияние различных доз гераноретинола и эфирных масел на процесс мочевого выделения изучено на 60 беспородных крысах массой 180-200 г по методике Саргина (1938). Животные были распределены на следующие группы: 1. контрольные, 2 и 3. животные, которым за 40 мин до водной нагрузки вводили гераноретинол внутрь в дозе 0,02-0,05 г/кг массы, 4 и 5. животные, которым за 40 мин до водной нагрузки вводили гвоздичное масло в дозах 0,02 и 0,05 г/кг массы, 6-8. животные, которым по вышеуказанной схеме вводили внутрь фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла в дозе 0,05 г/кг массы.

Согласно полученным результатам, у контрольных крыс после водной нагрузки в течение 1 ч выделялось в среднем до 24,5%, а через 6 ч – 71,4% введенного объема воды. У крыс, получавших гераноретинол и гвоздичное масло в дозах 0,02 г/кг массы, заметного влияния на диурез не было, а у животных, получавших гераноретинол и эфирные масла в дозе 0,05 г/кг массы, заметно повышался диурез в течение 1 и 2 ч исследования. Однако достоверное увеличение объема исследуемой мочи ($p < 0,05$) наблюдалось через 1 и 3 ч у животных, получавших гераноретинол, и через 1 и 6 ч у крыс, получавших гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла.

Общий объем мочи за 6 ч у крыс, получавших гераноретинол в дозе 0,05 г/кг, увеличился до 104,5, гвоздичное масло – до 86,4, фенхелевое масло – до 80,0, лавровое масло – до 83,7 и лавандовое масло – до 82,0%.

Реакция мочи у контрольных и подопытных животных во всех случаях оставалась без изменений и колебалась в пределах рН 6,0-5,5. При микроскопическом исследовании мочи контрольных и подопытных крыс заметных изменений не обнаружено.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемые вещества лишь в больших дозах обладают незначительным диуретическим эффектом.

Влияние эфирных масел на секреторную функцию желудка

Исследование было проведено на 100 беспородных белых крысах массой 170-190 г, которые были разделены на следующие группы: 1. интактные, 2. контрольные, которым после перевязки пилорической части желудка вводили гистамин в дозе 2,5 мг/кг массы подкожно, 3-8. животные, которые за 1 ч до перевязки пилорической части желудка вводили гераноретинол, гвоздичное, фенхелевое, лавровое и лавандовое эфирные масла в дозах 0,02 и 0,04 г/кг, после перевязки пилоруса – гистамин в дозе 2,5 мг/кг, 9 и 10. животные, которым по вышеуказанной схеме вводили циметидин и жироцитал в дозе 0,04 г/кг и гистамин в дозе 2,5 мг/кг подкожно.

Влияние эфирных масел на секреторную функцию желудка и стрессорные язвы изучали по модифицированной методике Щя (М.Э. Каминка и соавт., 1983). При изучении влияния исследуемых веществ на секреторную функцию желудка определяли количество желудочного сока, общую, связанную и свободную НС1, а также рН желудочного сока.

Подкожное введение гистамина в дозе 2,5 мг/кг массы тела животного повышало количество желудочного сока и его кислотный состав. Общее количество желудочного сока после стимуляции гистамином увеличивалось по сравнению с контролем на 224% ($P < 0,001$). Общая кислотность при этом возрастала на 208, связанная – на 312, свободная НС1 – на 246%.

Предварительное внутрижелудочное введение испытуемых веществ неодинаково влияло на гистаминовую желудочную гиперсекрецию. Гераноретинол в дозе 0,04 г/кг массы достоверно уменьшал количество желудочного сока и понижал повышенную под действием гистамина общую, связанную и свободную кислотность желудочного сока. У крыс, получавших гвоздичное, фенхелевое и лавандовое эфирные масла в дозе 0,04 г/кг массы, объем желудочного сока на фоне гистаминовой гиперсекреции в сравнении с показателями контрольной группы животных уменьшался соответственно на 34,6, 46,5 и 30,8%. Однако по отношению к интактным крысам данный показатель у крыс, получавших гвоздичное и лавандовое масла, был на 60 и 72% выше, чем у животных, получавших фенхелевое эфирное масло. В тех же условиях испы-

туемые вещества достоверно снижали концентрацию общей, связанной и свободной НС1 ($P < 0,001-0,05$). Лавровое масло в отличие от других масел, введенное на фоне гистаминовой гиперсекреции, резко повышало количество желудочного сока. У подопытных крыс оно равнялось $4,4 \pm 0,1$ мл против $2,6 \pm 0,1$ мл у контрольных крыс.

Предварительное внутрижелудочное введение по вышеуказанной схеме циметидина в дозе $0,04$ г/кг массы оказывает более выраженное гипацидное действие, гиперсекреторное и антигистаминовое действие по сравнению с другими испытуемыми веществами. Жирозитал в тех же условиях эксперимента в дозе $0,04$ г/кг массы тела животного уступает по эффективности гераноретинолу. Следовательно, гераноретинол более выражено уменьшает секрецию и кислотность желудочного сока, обусловленную введением гистамина, по сравнению с другими эфирными маслами и жирозиталом, исключая циметидин

Защитное действие эфирных масел при гистаминострессорных деструкциях слизистой оболочки желудка у белых крыс

Перевязка пилорической части желудка в сочетании с инъекцией гистамина ($2,5$ мг/кг массы подкожно) вызывает тяжелые деструктивные изменения в слизистой оболочке желудка у всех подопытных животных. Наблюдался параллелизм между степенью повышения объема желудочного сока, его кислотности и количеством деструктивных изменений в стенке желудка (язвы, эрозии, геморагии).

Предварительное внутрижелудочное введение гераноретинола и эфирных масел в дозе $0,04$ г/кг массы до перевязки пилорической части желудка и инъекции гистамина предупреждает возникновение деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка у животных, получавших гераноретинол, на $45,0$, гвоздичного масла – на $35,4$, фенхелевого масла – на $41,9$, лаврового масла – на $33,4$, лавандового – на $34,4$, жирозитала – на 40% и циметидина – на 50% .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди исследуемых нами веществ гераноретинол близок по эффективно-

сти к циметидину и превосходит эффективность жирозитала. Фенхелевое эфирное масло, снижая гистаминовую желудочную гиперсекрецию и гистаминоиндуцированную повышенную кислотность желудочного сока, способствует предупреждению ulcerогенного эффекта гистамина.

Многочисленными работами (Г.И. Дорофеева, 1980; А.Л. Гребнев и соавт., 1983; М. Каминка и соавт., 1985) доказано, что механизм лечебного эффекта циметидина и фенкарола связан со способностью препаратов угнетать H_2 -рецепторы слизистой оболочки желудка.

Учитывая, что гераноретинол и эфирные масла подавляют гиперсекреторное, гиперацидное и ulcerогенное действие гистамина, можно полагать, что всем этим веществам присуще в известной мере антигистаминовое свойство, детальное изучение которого не входило в задачу данного исследования.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемые эфирные масла по всей вероятности обладают умеренным H_2 -гистаминоблокаторными свойствами и могут быть использованы как дополнительные средства при лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Влияние эфирных масел на тонус кишечника

Характер действия гераноретинола и эфирных масел на тонус изолированного кишечника изучали на 200 отрезках подвздошной кишки крыс и кроликов. Ацетилхолин в разведении 1:200000 вызывал спастическое сокращение тонкого кишечника. После добавления в ванночку ацетилхолина в указанном разведении высота амплитуды сокращения кишечника составляла $164,0 \pm 4,4$ мм.

Добавление раствора гераноретинола и гвоздичного масла в разведениях 1:100000 и 1:200000, а также фенхелевого, лаврового и лавандового эфирных масел в разведении 1:100000 на фоне ацетилхолинового спазма достоверно уменьшало амплитуду и продолжительность спазма кишки ($P < 0,001-0,05$).

$CaCl_2$ в разведении 1:10000 вызывал выраженный спазмогенный эффект изолированных отрезков тонкого кишечника белых крыс. Амплитуда сокращения составила в среднем $96,0 \pm 1,2$ мм, спастический эффект в среднем продолжался $247,0 \pm 4,85$ с. Добав-

ление в ванночку раствора гвоздичного, фенхелевого и лаврового масел на фоне действия BaCl_2 быстро устранило спастический эффект последнего. Продолжительность BaCl_2 -спазма под действием эфирных масел сокращалась более чем в 2 раза ($P < 0,001$).

Антиспастический эффект гераноретинола также изучался на изолированных отрезках тонкого кишечника кроликов. Гераноретинол добавляли в ванночку на высоте максимального сокращения кишки под влиянием BaCl_2 , ацетилхолина или серотонина (табл. 8).

Таблица 8

Влияние гераноретинола и эфирных масел на сокращение отрезка кишки крысы, обусловленное введением BaCl_2 и ацетилхолина ($n=8-10$), $M \pm m$

Серия опытов, разведение препаратов	Исх. тонус кишки	Амплитуда сокращений, мм	Продолжительность спазма, с
Ацетилхолин, 1:200000	1,50±0,31	164,4±4,4	279,0±3,4
Ацетилхолин, 1:200000 + гераноретинол, 1:100000	1,41±0,21	100,0±3,4 $P < 0,05$	99,0±4,4 $P < 0,001$
Гераноретинол, 1:100000 + ацетилхолин, 1:200000	0,66±0,40	50,0±2,4 $P < 0,001$	29,0±0,9 $P < 0,001$
Ацетилхолин, 1:200000 + гвоздичное масло, 1:100000	1,30±0,30	102,0±3,2 $P < 0,001$	101,0±5,1 $P < 0,001$
Ацетилхолин, 1:200.000 + гвоздичное масло, 1:200000	0,70±0,01	76,6±4,1 $P < 0,001$	100,0±4,4 $P < 0,001$
Ацетилхолин, 1:20000 + фенхелевое масло, 1:100000	1,10±0,11	82,6±3,8 $P < 0,001$	49,0±2,6 $P < 0,001$
Ацетилхолин, 1:200.000 + лавровое масло, 1:100 000	1,10±0,01	76,6±2,1 $P < 0,001$	70,7±6,6 $P < 0,001$
Ацетилхолин, 1:200000 + лавандовое масло, 1:100000	1,20±0,56	111,6±6,7 $P < 0,05$	119,2±7,8 $P < 0,05$
BaCl_2 , 1:10000	1,10±0,94	95,0±1,2	247,0±4,8
BaCl_2 , 1:10.000 + гераноретинол, 1:100000.	0,95±0,20	45,0±1,4 $P < 0,001$	49,0±1,2 $P < 0,001$
BaCl_2 , 1:10000 + гвоздичное масло, 1:100000	1,20±0,05	49,5±0,7 $P < 0,001$	58,4±2,1 $P < 0,001$
BaCl_2 , 1:10000 + фенхелевое масло, 1:100000.	0,91±0,01	69,5±2,6 $P < 0,001$	50,1±1,8 $P < 0,001$
BaCl_2 , 1:10000 + лавровое масло, 1:100000	1,00±0,04	66,0±3,6 $P < 0,001$	30,0±2,4 $P < 0,001$
BaCl_2 , 1:10000 + лавандовое масло, 1:100000	1,10±0,32	75,6±2,4 $P < 0,05$	54,2±4,7 $P < 0,05$

Гераноретинол в разведении 1:100 000, введенный на высоте действия BaCl_2 , ацетилхолина и серотонина укорачивает продолжительность спазмогенного эффекта последних в 2-3 раза.

Таким образом, полученные результаты убедительно доказывают наличие хорошо выраженных спазмолитических свойств у испытуемых веществ.

Изучение хронической токсичности гераноретинола и эфирных масел

Исследование безвредности эфирных масел в условиях хронического (3-5 мес) эксперимента было проведено на 36 белых крысах обоего пола с первоначальной массой 160-175 г. с применением перорального способа введения. Эфирные масла вводили крысам внутривентрикулярно 1 раз/сут. Прирост массы тела, гематологические показатели, состояние антитоксической и экскреторной функций определяли до начала введения испытуемых веществ (исходные данные), через 1, 3 и 5 мес в процессе ежедневного внутривентрикулярного введения эфирных масел. По завершении хронического эксперимента животные забивались методом декапитации, внутренние органы контрольных и подопытных животных брали для макро- и микроскопического исследования.

Показано, что внутривентрикулярное введение гераноретинола и эфирных масел в течение 3-5 мес не вызывало летального исхода у контрольных и опытных животных. Наблюдения за экспериментальными животными за этот период показали, что гераноретинол и эфирные масла в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы существенно не влияют на общее состояние белых крыс (табл.12). Животные, получавшие испытуемые вещества в течение 3-5 мес, по внешнему виду не отличались от контрольных, они имели гладкий шерстный покров, сохраняли обычную двигательную активность, охотно поедали корм. Однако в отличие от контрольной группы у животных, получавших эфирные масла в начале 2 мес, появился мягкий стул. В последующем на протяжении всего срока хронического эксперимента у них отсутствовал характерный плотный гранулообразной формы стул.

У крыс, получавших гераноретинол и эфирные масла в дозе 0,02 и 0,04 г/кг массы, прирост массы в среднем составлял соответственно 24,0 и 37,5% против 35,0% у контрольных крыс. На 3 и 5 мес исследования показатели привеса у опытных крыс были идентичны контролю.

Таблица 9

Влияние различных доз гераноретинола и эфирных масел на картину периферической крови при хроническом эксперименте (n=6-8)

Группа животных, доза	Показатели форменных элементов крови			
	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Гемоглобин, г/л	СОЭ, мм/ч
Контрольные	7,6±0,8	5,4±0,7	90,0±3,1	1,4±0,1
Гераноретинол, 0,02 г/кг	7,7±0,9	5,9±1,0	91,0±6,5	1,8±0,2
Гераноретинол, 0,04 г/кг	7,3±0,8	5,4±1,1	89,0±3,7	2,0±0,1
Гвоздичное масло, 0,02 г/кг	7,1±0,7	6,4±0,3	91,5±3,9	1,4±0,1
Гвоздичное масло, 0,04 г/кг	7,4±0,6	6,4±0,1	88,0±4,1	1,6±0,3
Фенхелевое масло, 0,02 г/кг	7,6±0,8	6,0±0,7	96,0±3,1	1,2±0,4
Фенхелевое масло, 0,04 г/кг	7,8±0,6	5,6±0,6	94,4±5,6	1,3±0,1
Лавровое масло, 0,02 г/кг	6,2±0,4	5,7±0,4	84,8±3,4	2,0±0,3
Лавровое масло, 0,04 г/кг	7,7±0,2	5,3±0,6	90,3±4,4	1,3±0,1
Лавандовое масло, 0,02 г/кг	7,2±0,6	5,4±0,5	86,6±6,6	1,7±0,4
Лавандовое масло, 0,04 г/кг	7,0±0,7	5,5±0,4	89,6±4,4	1,9±0,1

Влияние гераноретинола и эфирных масел в отношении антитоксической и экскреторной функций печени в условиях подострого и хронического эксперимента оценивалось по продолжительности барбамилового сна (барбамил вводили в дозе 50 мг/кг массы внутрибрюшинно).

Продолжительность барбамилового сна в мин.

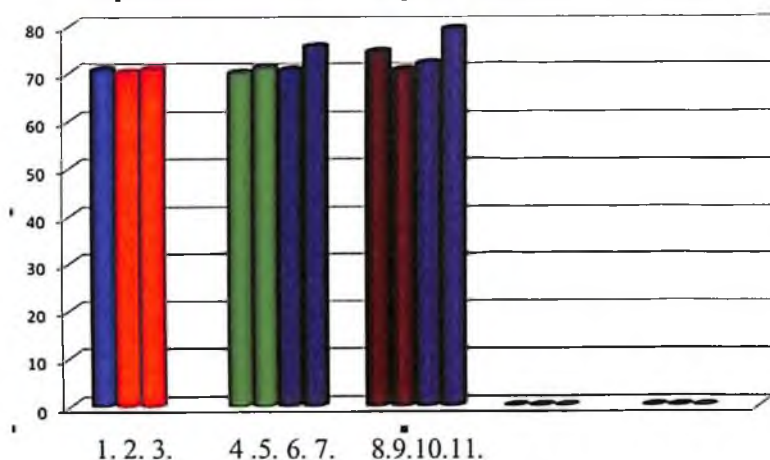


Рис. 18. Влияние гераноретинала и эфирных масел на антитоксическую функцию печени при 5-месячном хроническом эксперименте (1. – интактные, 2 и 3. – гераноретинал (0,02 и 0,04 г/кг), 4 и 5. – гвоздичное масло (0,02 и 0,04 г/кг), 6 и 7. – фенхелевое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 8 и 9. – лавровое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 10 и 11. – лавандовое масло (0,02 и 0,04 г/кг).

У крыс, получавших в течение 3-5 мес эфирные масла, продолжительность барбамилового сна не отличалась от таковой у животных контрольной группы. Анализ результатов бромсульфалсиновой пробы у белых крыс, которым в течение 5 мес внутрижелудочно вводили эфирные масла в вышеуказанных дозах, свидетельствует об отсутствии отрицательного их влияния на экскреторную функцию печени (рис. 18).

Длительное введение эфирных масел в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы показало, что испытуемые вещества не проявляют гепатотоксического эффекта. У животных, получавших гераноретинал и эфирные масла в дозах 0,02-0,04 г/кг массы в течение хронического эксперимента, среднее число эритроцитов, лейкоцитов и концентрация гемоглобина практически были идентичными таковым у животных контрольной группы.

Бромсульфаленовая проба через 10 мин 30 мин

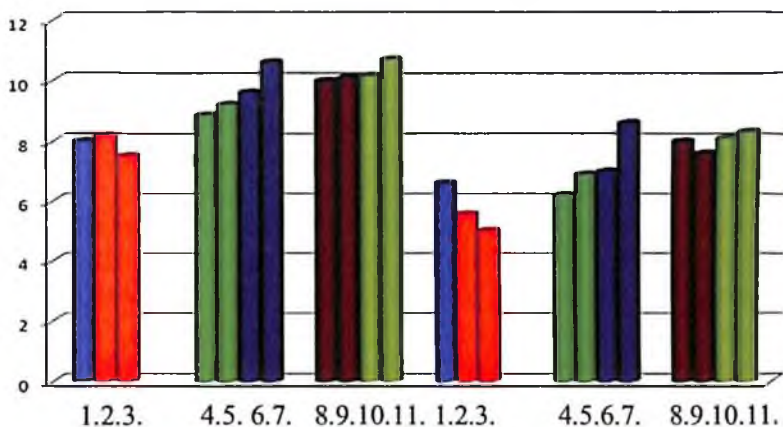


Рис. 19. Влияние гераноретинала и эфирных масел на экскреторную функцию печени при 5-месячном хроническом эксперименте (1. интактные, 2 и 3. гераноретинол (0,02 и 0,04 г/кг), 4 и 5. гвоздичное масло (0,02 и 0,04 г/кг), 6 и 7. фенхеловое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 8 и 9. лавровое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 10 и 11. лавандовое масло (0,02 и 0,04 г/кг).

Гераноретинол и эфирные масла в условиях хронического эксперимента не вызывали изменения показателя К, отражающего начало образования сгустка фибрина (начало III фазы свертывания крови). Не удалось также выявить отчетливого влияния испытуемых веществ на показатель Ма, отражающий максимум вязкости крови (рис. 19).

Введение испытуемых веществ в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы в течение 3-5 мес вызывало выраженных отклонений со стороны содержания общего белка и белковых фракций сыворотки крови. Концентрация β_1 - и β_2 -глобулинов у животных, получавших эфирные масла, во всех случаях имела незначительную тенденцию к повышению, что более выражено она отмечалась у крыс, получавших гераноретинол и эфирные масла в течение 5 мес в дозе 0,04 г/кг массы. Значительное изменение под влиянием испытуемых веществ наблюдалось в обмене γ -глобулиновой фракции сыворотки крови. Длительное введение эфирных масел в дозе 0,04 г/кг массы вызывало достоверное ($P < 0,05$) повышение суммарной концен-

трации глобулиновых фракций. Надо отметить, что у крыс, получавших гвоздичное и фенхелевое эфирные масла, данный показатель не отличался от контрольной серии. При этом альбуминоглобулиновый коэффициент во всех случаях колебался в пределах исходного значения.

Концентрация холестерина, фосфолипидов и общих липидов в сыворотке крови после 5-месячного введения эфирных масел несколько колебалась в зависимости от серии опытов.

Определение активности ферментов переаминирования АлАТ и АсАТ, а также ЩФ и ГГТ имеет важное диагностическое значение для выявления ранних признаков паренхиматозного поражения печени и широко применяется как в экспериментальной, так и в клинической медицине при диагностике острых, подострых и хронических воспалительных заболеваний, а также при выявлении токсических поражений печени. Исходя из этого, с целью выяснения возможного гепатопротекторного эффекта испытуемых веществ при длительном введении внутрь определяли активность вышеуказанных ферментов в сыворотке крови контрольных и опытных животных.

В результате 5-месячного введения эфирных масел не наблюдалось достоверного снижения активности АсАТ у крыс, получавших гераноретинол, гвоздичное и лавандовое эфирные масла в дозе 0,04 г/кг массы; активность же АлАТ незначительно снижалась под влиянием гераноретинола и лавандового эфирного масла в вышеуказанной дозе. Под влиянием гвоздичного масла (0,04 г/кг массы) наблюдалось также снижение уровня ЩФ до $458,0 \pm 13,0$ против $502,6 \pm 16,6$ нмоль/л.с у интактных животных. В остальных группах прослеживается статистически недостоверное повышение данного показателя. Уровень ГГТ под влиянием эфирных масел и гераноретинола также не изменялся.

Известно, что при длительном введении, веществ, обладающих токсическими свойствами, могут оказывать нефротоксическое действие. Исходя из этого целесообразно было изучить влияние испытуемых веществ на процесс диуреза в хроническом эксперименте. Исследование проводилось после 3- и 5-месячного применения препаратов при помощи водной нагрузки (рис. 20).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что гераноретинол и эфирные масла обладают слабым диуретическим эффектом, в то же время не оказывая нефротоксического действия.

Холестерин, Фосфолипиды, Общие липиды,
ммоль/л г/л г/л

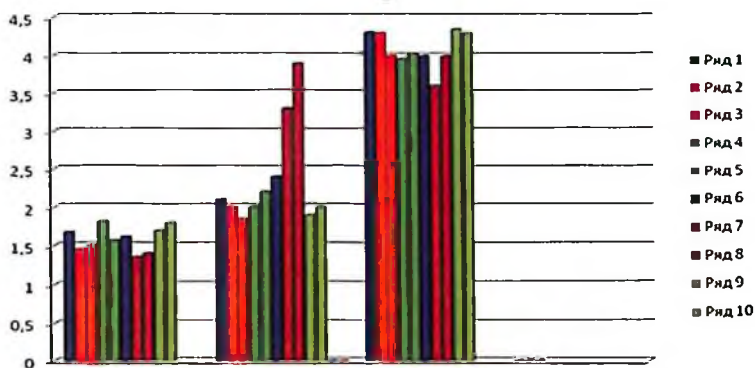


Рис. 20. Влияние гераноретинола и эфирных масел на липидный состав крови при 5-месячном хроническом эксперименте (1. – интактные, 2 и 3. – гераноретинол (0,02 и 0,04 г/кг), 4 и 5. – гвоздичное масло (0,02 и 0,04 г/кг), 6. – фенхелевое масло (0,04 г/кг), 7 и 8. – лавровое масло (0,02 и 0,04 г/кг), 9 и 10. – лавандовое масло (0,02 и 0,04 г/кг).

Обобщая полученные данные, можно утверждать, что они свидетельствуют о том, что исследуемые эфирные масла не обладают гематотоксическими, гепатотоксическими свойствами и не оказывают отрицательного влияния на состояние и функции жизненно важных органов и систем.

Патоморфологическое исследование внутренних органов животных, получавших в хроническом эксперименте эфирные масла и гераноретинол

Патоморфологическое исследование проводилось непосредственно после декапитации животных. При морфологических исследованиях каких-либо существенных изменений со стороны внутренних жизненно важных органов не обнаружили.

Определение средней массы и массового коэффициента внутренних органов широко используется для оценки гепато-, нефро- и кардиотоксического действия лекарственных и ядовитых сильнодействующих препаратов.

При анализе результатов измерения данных показателей печени, сердца, селезенки и легких у животных, получавших эфирные масла в течение 5 мес в указанных дозах, не удалось выявить статистически достоверных различий по сравнению с контролем.

Морфологические исследования были выполнены в отделе морфологии (зав. – академик АМН РТ Г.К. Мироджов) НИИ гастроэнтерологии АМН РТ.

Результаты гистологического исследования секционных материалов были таковы.

1-я группа – введение гераноретинола в дозе 0,02 г/кг массы в течение 5 мес.

Печень. Структура печеночных клеток сохранена. Морфологическая картина печени идентична результатам морфологической картины печени интактных животных. Сосуды умеренно полнокровны.

Сердце. Кардиомиоциты имеют обычное строение, в 2 случаях отмечается незначительный отек стромы. Гистологическая картина одинакова с контрольной серией.

Селезенка. Красная пульпа – выраженное полнокровие синусов и кровеносных сосудов, лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Центральная артерия располагается в периферической части тонкой стенки. Гистологическая картина идентична контрольной серии.

Почки. Ткань почек однородна, клубочки нормальные, артериальные сосуды спавшиеся, венозные сосуды полнокровны. В канальцевом аппарате (8 случаев) местами встречалась незначительная гидропическая дистрофия эпителия канальцев, в остальных случаях наблюдали обычную гистологическую картину.

Мозг. Ткани головного мозга однородные, клеточные взаимоотношения в слоях не нарушены. Гистологическая картина в срезах мозга животных, получавших гераноретинол в дозе 0,02 г/кг, одинакова с контролем.

Желудок. В срезах видны все слои слизистой оболочки желудка. Поверхностный эпителий резко уплотнен. В подэпителиальном слое имеются гистолимфоцитарные инфильтраты, количество желез достаточное. В эпителии желез местами можно дифференцировать главные и обкладочные клетки. В отдельных участках обнаруживается умеренно выраженное кровенаполнение сосудов.

Тонкая, толстая кишка, надпочечники, легкие, слюнные и щитовидная железы имеют строение с характерными для нормы микроскопическим признаками.

2-я группа – гераноретинол в дозе 0,04 г/кг массы вводили в течение 5 мес.

Печень. Структура печеночных долек четкая. Архитектоника не нарушена. В 2 случаях наблюдалось незначительное увеличение числа полидиплоидных гепатоцитов. Кровеносные сосуды умеренно полнокровны. Гистологическая картина не отличается от контроля.

Сердце. В срезах миокарда кардиомиоциты имели обычное строение, в 2 случаях около сосудов встречались единичные тучные клетки.

Селезенка. В красной пульпе отмечалось выраженное полнокровие синусоидов и сосудов. В отдельных полях зрения красной пульпы видно очаговое скопление лимфоцитов. Лимфоидные фолликулы – с реактивными центрами. Центральная артерия располагается в периферической части тощей стенки. Срезы не отличались от контрольных препаратов.

Почки. Ткань почек однородная, клубочки в пределах нормы. В канальцевом аппарате в 1 случае встречалась незначительная гидropическая дистрофия эпителия канальцев, в остальных случаях наблюдали обычную гистологическую картину.

В *желудке, легких, надпочечниках, тонкой и толстой кишках, слюнных и щитовидной железах* морфологических изменений не обнаружено.

3-я группа – гвоздичное эфирное масло вводили в дозе 0,04 г/кг массы в течение 5 мес.

Печень. Во всех случаях обнаруживаются признаки кровенаполнения сосудов. Структура печеночных долек четкая, архитекто-

ника не нарушена. В отдельных случаях наблюдалось незначительное увеличение числа полиплоидных гепатоцитов.

Сердце. Кадиомиоциты имеют нормальное строение. В срезах вокруг кровеносных сосудов встречаются единичные тучные клетки. В остальных случаях наблюдалась обычная гистологическая картина.

Селезенка. В красной пульпе отмечено выраженное полнокровие синусоидов и сосудов. Лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. В отдельных полях зрения красной пульпы очаговые скопления лимфоцитов. Центральная артерия располагается в периферической части.

Почки. Ткань почек однородная, клубочки имеют обычное строение, артериальные сосуды спавшиеся, венозные полнокровные. Гистологическая картина не отличается от контроля.

В мозге, желудке, легких, надпочечниках, тонкой и толстой кишках, слюнных и щитовидной железах морфологические изменения не обнаружены.

4-я группа – фенхелевое эфирное масло вводили в дозе 0,04 г/кг в течение 5 мес.

Печень. Структура печеночных долек четкая, архитектоника долек сохранена. В отдельных случаях наблюдается незначительное увеличение числа полиплоидных гепатоцитов. Кровеносные сосуды умеренно полнокровны.

Сердце. Признаки кровенаполнения кровеносных сосудов. Кадиомиоциты имеют нормальное строение. Нередко вокруг кровеносных сосудов встречаются единичные тучные клетки.

Селезенка. Лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Центральная артерия располагается в периферической части фолликулов. В красной пульпе выраженное полнокровие синусоидов и сосудов. В отдельных полях зрения красной пульпы очаговые скопления лимфоцитов.

Почки. Ткань почек однородная, клубочки имеют обычное строение, артериальные сосуды спавшиеся, венозные полнокровные. В канальцевом аппарате в некоторых случаях наблюдалась незначительная гидропическая дистрофия эпителия канальцев.

Мозг. Ткани головного мозга однородные, клеточные взаимоотношения в слоях не нарушены.

В желудке, легких, надпочечниках, тонкой и толстой кишке, слюнных и щитовидной железах морфологические изменения не обнаружены.

5-я группа – лавровое эфирное масло вводили в дозе 0,04 г/кг в течение 5 мес.

Печень. Во всех случаях обнаруживаются признаки полнокровия сосудов. Структура печеночных долек четкая, архитектоника долек сохранена.

Сердце. Кардиомиоциты имеют нормальное строение, имеются признаки кровенаполнения сосудов.

Селезенка. Лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. В красной пульпе выраженное полнокровие синусоидов и сосудов. Центральная артерия располагается в периферической части тощей стенки. Срезы идентичны контрольным препаратам.

Почки. Ткань почек однородная, клубочки нормальные, артериальные сосуды спавшиеся, венозные полнокровные. В остальном идентичны срезам контрольной группы.

Мозг. Ткани головного мозга однородные, клеточные взаимоотношения в слоях не нарушены. Кровеносные сосуды полнокровные.

В желудке, легких, надпочечниках, тонкой и толстой кишке, слюнных и щитовидной железах морфологические изменения не обнаружены.

6-я группа – лавандовое эфирное масло вводили в дозе 0,04 г/кг в течение 5 мес.

Печень. Структура печеночных долек четкая, архитектоника долек сохранена. Во всех случаях обнаруживаются признаки полнокровия сосудов. В отдельных случаях наблюдается незначительное увеличение числа полиплоидных гепатоцитов. В остальных случаях препараты не отличаются от контрольных.

Сердце. В препарате миокарда признаки кровенаполнения сосудов. Кардиомиоциты имеют нормальное строение.

Селезенка. Выраженное полнокровие синусоидов и кровеносных сосудов красной пульпы. Лимфоидные фолликулы с реактивными центрами. Центральная артерия располагается в периферической части фолликулов. В красной пульпе выраженное полно-

кровие синусоидов и сосудов. Срезы идентичны контрольным препаратам.

Почки. Ткань почек однородная, клубочки имеют нормальное строение, артериальные сосуды спавшиеся, венозные полнокровные. В канальцевом аппарате наблюдалась незначительная гидропическая дистрофия эпителия канальцев.

Мозг. Ткани головного мозга однородные, клеточные взаимоотношения в слоях не нарушены.

В *желудке, легких, надпочечниках, тонкой и толстой кишках, слюнных и щитовидной железах* морфологические изменения не обнаружены.

Результаты гистоморфологического исследования внутренних органов крыс, получавших в течение 5 мес эфирные масла, показали, что испытуемые вещества при длительном введении не оказывают токсического действия на внутренние органы опытных крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая тот факт, что в настоящее время во всем мире наблюдается рост частоты хронических заболеваний гепатобилиарной системы, особенно жёлчнокаменной болезни (Х.Х. Мансуров, 1989), естественным образом появился огромный спрос на малотоксичные лекарственные препараты растительного происхождения, обладающие жёлчегонным, гипохолестеринемическим, спазмолитическим и противовоспалительным действием.

В связи с этим нами было проведено всестороннее фармакологическое, биохимическое и морфологическое исследование эффекта гераноретинола и эфирных масел.

Нашими исследованиями установлено, что исследуемые вещества в дозе 0,02 г/кг массы оказывают выраженное жёлчегонное действие, проявляющееся в достоверном повышении объема ($P < 0,001$) секретируемой жёлчи во все сроки наблюдения. Наряду с этим испытуемые эфирные масла изменяли химизм жёлчи у интактных животных. Они достоверно ($P < 0,05$) повышали содержание суммарных жёлчных кислот, фосфолипидов и изменяли величину холато-холестеринового коэффициента.

В связи с тем, что жёлчевыделительная функция печени является наиболее чувствительной к воздействию токсических веществ, в том числе к CCl_4 (I. Edd, 1945; Е.А. Посохова, 1980; Ж.И. Абрамова и соавт., 1985), доклиническое исследование гераноретинола и эфирных масел проводили на белых крысах с острым, подострым и хроническим (3-месячным) токсическим поражением печени CCl_4 .

При токсическом поражении наблюдалось тяжелое нарушение жёлчевыделительной функции печени и изменение химизма жёлчи. Прежде всего происходило резкое уменьшение объема секретируемой жёлчи, а в ее составе снижалось содержание холестерина, суммарных жёлчных кислот, фосфолипидов и холато-холестеринового коэффициента с одновременным повышением уровня билирубина, холевой кислоты и продуктов ПОЛ.

Эфирные масла при токсическом поражении печени оказали достаточно выраженное лечебное действие. Наряду с достоверным повышением объема секретируемой жёлчи препараты значительно улучшали ее химизм: увеличивали концентрацию холестерина,

суммарных жёлчных кислот, фосфолипидов и повышали величину холатахолестеринового коэффициента. Одновременно с этим происходило уменьшение концентрации билирубина и продуктов ПОЛ. Анализ показал, что эффект гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого и лаврового эфирных масел не уступает действию препаратов сравнения (жирозитал, олиметин и карсил), а по ряду показателей значительно превосходит их.

Токсическое поражение печени сопровождается тяжелыми биохимическими, патофизиологическими и морфологическими изменениями, которые проявляются выраженным нарушением антитоксической и экскреторной ее функций (А. Фишер, 1961; С.Я. Куфман, 1971; А.Н. Арчаков и соавт., 1973; В.А. Косых, 1983; И. Убашев и соавт., 1988; Д.А. Азонов и соавт., 1988, 1992; А. Patil et al., 1993).

В связи с тем, что инактивация CCl_4 и барбитуратов осуществляется единой системой микросомальных ферментов (МЭОС), при токсическом поражении печени резко удлиняется продолжительность снотворного эффекта барбитала (S. Slater et al., 1971; Д.А. Харкевич, 1981; V.S. Renasuresh et al., 1993; В. Kanase et al., 1994).

Нами установлено, что под влиянием эфирных масел у животных с острым, подострым и хроническим токсическим поражением печени достоверно сокращается продолжительность барбиталового сна, что свидетельствует о восстановлении антитоксической функции органа. Одновременно с этим испытуемые вещества усиливают скорость элиминации бромсульфалеина, что указывает на улучшение экскреторной функции печени.

Токсическое поражение печени уже на ранних стадиях сопровождается нарушением обмена гликогена и гликопротеидов, что проявляется резким истощением запаса гликогена и сиаловых кислот в ткани печени (А.Н. Венгеровский и соавт., 1988; С.М. Дрогвоз и соавт., 1988; Н. Yukio et al., 1992; С. J. Waterfield et al., 1992; D.E. Moody, 1992).

Уменьшение содержания сиаловых кислот в ткани печени связано с разрушением гликопротеидных мембран гепатоцитов в результате активизации фермента нейроминидазы под действием CCl_4 (А.А. Линчевская, 1970, 1976). Согласно нашим данным, испытуемые эфирные масла не только увеличивали накопление гли-

когена в печеночных клетках, но и, видимо, подавляя активность нейтроаминидазы, восстанавливали содержание сиаловых кислот и мембранные структуры гепатоцитов.

Нами также установлено, что гераноретинол и эфирные масла положительно влияли на обмен белков, липидов и активность ферментов переаминирования, которые резко нарушались при токсическом поражении печени CCl_4 .

Прежде всего испытываемые вещества достоверно ($P < 0,05$) снижали содержание общих липидов, триглицеридов, фосфолипидов и холестерина в сыворотке крови и повышали концентрацию гликогена и сиаловых кислот в ткани печени, а также восстанавливали концентрацию общего белка и белковых фракций. Наряду с этим эфирные масла достоверно ($p < 0,05-0,001$) снижали повышенную активность АсАТ, АлАТ, ЩФ и ГГТ.

Одним из важнейших показателей гепатозащитного эффекта эфирных масел являются их антиоксидантные свойства.

В патогенезе острых и хронических диффузных поражений печени, особенно токсической этиологии, важную роль играет активное образование продуктов ПОЛ (А.Ф. Блюгер и соавт., 1973; А.Б. Завиник и соавт. 1991; О.А. Гонский и соавт., 1991; M. Gallo et al., 1991; V. Galelli et al., 1994).

Активация ПОЛ сопровождается повреждением белков и липидов биомембран, инактивированием ферментов внутриклеточных органелл, вследствие чего нарушаются обменные процессы и физиологические функции в клетках, тканях и в целом организме, что в свою очередь может способствовать развитию патологических состояний (В.В. Николаевский, 2000). Кроме того, продукты ПОЛ являются универсальными факторами, повышающими проницаемость мембран гепатоцитов и тем самым участвуют в развитии их цитолиза (А.М. Арчаков, 1975; С.М. Голиков, 1986; M. Gallo et al., 1993).

Нами показано, что месячное отравление животных CCl_4 вызывает резкое увеличение концентрации продуктов липопероксидации, когда содержание гиперперекисей липидов (ГПЛ) как в сыворотке крови, так и в тканях печени повышалось соответственно в 2 и 2,3 раза, а уровень малонового диальдегида (МД) – в 2,4-2,6 раза. У крыс с токсическим гепатитом, леченных гераноретинолом

и эфирными маслами, происходит достоверное ($P < 0,05$) подавление процесса образования продуктов ПОЛ. Анализ полученных результатов показал, что наиболее выраженным антиоксидантным действием обладали гераноретинол, а также лавровое, гвоздичное и фенхелевое эфирные масла. Эффективность лавандового масла была значительно ниже.

Морфологическими исследованиями установлено, что фенхелевое и лавандовое эфирные масла предотвращали развитие некроза паренхимы, наблюдаемого при токсическом поражении печени. Если у крыс с острым и хроническим токсическим поражением печени в центрлобулярных зонах развивались обширные очаги некроза, то у животных, получавших эфирные масла, только изредка обнаруживались единичные некрозы нескольких групп печеночных клеток. Одновременно с этим у животных с хроническим токсическим поражением печени под влиянием испытуемых веществ степень развития фиброзной ткани значительно уменьшалась. Все это свидетельствует о гепатопротективном эффекте испытуемых эфирных масел.

Известно, что некоторые эфирные масла – розовое, гераниевое, мятное, аирное – и препараты, созданные на их основе, – розанол, геранол и олиметин – обладают спазмолитическими свойствами (А. Малеев и соавт., 1973; М.Д. Машковский, 1985; Д.А. Азонов, 1987), что позволило предположить наличие спазмолитического действия у испытуемых эфирных масел.

Предварительное внутривенное введение гераноретинола, гвоздичного, фенхелевого, лаврового и лавандового эфирных масел предупреждало спазм жёлчного протока у белых крыс и морских свинок, вызываемый введением BaCl_2 и ацетилхолина ($P < 0,001-0,05$). Надо отметить, что наиболее выраженный спазмолитический эффект проявили гераноретинол, фенхелевое и лавровое эфирные масла. Полученные результаты убедительно доказывают наличие хорошо выраженного спазмолитического эффекта в компоненте фармакологического действия гераноретинола и эфирных масел.

В патогенезе токсического поражения печени, жёлчного пузыря и жёлчевыводящих протоков важное место отводится воспалительному процессу (А.А. Покровский, 1973). Гепатозащитные и антиоксидантные свойства эфирных масел при токсическом пора-

жении печени CCl_4 дали возможность предположить наличие противовоспалительного действия у изучаемых веществ.

Изучение противовоспалительных свойств гераноретинола и эфирных масел показали, что испытуемые вещества достоверно понижают повышенную под действием ксилола и под влиянием формалина проницаемость кожных и брюшных капилляров ($P < 0,05-0,001$). Противовоспалительные свойства эфирных масел отчетливо проявились при гистаминовом, серотониновом и формалиновом отеке лапок у белых крыс. Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного ангипротективного действия эфирных масел.

По всей вероятности, механизм противовоспалительного действия испытуемых веществ связан, с одной стороны, с их непосредственным угнетающим влиянием на гистамино- и серотонино-реактивные структуры стенок капилляров кожи и брюшины, с другой стороны, — с проявлением антиоксидантных свойств испытуемых веществ.

По данным литературы, многие противовоспалительные препараты (индометацин, бутадион) обладают способностью угнетать свободнорадикальное окисление (Н.М. Носиров, 1987). Это подтверждает гипотезу, согласно которой одним из механизмов действия противовоспалительных средств является их антиоксидантное свойство (А.Н. Журавлев, 1962; S.K. Niattachaura et al., 1987; Р.Д. Сейфулла и соавт., 1990; V.S. Praide et al., 1993).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что противовоспалительная активность испытуемых веществ, по всей вероятности, связана с антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами.

При изучении безвредности исследуемых эфирных масел установлено, что гераноретинол и эфирные масла являются малотоксичными средствами и при внутрибрюшинном введении их LD_{50} , изученная на белых крысах, равняется 0,69 и 0,75 г/кг соответственно.

Изучение хронической токсичности гераноретинола и эфирных масел при 5-месячном внутрижелудочном введении в дозах 0,02 и 0,04 г/кг показало, что испытуемые вещества являются нетоксичными и не вызывают летальных исходов, не оказывают

влияния на общее состояние, динамику массы тела и поведение животных.

Установлено, что эфирные масла в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы при внутрижелудочном введении не оказали отрицательного влияния на функцию сердечно-сосудистой системы, а в дозе 0,02 г/кг не влияли на показатели свертываемости крови, тогда как в дозе 0,04 г/кг массы тела наблюдался кратковременный гипокоагулирующий эффект. Испытуемые масла также эффективно устраняли спастические эффекты ацетилхолина и BaCl_2 на изолированном отрезке подвздошной кишки крыс, что позволяет думать о наличии у них выраженного спазмолитического свойства.

Нами ранее было доказано, что геранол (гераниевое эфирное масло) в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы достаточно активно ингибирует гистаминовую гиперсекрецию желудочного сока и предупреждает ulcerогенный эффект гистамина (Д.А. Азонов, 1987).

В связи с этим позднее была поставлена задача: выяснение антацидных и антиulcerогенных свойств гераноретинола и эфирных масел в эксперименте на белых крысах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что испытуемые эфирные масла сильно подавляют гиперацидное и ulcerогенное действие гистамина у крыс. По этому тесту гераноретинол превосходит фенкарол, жироцитал и уступает только циметидину.

Патоморфологические исследования у крыс, получавших в течение 5 мес гераноретинол и эфирные масла, показали, что испытуемые вещества не оказывают повреждающего действия на внутренние органы животных.

Таким образом, результаты проведенных многочисленных экспериментов убедительно доказали, что испытуемые эфирные масла обладают жёлчегонным, гиполипидемическим, холилитолическим, спазмолитическим, холецистокинетическим, противовоспалительным, антиоксидантным, гепатозащитным свойствами и являются малотоксичными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.Н. Человек и противокислительные вещества. – М.: Наука. – 1985.
2. Абуали ибн Сино. Канон врачебной науки. – Ташкент: Изд-во АН УзССР. – 1966. – Т. 2-3. – 820 с.
3. Абуали Ибн Сино. Рисолаи ...Алвохия... Осори мунтахаб. – Ч. 2. – Душанбе: Ирфон. – 1980. – С. 317-296.
4. Абумансур Муваффақ. Гиёҳ-нома. – Душанбе: Ирфон. – 1989. – 184 с.
5. Абубакр ар-Рази. Цит. По: Ходжиматов М. Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана – Душанбе: Ирфон. – 1989. – С. 3-12.
6. Адигезалова-Полчева К.А., Сулейманов А.Г, Алиев Р.Н и соавт. Лечебное действие растительных антибиотиков на основные интерфероны и герпетические креатины // Фитонциды. – Киев, 1981. – С. 283-286.
7. Айземаи Б., Смирнов В.В., Бондаренко А.С. Фитонциды и антибиотики высших растений. – Киев: Наукова думка. – 1984.
8. Азонов Д.А. Влияние гераниевого эфирного масла на проницаемость кожных капилляров // Успехи в ранней диагностике, лечении и профилактике болезней органов пищеварения. – Душанбе: Дониш. – 1985. – С. 99-100.
9. Азонов Д.А. Фармакология геранола: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1987. – 16 с.
10. Азонов Д.А. Защитное действие гераниевого эфирного масла при токсическом поражении печени $CC1_4$ // Здравоохран. Таджикистана. – 1987. – № 1. – С. 43-45.
11. Азонов Д.А. Защитное действие розанола при токсическом поражении печени $CC1_4$ // Здравоохран. Таджикистана. – 1988. – № 6. – С. 79-82.
12. Азонов Д.А., Денисенко П.П. Противовоспалительные свойства лаврового масла. – М.: Изд-во АН РТ. Отд. биол. наук. – 1992. – № 2. – С. 60-62.
13. Азонов Д.А., Денисенко П.П. Защитное действие гвоздичного эфирного масла при токсическом поражении печени $CC1_4$ // Здравоохран. Таджикистана. – 1991. – № 4. – С. 88-89.

10. Азонов Д.А., Денисенко П.П. Влияние лаврового, лавандового эфирных масел и олимстина на некоторые функциональные показатели печени // *Здравоохранение Таджикистана*. – 1992. – № 1. – С. 59-61.

11. Азонов Д.А., Денисенко П.П. Влияние лавандового эфирного масла на некоторые функциональные показатели печени при токсическом гепатите // *Здравоохранение Таджикистана*. – 1992. – № 3. – С. 59-61.

12. Азонов Д.А., Холов А.К. Гепатозащитные свойства фенхелевого эфирного масла при токсическом поражении печени CCl_4 // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2005. – № 3. – С. 32-34.

13. Акопов И.Э. Кровоостанавливающие растения. – Ташкент: Медицина. – 1977. – С. 84-88.

14. Аксенова В.М. Синтез гликогена на различные гликогенообразователи печени интактных и отравленных CCl_4 животных // *Тр. Перм. мед. ин-та*. – 1972. – Т. 108. – С. 85-88.

15. Александров П.Н., Горизонтова М.П., Сперанская Т.В. Система тучных клеток в регуляции кровотока и проницаемость микрососудов // *Актуал. пробл. патологии и патофизиологии*. – М.: Медицина. – 1976. – С. 236.

16. Александров П.Н., Сперанская Т.В. Показатели острого воспаления на фоне действия оксипутирата лития // *Бюлл. эксп. биол. мед.* – 1987. – Т. 3. – С. 188-189.

17. Александрович Е.В., Доровских В.А., Анохина Р.А и др. Фармакологическая защита печени от повреждающего действия CCl_4 в эксперименте // *Тез. докл. междунар. конф., посв. 100-летию со дня рожд. акад. С.В. Аничкова (6-8 октября 1992 г.)* – СПб, 1992. – Ч. 1. – С. 8.

18. Алексеев А.А., Блинов К.Ф., Комарова М.Н. и др. Лекарственные растения Бурятии. – Улан-Удэ: Бурят. кн. изд-во. – 1974. – С. 163-164

19. Алексеев В.А. Некоторые ультраструктурные изменения печени крыс под влиянием альдактона и тетрахлорметана // *Экспер. патол. печени*. – Душанбе: Дониш. – 1973. – С. 50-57..

20. Алексеев В.А., Сячина Н.П. Ультраструктурные особенности эндотелиальных клеток и звездчатых синусоидов печени крыс в норме и реакция их на повреждающее воздействие CCl_4 // *Ультраструктурная патология печени*. – Рига: Зинатне. – 1984. – С. 16-19.

21. Алексеев Е.А., Агранат А.Л., Солодский Г.Т. Использование живых элементов дерева. – Л.: Лесхозиздат. – 1969. – 59 с.

22. Алиев Б.С., Пальмар Н.С. Эфиромасличные растения в парфюмерно-косметических предприятиях Китая. – М.: Пищепром – 1957. – 82 с.

23. Альматов К.Т., Мирталинов Д.Т., Касымов Т.М и др. Изменение фосфолипидного состава и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени при гепатите // Вопр. мед. химии. – 1986. – Т. 32. – № 3. – С. 32-35.

24. Амирдавлат Амасиаци. Ненаучное для неучей. – М.: Наука. – 1990. – Т. 30. – 878 с.

25. Амирова М.Н., Бокаева С.С., Верменчиев С.М. и соавт. Экспериментальное изучение противоопухолевых и радиомодифицирующих свойств препаратов из герани холмовой // Мат. 1-го съезда фармацевтов Казахстана. – Алма-Ата, 1975. – С. 221-222.

26. Амирова М.Н., Кабиев О.К., Верменчиев С.М. Экспериментальное изучение противоопухолевых свойств гелло- и элаготанинов // Здравеохр. Казахстана. – 1974. – № 6. – С. 52-53.

27. Аничков А.И., Завадская И.С. Фармакотерапия язвенной болезни. – Л.: Медицина. – 1965. – С. 30-40.

28. Аптекарь С.Г., Поповский А.А. Биохимические методы исследования в клинике. – М.: Медицина. – 1969. – С. 61-63.

29. Ариштейн А.И., Радченко Н.М., Петровская К.М. и др. Мир душистых растений. – М.: Колос. – 1983. – С. 61-63.

30. Арчаков А.И. Влияние четыреххлористого углерода на ферментативные системы крыс: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 1965. – 15 с.

31. Арчаков А.И., Карузина Н.Н. Молекулярные механизмы взаимодействия четыреххлористого углерода с мембранами эндоплазматического ретикулума печени // Усп. гепатол. – Рига: Зинатне. – 1973. – Т. 4. – С. 39-59.

32. Арчаков А.И., Панченко Л.Ф., Карузина И.И. и соавт. Действие CCl_4 на ферментативные системы эндоплазматического ретикулума печени // Биох. – 1969. – Т. 34. – № 3. – С. 604-606.

33. Асеева Т.А., Блинов К.Ф., Яковлев Г.П. Лекарственные растения тибетской медицины. – Новосибирск: Наука. – 1985. – С. 56-57.

34. Безрук Н.П. Фармакологические данные о некоторых альфа- и гамма-пироновых веществах жёлчегонного и сердечнососудистого действия: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Харьков, 1970. – 32 с.

35. Беленький М.Л., Цейтлина А.Я., Померанцев П.Н. Влияние оротовой кислоты и ее морфологической соли пурина на состояние пе-

чени при хроническом отравлении CCl_4 // Фармакол. токсикол. – 1967. – № 2. – С. 218-225.

36.Белик М.А., Желунова П.А. и соавт. Некоторые данные по производству лавандового масла. – М.: Химиздат. – 1979. – С. 3-26.

37.Блинова Т.В. Роль микросомальных ферментов в патогенезе экспериментальной патологии печени, регенерация и обратимость патологических изменений: автореф. дис. ... д-ра. хим. наук. – М., 1984. – 42 с.

38.Блюгер А.Ф., Зальцман В.К. Современные ультраструктурные аспекты патология печени // Ультраструктурн. патология печени. – Рига: Зинатне. – 1984.

39.Блюгер А.Ф., Карташова О.Я. Моделирование патологических процессов в печени // Экспер. патология печени. – Рига: Зинатне. – 1983. – Сер. 16. – С. 7-16.

40.Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регулированию купирования этих процессов // Усп. гепатологии. – Рига: Звайгзене. – 1982. – С. 12-34.

41.Бовкун Н.А. Фенхель // Масличные и эфиромасличные культуры. – Киев: Урожай. – 1983. – С. 85-91.

42.Брюгман С. Скорость элиминации индоцина зеленого при хронических заболеваниях печени различной тяжести // Усп. гепатологии. – 1989. – Вып.УП. – С. 126-130.

43.Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Влияние гепатотоксинов на активность органеллспецифических ферментов и метаболизм липидов печени // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 3. – С. 87-92.

44.Венгеровский А.И., Чучалин В.С., Маркова В.А. Гепатозащитные свойства силибина при экспериментальной интоксикации CCl_4 // Фармакол. токсикол. – 1987. – № 5. – С. 67-69.

45.Верин В.К. Изменение неспецифических эстераз печени крыс при отравлении организма CCl_4 // Арх. патол. – Т. 61. – № 12. – С. 57-60.

46.Веселова Т.П., Воробьева М.А. и соавт. К фармакологии CCl_4 // Мат. науч. конф. – М., 1963. – С. 82-83.

47.Виноградова Л.Ф., Мирзоян Ж.А. Регуляция антиоксидантами изменения экскреторной функции печени при токсическом гепатите // Экспер. клин. фармакол. – 1993. – Т. 56. – № 5. – С. 50-52.

48. Вичканова С.А., Макарова А.В. Изучение противотуберкулезной активности эфирных масел // Мат. Всес. конф. по лекарств. препаратам. – М., 1973. – С. 232-233.

49. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. – М.: Медицина. – 1975. – 252 с.

50. Гаркави П.Г. О некоторых вопросах механизма токсического действия CCl_4 и его гомологов (Обзор) // Фармакол. токсикол. – 1966. – Т. 29. – № 1. – С. 118-124.

51. Гогия В.Т. Биохимия субтропических растений. – М.: Колос. – 1984. – С. 244-250.

52. Голиков С.Н., Санцкий И.В. и др. Общие механизмы токсического действия. – М.: Медицина. – 1986. – 276 с.

53. Григорянц А.Н., Пермьякова З.С. Наблюдения за действием берберина при холецистите // Клин. мед. – 1979. – Т. 5. – С. 311.

54. Дакумас В.К., Гайдялис П.Г., Петраускас О.Ю. и соавт. Синтез и противовоспалительная активность 2-метил-5-фенилвинил-кумарол // Хим.-фарм. Ж. – 1994. – Т. 28. – № 4. – С. 29-30.

55. Даник Л.М. Интенсивность жёлчеотделения и химический состав жёлчи у белых крыс при дистрофии печени в процессе лечения селинатором натрия // Вопр. мед. химии. – 1976. – Т. 22. – № 2. – С. 254-257.

56. Данилевский Н.Ф., Зинченко Т.В., Кодача Н.А. Фитотерапия в стоматологии. – Киев: Здоров'я. – 1984. – С. 15-25.

57. Денисенко П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах – М.: Медицина. – 1980. – С. 19-46.

58. Джанополадова В.Н., Зинченко Т.В., Акбарова Э.Г. Перспективы изучения антимикробной активности эфирных масел // Вопр. микробиол., эпидемиол. инфекц. патологии / Мат. 1-й науч.-практ. конф. Дагестан. мед. ин-та. – Махачкала, 1970. – С. 41-42.

59. Докумова О.К. Превращение холестерина в жёлчные кислоты и регуляция этого процесса // Вопр. мед. химии. – 1975. – № 5. – С. 461-469.

60. Долгов А.В., Душкин М.Н., Морозов А.А. Изменение содержания липидов печени, плазмы крови аорты и активности холинэстераз печени крыс при взаимодействии с тетрахлорметаном // Вопр. мед. химии. – 1986. – Т. 32. – № 1. – С. 55-57.

61. Дроговоз С.М. Нарушение интенсивности жёлчевыделения и химического состава жёлчи при дистрофии печени, вызванной CCl_4 // Вопр. мед. химии. – 1971. – Т. ХУ11. – № 4. – С. 397-400.

62. Дроговоз С. М. Сравнительное изучение и особенности действия жёлчегонных препаратов на жёлчеобразовательную функцию печени в норме и при патологии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Харьков, 1972. – 31 с.

63. Дроговоз С. М., Порохняк О. А., Рогожин Б. А. и соавт. Сравнительная характеристика милобора, лиф-52 и лангалона при дистрофии печени // Фармация. – 1987. – № 5. – С. 57-59.

64. Дрябкин Б. С., Думова А. М. Антибактериальное действие автоклавированных тканей пеларгонии // Фитонциды. – Киев: Наукова думка. – 1960. – С. 11-117.

65. Дрябкин Б. С., Думова А. М. Фитонцидное действие пеларгонии // Фитонциды в народном хозяйстве. – Киев.: Наукова думка. – 1964. – С. 252-254.

66. Еписенко Б. Е., Жалило Л. Н., Костромина А. П. и соавт. Механизм жёлчегонного действия жёлчных кислот // Физиол. журн. УССР. – 1983. – Т. 29. – № 4. – С. 509-513.

67. Журавлев А. Н. Биоокислители в регуляции в норме и при патологии. – М.: Пищепром. – 1982.

68. Завадник Л. Б., Бушма М. И., Лукиенко П. Н. и соавт. Стабилизация диэтилникотинамидом (кордиамином) гидроксиллирующей функции печени крыс и кроликов при отравлении CCl_4 // Фармакол. токсикол. – 1991. – № 4. – С. 69-71.

69. Заварзин Г. М. Опыт использования эфирного масла лаванды в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний кожи, подкожной клетчатки у детей грудного возраста // Тр. Крым. мед. ин-та. – Симферополь, 1976. – Вып. 68. – С. 98-99.

70. Залесова Е. Н., Петровская О. В. Полный русский иллюстрированный словарь // Травник и цветник. – Л., 1988.

71. Зиямутдиннова З. Х., Холмухамедова Н. М. Изменение процессов ПОЛ и содержание индивидуальных ганглиозидов и фосфолипидов в печени крыс с токсическим экспериментальным гепатитом // Вопр. мед. химии. – 1991. – № 37. – С. 16-19.

72. Иванов Г. И., Заварзин Г. М., Иванов А. Г. Опыт включения эфирного масла лаванды в комплексную терапию инфицированных ожогов у детей // Тр. Крым. мед. ин-та. – Симферополь, 1974.

73. Йорданов Д., Николов П., Бойчинов А. Фитотерапия. – София: МиФ. – 1968.

74. Казанцев В.Г. Влияние экстракта пижмы на некоторые функции печени при экспериментальном гепатите // *Мат. теор. медицины.* – Томск. – 1965. – Вып. 5. – С. 99-100.

75. Калеткина Л.Г. Развитие гиперферментемии и активность некоторых ферментов в ткани печени крыс при остром отравлении CCl_4 // *Экспер. патол. печени.* – Душанбе; Дониш. – 1973. – Вып. 1. – С. 159-169.

76. Каминка М.Э., Тупикина С.М., Машковский М.Д. Влияние противогистаминных препаратов на желудочную секрецию крыс // *Бюлл. exper. мед. биол.* – 1985. – № 5. – С. 44-46.

77. Капелев И., Машанов В. Пряноароматические растения. – Симферополь: Таврия. – 1973. – 95 с.

78. Карташова О.Я. Значение гистоэнзимологических реакций в клинической и экспериментальной патологии печени // *Усп. гепатологии.* – Рига: Звайгзне. – Вып. 2. – С. 35-40.

79. Карьев Ф.Ю. Эфирное масло // *Химия природных соединений.* – 1979. – № 6. – С. 863-865.

80. Кекалидзе Н.А. Исследование эфирного масла из стеблей благородного лавра и его применения в пищевой промышленности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Тбилиси. – 1967. – 25 с.

81. Киров М., Ванков С. Розовое масло и жирозитал // *МБИ.* – София. – 1988. – № 3. – С. 3-8.

82. Киров М., Коев П., Попилев И. и соавт. Жирозитал // *МБИ.* – София. – 1988. – № 3. – С. 3-8.

83. Клебанов Б.М. Фармакологическая регуляция воспаления. Современные проблемы и перспективы развития // *Экспер. клин. фармакол.* – 1992. – Т. 55. – № 4. – С. 4-8.

84. Княжева В.А., Суханов Б.П., Тутельян В.А. Правильное питание. Биодобавки, которые вам необходимы. – М.: Медицина. – 1998. – 208 с.

85. Коваленко Н.Г. Лечение растениями. Очерки по фитотерапии. – М.: Медицина. – 1971. – С. 80-83.

86. Козлов Ю.П. Липиды. – М. Медицина. – 1971. – С. 80-83.

87. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – Минск: Беларусь. – 1976.

88. Колпаков М.А., Грек О.Р., Башкирова Ю.Х. Гепатопротекторные свойства водного экстракта петнистика кустарникового при хроническом экспериментальном гепатите // *Бюлл. exper. мед. биол.* – 2001. – № 5. – С. 554-556.

89. Конопля Е.Н., Прокопенко Л.Г. Эссенциальные иммуномодуляторы при токсическом поражении печени // Экспер. клин. фармакол. – 1992. – Т. 55. – С. 49-51.

90. Копылова Т.Н., Выцупе З.В. Перекисное окисление липидов печени крыс при остром токсическом поражении печени // Биохимия в патологических процессах. – Рига. – 1978. – С. 58-61.

91. Копылова Т.Н., Майоре А.Я., Эллерт Д.А. Перекисное окисление липидов при поражении печени солянокислым гидразином // Клеточная и субклеточная экспериментальная патология печени. – 1982. – Сер. 14. – С. 35-45.

92. Корсун В.Ф., Суворов А.П. Фитотерапия мочеполовых болезней. – СПб: ДИЛЯ. – 1999. – 567 с.

93. Костенко В.В. Опыт применения БАД в комплексе лечения вирусного гепатита // Биологически активные добавки и специализированные продукты питания / Мат. 1-й междунар. конф. республик Ср. Азии и Казахстана. – Алматы, 2000. – С. 41-43.

94. Котикова О.Ю., Костин Я.В., Тишкин В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Экспер. клин. фармакол. – 2002. – № 1. – Т. 65. – С. 41-43.

95. Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Вымятина З.К. и соавт. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени крыс с токсическим гепатитом // Экспер. и клин. фармакол. – 2006. – № 6. – Т. 69. – С. 34-36.

96. Кулакова С.Н., Гонор К.В., Медведев Ф.А. и соавт. Влияние масла амаранта на содержание холестерина в плазме и печени экспериментальных животных // Национ. политика здорового питания в Республике Казахстан / Мат. междунар. конф. – Алматы, 2004. – С. 141-142.

97. Куриенов И. Энциклопедия лекарственных растений. – М.: Мартин. – 2007. – 382 с.

98. Кустова С.Д. Справочник по эфирным маслам. – М.: Пищепром. – 1978. – С. 56-66.

99. Лазарева Д.Н., Давыдова В.А., Противовоспалительное и противоязвенное действие оксиметилурацила // Экспер. клин. фармакол. – 2005. – Т. 68. – № 4. – С. 53-55.

100. Левшин В.Н. К экспериментальной фармакотерапии токсического гепатита // Пат. физиол. – 1972. – № 3. – С. 66-69.

101. Лещинская Я.С., Макарчук Н.М., Лебеда А.Ф. и соавт. Влияние эфирных масел на функциональное состояние сердечно-

сосудистой системы у лиц физического и умственного труда // Тр. Крым. мед. ин-та. – Симферополь. – 1985. – Вып. 22. – С. 82-83.

102. Лещинская А.Ф., Зуза З.И. Лечение воспалительных заболеваний. – Киев: Здоров'я. – 1976. – С. 3-36.

103. Линчевская А.А. Содержание сиаловых кислот при введении этанола в изолированном и сочетанном с CCl_4 виде // Экспер. патол. печени. – Душанбе: Дониш. – 1976. – С. 134-138.

104. Логинов А.С., Сперанская И.К., Птицина Г.Н. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина в лечении язвенной болезни желудка // Тр. по заболеванию органов пищеварения. – М.: Медицина. – 1981. – Т. 4. – С. 37-40.

105. Ломасидзе Р.Н., Пруидзе В.Г. Бактерицидные свойства эфирного масла лавра благородного // Тр. Грузинского НИИ пищевой промышленности. – 1967. – Т. 3. – С. 325-329.

106. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. – М.: Медицина. – 1983. – С. 13-104.

107. Люфт С. Новое направление фармакотерапии в ревматологии // Новости фармации в медицине. – 1994. – Т. 28. – № 3 (14 вып.) – С. 34-39.

108. Магницкий А.А. К вопросу о внутрипочечном кровообращении при циррозе печени // Билиарный цирроз печени в клинике и эксперименте. Портальная гипертензия: тез. докл. – Душанбе: Дониш. – 1966. – С. 87-89.

109. Майоре А.Я., Микстайс У.Я., Кузнецова А.В. и соавт. Гепатопротективная активность нуклеината натрия при лечении хронического гепатоза-гепатита в эксперименте // Лаб. иссл. – 1993. – Т. 3. – № 4. – С. 197-201.

110. Макарчук Н.М., Лещинская Я.С., Акимова Ю.А. и соавт. Фитонциды в медицине. – Киев: Наукова думка. – 1990. – 210 с.

111. Макогон Н.В., Алексеев И.Н. Влияние внутримембранной гепатотоксической сыворотки на жёлчевыделение и активность Na-, K-ATФазы в мембранах гепатоцитов // Физиол. журн. УССР. – 1993. – Т. 30. – № 2. – С. 195

115. Мансуров Х.Х. Жёлчнокаменная болезнь. – Душанбе: Ирфон. – 1991. – 224 с.
116. Мансуров Х.Х., Пинхасов З.И. Циметидин. Клиническая оценка терапевтического эффекта при язвенной болезни // МБИ. – София. – 1985. – № 2. – С. 8-11.
117. Мансурова И.Д. Роль эндоплазматического ретикулума в обмене лекарственных препаратов // Экспер. патол. печени. – Душанбе: Дониш. – 1973. – Вып. 1. – С. 18-19.
118. Мансурова И.Д., Калеткина Л.Г. и соавт. Влияние масла облепихи на ферментативную активность у крыс при остром и хроническом введении гепатотоксина // Экспер. патол. печени. – Душанбе: Дониш. – 1978. – Вып. 3. – С. 102-103.
119. Мансурова Ф.Х. Влияние болгарского розового масла на патологию жёлчного пузыря и жёлчевыводящей системы // Здравоохр. Таджикистана. – 1982. – № 2. – С. 46-51.
120. Масевич Ц.Г., Рысс С.М. Болезни органов пищеварения. – Л.: Медицина. – 1975. – 270 с.
121. Махмалюк В.П. Лекарственные растения в народной медицине. – Саратов: Приволж. кн. изд-во. – 1967. – 391 с.
122. Машанов В.Н., Покровский А.А. Пряноароматические растения. – М.: Агропромиздат. – 1991. – 286 с.
123. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина. – 1985. – Т. 1, 2..
124. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина. – 1991. – 270 с.
125. Меркулов Г.А. Наклеивание замороженных срезов по способу Аничкова // Курс патологической техники. – Л.: 1971. – С. 8-10, 92.
126. Мечков Г., Киров М., Янков С. Изучение гипополипидемического эффекта жирозитала у больных с жёлчнокаменной болезнью и стеатозом печени // МБИ. – София. – 1999. – С. 28-31.
127. Мирошниченко В.П., Гармашевский Л.П., Касаткина Л.Г. и соавт. Определение жёлчных кислот и холестерина в жёлчи // Лаб. дело. – 1982. – № 3. – С. 149-153.
128. Муравьева Д.А., Гаммерман А.Ф. Тропические и субтропические лекарственные растения. – М.: Медицина. – 1974. – С. 41-43.
129. Муравьева Д.А. Фармакогнозия. М.: Медицина. – 1981. – С. 256-258.
130. Мцку Я., Крейча И. Атлас лекарственных растений. – Братислава: Изд-во Словак. АН. – 1981. – С. 24-280.

131. Насыров Х.М. Биооксиданты. – М.: Медицина. – 1983. – С. 48-49.
132. Насыров Х.М. Антиоксидантные свойства противовоспалительных средств // Фармакол. и токсикол. – 1987. – № 6. – С. 113-116.
133. Низкодубова С.В., Федотов Д.С., Писенко Н.Ю. Коррекция нарушенного энергетического метаболизма печени крыс при отравлении тетрахлорметаном с помощью липидов сапреля // Вопр. мед. химии. – 1996. – Т. 37. – С. 53-56.
134. Николаевский В.В., Еременко А.Е., Иванов И.К. Биологическая активность эфирных масел. – М.: Медицина. – 1987.
135. Николаевский В.В. Ароматотерапия. – М.: Медицина. – 2000.
136. Нуралиев Ю.Н., Азонов Д.А. Влияние розанола на жёлчевыделительную функцию печени и активность АТФазных ферментов субклеточных структур гепатоцитов при токсическом поражении печени СС1₄ // Изв. АН РТ. – 1989. – № 4. – С. 74-79.
137. Нуралиев Ю.Н., Вольнская Т.В. Влияние этанола на экскреторную функцию белых крыс // Мат. конф. «Алкоголь и печень». – Душанбе, 1975. – С. 156-158.
138. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Пат. физиол. – 1973. – № 2. – С. 3-10.
139. Ойвин И.А., Гпонюк П.Я. Актуальные вопросы патогенеза и терапии острого воспаления // Пат. физиол. – 1973. – № 2. – С. 13-20.
140. Онысенко В.Е. Функционально-биохимические характеристики и экспериментальная фармакопрофилактика поражений печени прогестиноэстрогенными препаратами // Тез. междунар. конф., посвящ. 100-летию акад. С.В. Аничкова. – СПб. – 1992. – № 2. – С. 162.
141. Пасечник И.Х. Влияние фолиевой кислоты на секреторную функцию печени // Фармакол и токсикол. – 1965. – Т. 28. – № 1. – С. 105-107.
142. Пашков А.Н., Попова С.С., Семинихина А.В. и соавт. Состояние системы глутатиона на активность некоторых Na-ДРН-генерирующих ферментов печени крыс при действии мелатонина в норме и при токсическом гепатите // Бюлл. экспер. биол. мед. – 2005. – Т. 139. – № 5. – С. 520-524.
143. Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // Пат. физиол. экспер. терапия. – 1982. – № 5. – С. 58-61.
144. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. – М.: Медицина. – 1984. – С. 3-4; 138-141.

145. Покровский А.А., Арчаков А.И. Изменение активности некоторых ферментов в гомогенатах печени и в крови крыс при экспериментальном токсическом гепатите // Мат. 1-го Всес. биохим. конгр. – 1964.
146. Полуденный Л.В., Сотник В.Ф., Хланцев Е.Е. Эфиромасличные и лекарственные растения. – М.: Колос. – 1979. – С. 39-44.
147. Попова Р.А., Риппати П.О., Бехтерева З.А. и соавт. Определение суммарного содержания жёлчных кислот и холевой кислоты в жёлчи // Лаб. дело. – 1969. – № 11. – С. 664-665.
148. Порохняк Л.А. Фармакологическая коррекция токсических поражений печени: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 1988. – 44 с.
149. Прокопенко Л.Г., Конопля А.И., Кендеровская Н.Н. Изучение роли эритроцитов в стимуляции иммунного ответа при токсическом поражении печени // Пат. физиол. – 1980. – № 4. – С. 31-35.
150. Протопопов Ф.Ф. Изучение антимикробного действия эфирных масел // Фитонциды. – Киев: Наукова думка. – 1967. – С. 175-176.
151. Пруидзе В.Г., Кекелидзе Н.А. Исследование эфирного масла лавра благородного и его применение в пищевой промышленности // Мат. междунар. конгр. по эфирным маслам. – Тбилиси, 1968. – С. 75-76.
152. Прохорова М.Н. Большой практикум по углеводному обмену. – Л.: Медицина. – 1985.
153. Райнова Л., Цонев И., Петков В. О гипотензивном действии дикой герани // Фармация. – 1968. – Вып. XVIII. – № 5. – С. 12-16.
154. Росин Я.А. Биохимические регуляторы проницаемости // Физиология гистогематических барьеров. – М.: Наука. – 1977. – С. 60-67.
155. Рыткин А.В., Саратиков А.С., Чучалин В.С. и соавт. Гепатопротекторы препятствуют токсическому действию циклофосфана на печень крыс при CCl_4 -гепатите // Экспер. клин. фармакол. – 2005. – Т. 68. – № 2. – С. 47-50.
156. Сало М.А. Лекарственные растения. – М.: Медицина. – 1985. – 248 с.
157. Саратиков А.С. Жёлчеобразовательные и жёлчегонные средства. – Томск: Изд-во Томск. ун-та. – 1962.
158. Саратиков А.С. Бисонергетика жёлчеобразования. – Л.: Медицина. – 1965.
159. Саратиков А.С., Чучалин В.С., Рыткин А.В. и соавт. Гепатопротекторные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры маакис амурской // Экспер. клин. фармакол. – 2005. – Т. 68. – № 2. – С. 51-55.

160. Сейфулла Р.Д., Борисова И.Д. Антиоксидантные свойства нестероидных противовоспалительных средств // Фармакол. токсикол. – 1990. – № 6. – С. 3-9.

161. Семенов С.Р., Лузинский В.К. К фармакологии герани луговой // Лекарственные растения и сырьевые ресурсы Иркутской области. – Иркутск, 1965. – Вып. 4. – С. 168-171.

162. Семенов С.Р., Телятьев В.В. Лекарственные растения Восточной Сибири. – Иркутск: Вост.-Сибир. изд-во. – 1966. – 179 с.

163. Серегин К.Д. Биологическая оценка лекарственных средств. – М.: Медгиз. – 1938. – С. 113-118.

164. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П. и соавт. Лекарственная терапия воспалительного процесса. – М.: Медицина. – 1988. – 235 с.

165. Синяков А. Большой медовый лечебник. – М.: Эксимо-Прес. – 2000. – 590 с.

166. Скаун Н.П. Клиническая классификация современных жёлчегонных препаратов // Врач. дело. – 1965. – № 8. – С. 26-29.

167. Скаун Н.П., Губергриц А.Я. Фармакотерапия заболевания печени и жёлчных путей. – Киев: Здоров'я. – 1971. – С. 5-45.

168. Скаун Н.П., Ковальчук С.Ф. Эффективность антиоксидантов при комбинированном поражении печени $CC1_4$ и этанолом // Фармакол. токсикол. – 1987. – № 3. – С. 52-53.

169. Скуя И.А. Хронические заболевания жёлчных путей. – М.: Медицина. – 1972. – С. 154-163.

170. Смолянова А.М., Ксеидз А.Т. Эфиромасличные культуры. – М.: Колос. – 1976. – С. 159-199.

171. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М.: Медицина. – 1985. – С. 17, 247-339.

172. Солопаев В.П. Регенерация нормальной и патологически порбженной печени. – Горький: Волго-Вятское кн. изд-во. – 1980. – С. 130, 163-169.

173. Сперанский С.Д., Сорока Н.Ф., Сперанская Е.Ч. и соавт. Изучение антиоксидантной активности некоторых противовоспалительных средств // Мат. конф. «Биооксиданты». – М., 1993.

174. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина. – 1977. – С. 67-68.

175. Стречень С.Б., Кресюн В.Н. Механизмы гепатопротективного действия новых производных никотиновой кислоты при эксперимен-

тальном поражении печени CCl_4 // Бюлл. exper. биол. мед. – 1972. – № 7. – С. 58-60.

176.Сыздыков Б.М., Манекеновап К.Б., Даленов Е.Д. Влияние спленоцитов на регенераторные процессы печени при экспериментальном гепатите у крыс. – Астана: Медицина. – 2001.

177.Танасиенко Ф.С. Эфирные масла. – Киев: Наукова думка. – 1985. – 263 с.

178.Ташев Т.А., Белоусов А.С., Грынчаров В.П и соавт. Жёлчегонный эффект болгарского розового масла // Клин. мед. – 1970. – Т. 48. – № 8. – С. 57-61.

179.Телятьев В.В. Лекарственные растения Восточной Сибири. – Иркутск: Восточ.- Сиб. кн. изд-во. – 1971. – С. 258-259.

180.Токин Б.П. Фитонциды как эволюционная и экологическая проблема // Фитонциды. – Киев: Наукова думка. – 1981. – С. 5-12.

181.Толеева П., Толеева И. Возможность применения болгарских эфирных масел // Мат. VIII междунар. конгр. по эфирным маслам. – Тбилиси, 1971. – С. 52-57.

182.Торан Д.Д. Противовоспалительные свойства эфирных масел некоторых видов полыней и тысячелистника // Вопр. теорет. и клин. мед. – Томск, 1981. – Вып. 9. – С. 106-107.

183.Тугаринова В.Н., Микрошевский В.Е. Оценка функционального состояния печени с помощью нагрузки бромсульфалеином в санитарно-токсикологическом эксперименте // Гигиена и санитария. – 1966. – № 11. – С. 55-59.

184.Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение. – М.: Медицина. – 1984.

185.Турова А.Д., Сапожникова Э.Н., Вьен Дьок Ли. Лекарственные растения СССР и Вьетнама. – М.: Медицина. – 1987. – 181 с.

186.Убашев И.О., Лоншакова К.С., Митханов Э.И. Влияние жёлчегонного чая на печень белых крыс при остром токсическом поражении // Фармация. – 1988. – № 3. – С. 52-55.

187.Узбекова Д.Г., Рябков А.Н., Артемова Г.Б. Влияние нормазы на показатели липопероксидазы при токсическом поражении печени // Экспер. клин. фармакол. – 1993. – № 3. – С. 52-55.

188.Утешев Б.С., Прокопенко Л.Г., Конопля Е.Н. Лидокаин как иммуномодулятор при токсическом поражении печени // Экспер. клин. фармакол. – 1997. – № 2. – С. 45-48.

189.Моцер Ф. Ода измене. О свойствах трав. – М.: Медицина. – 1970. – С. 118-119, 159.

190. Фруентов Н.К. Лекарственные растения Дальнего Востока. – Хабаровск: Хабаровск. кн. изд-во. – 1974. – С. 249-250.
191. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Медицина. – 1981.
192. Холов А.К. Гепатозащитные свойства селекартена при внутривенном введении на фоне подострого токсического гепатита // Здравоохранение Таджикистана. – 2004. – № 3. – С. 149-152.
193. Холов А.К., Азонов Д.А., Новицкий Ю.А. Влияние селекартена на антиоксидантную и экскреторную функции печени при поражении печени CCl_4 // Здравоохранение Таджикистана. – 2004. – № 4. – С. 94-98.
194. Хотина А.А. Эфиромасличные культуры. – М.: Сельхозиздат. – 1961. – 359 с.
195. Чернух А.М. Воспаление. – М.: Медицина. – 1981.
196. Чижов П.С. Основные лекарственные растения. – М.: АиФ Принт. – 2005. – 356 с.
197. Чистякова А.М., Фролова Ю.В., Трюанов В.Ф. Гиполипидемическое действие водорастворимых энтеросорбентов холестерина и желчных кислот в эксперименте // Экспер. клин. фармакол. – 1992. – № 5. – С. 41-43.
198. Чумбалов Т.К., Набиев О.К., Бикбулатов Т.Н и соавт. Полуферольные соединения листьев герани холмовой и изучение ее противоопухолевых свойств // Вопр. онкол. радиол. – Алма-Ата. – 1974. – Т. 9. – С. 100-101.
199. Чхве Тхесоп. Лекарственные растения. – М.: Медицина. – 1987. – 606 с.
200. Шишкин О.И. Применение эфирных масел при лечении инфицированных ран // Хирургия. – 1974. – Вып. 4. – С. 3-7.
201. Шукурупий В.А., Гаврилин В.И. Ультразвуковые аспекты гипертрофии клеток печени при экспериментальных воздействиях. – Рига: Зинатне. – 1983.
202. Юшков В.В., Ховинсон В.Х. Влияние и анализ противовоспалительной активности иммуномодуляторов // Пат. физиол. Экспер. терапия. – 1993. – № 2. – С. 11-13.
203. Якобошвили Н., Толадзе Г. Эфиромасличные растения Грузинской СССР. – Тбилиси: Сабочота-Сакартвелла. – 1968. – С. 35-50.
204. Ademuyiwa O., Ajuwon O.R. Vitamin C in CCl_4 Hepatotoxicity // Hum. Exp. Toxicol. – 1994. – V. 13. – № 2. – P. 107.
205. Alijew R.K., Damirow I.A., Islamowa N.A. Nicktore Rosling Azerbajdzanskij SRR zawierajac kumarine: jej pochodne oraz ich z a stosowanit wleczni duvie // Farmacia Polske. – 1963. – Т. 1. – P. 15.

206. Antila F., Lukko C., Wasserman E. Stimulation of Adenylate Cyclase of Guinea Pig Gastric Mucosa by Histamine, Sodium Fluoride and 5(R)Quanylyimido-Diphosphate and Inhibition by Histamine H₁- and H₂-Receptor Antagonists in vitro // Naunun-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 1976. – V. 291. – № 1. – P. 31-36.
207. Arnitz K.R., Greten H., Lang P et al. Effect of Clofibrate and Bezafibrate on Lipids and Lipoproteins of Patients with Hyperlipoproteinemia. – New York. – 1981. – P. 125-129.
208. Bai C.J., Canfield P.J., Stacey N.H. Individual Serum Bile Acid Early Indicator of Carbon Tetrachloride and Chloroform Induced Liver Injury // Toxicology. – 1992. – V. 75. – № 3. – P. 221-234.
209. Cronsten B.N. The Pharmacology of Antiinflammatory Agents. A New Paradigm // Mount Sinai J. Med. – 1993. – V. 60. – № 3. – P. 209-217.
210. Chopra R.N., Nayar S.L., Chopra I.C. Glossary of Indian Medicinal Plants. – New Delhi. – 1956. – 178 p.
211. Ganellin C.R., Durant G.J., Emmet J.C. Some Aspects of Histamine H₂-Receptor Antagonists // Fed. Proc. – 1976. – V. 35. – № 8. – P. 1924-1930.
212. Galelli M., Diaz G.M., Casto J.A. Decreased Incorporation of ¹⁴C-Leucine in Different Liver Nuclear Protein Fractions at Stages of Carbon Tetrachloride Poisoning in the Rat // Arch. Toxicol. – 1994. – V. 68. – № 3. – P. 206-209.
213. Gallo J.M., Chung L.L., Kim H. et al. Physiological and System Analysis Hybrid Pharmacokinetic Model to Characterize Carbon Tetrachloride Blood Concentrations Following Administration in Different Oral Vehicles // J. Pharmacokin. Biopharm. – 1993. – V. 21. – № 5. – P. 551-574.
214. Hasimura Y., Tesohke R., Lieder C.S. Increased Carbon Tetrachloride and its Mechanism of Chronic Consumption // Gastroenterology. – 1974. – V. 66. – P. 415-421.
215. Kanase R., Patil S., Kanase A. Effect of Hepatoprotective Ayurvedic Drugs on Lysosomal Enzymes during Hepatic Injury Induced by Single Doses of CCl₄ // Indian J. Exp. Biol. – 1994. – V. 32. – № 5. – P. 328-332.
216. Karrer W. Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exklusive Alkaloide). – Basel-Stuttgart. – 1958.
217. Hocking G.M. Pakistan Medicinal Plants // Qual. Plant et Mater. Veg. – 1958. – V. 5. – № 1-2. – P. 145-153.
218. Luachivich V.V., Michin V.M., Dolgva V. et al. Functional and Structural Changes in Liver Mitochondria of Rats to CCl₄ in Toxic Carbon

Smoileson State of Electron Transport Chain // *Biocyt. Pharmacol.* – 1971. – V. 20. – № 7. – P. 1437-1441.

219. Melmon K.L., Bourene H.R., Mechanisms of Inflammation // *Clin. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1974. – V. 16. – № 5. – P. 886-891.

220. Millan A., Chintemi Marta R. El mecanismo de accion de las dropas antiinflamatorias no esteroides // *Gac. med. Caracas.* – 1992. – V. 100. – № 4. – P. 286-291.

221. Mongold J.J., Suspligas et al. Anti-Inflammatory Activity of Rides Nigrum Leaf in Rats // *Plant med. et phytoter.* – 1993. – V. 26. – № 2. – P. 109-116.

222. Moody D.E. Effect of Phenobarbital Treatment of Carbon Tetrachloride mediated Cytochrom P-450 Loss and Diene Conjugate Formation // *Toxicol. Lett.* – 1972. – V. 61. – № 2-3. – P. 213-224.

223. Patil S., Kanase A., Varute A.T. Effect of Hepatoprotective Ayurvedic Drugs on Lipolitic Activity during CCl₄-induced Acute Hepatic Injury in Albino Rats // *Indian J. Exp. Biol.* – 1993. – V. 31. – № 3. – P. 265-269.

224. Payer J.L., Floya R.A., Mccay R. et al. Spin-Trapping of the Trichlormethyl Radical produced during Enzymic NADPY. Oxidation in the presence of Carbon Tetrachloride or Bromotrichlormethane // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – V. 539. – № 3. – P. 402-409.

225. Reddy D.C. et al. Carbon Tetrachloride Cirrhosis in Rats // *Pathology.* – 1961. – V. 74. – № 1. – P. 73-80.

226. Rena S.V.S., Resogi S. Liver Function in Rats treated with Carbon-tetrachloride after Parathyroidectomy // *Proc. Indian Nat. Sci. Acad.-B.* – 1993. – V. 59. – № 2. – P. 129-134.

227. Rescnagel R.O. Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity // *Pharmacol. – Rew.* – 1967. – V. 19. – № 19. – P. 145-209.

228. French D.H. Ethnobotany of the Umbelliferae // *Biol. and Chem. of the Umbelliferae*: Ed. By V. Heywood. – London. – 1971. – P. 385-412.

229. Rao K.A., Rescnagel R.O. Early Onset of Lipoprooxidation in Rat Liver after Carbon Tetrachloride Administration // *Exper. Molecular. Pathol.* – 1968. – V. 9. – № 2. – P. 271-278.

230. Steinmttz E.F. *Materia medica vegetables*, m. 1-3. – Amsterdam. – 1954. – 589 p.

231. Seher A., Ivanov S.A. Natural Antioxidantes des Fitten Oles von *Foeniculuv Vulgare* Miller // *Fette Seifen. Anstri. Cytel.* – 1976. – V. 78. – № 6. – P. 224-228.

232.Slater T., Delaney V. The Effects of Various Drugs and Toxic Agents on Bile Rate Composition in Rat // Toxicol and Appl. Pharmacol. – 1971. – V. 20. – P. 1957-1959.

233.Stegner R.J., Jonson E.A. Further Observations upon Effects of Phenobarbital Pretreatment on the Hepatotoxicity of Carbon Tetrachloride // Exh. a Molec. Patholog. – 1971. – V. 14. – № 142. – P. 202-227.

234.Walterfeld C.J., Turton J.A., Skales M. et al. Urinary Taurine and Creatine as Markers of Liver Distruction // Hum. Exp. Toxicol. – 1992. – V. 11. – № 5. – P. 433-494.

235.Walterfeld C.J., Turton J.A., Skales M. et al Reduction of Liver Taurine in Rats by Alanine Treatment increases Carbon Tetrachloride Toxicity // Toxicology. – 1993. –V. 77. – № 1-2. – P. 7-20.

236.Yukio H., Jtary Y., Eilchi G. Characterization of Mouse Hepatocyte Growth Stimulating Factor in Serum of Mice freaked with Carbon Tetrachloride // Cytm. and Pharm. Bull. – 1992. – V. 40. – P. 452-455.

Содержание

Предисловие.....	3
Биологическая роль эфирных масел.....	7
Эфиромасличные растения в народной медицине.....	11
Применение эфирных масел в современной медицине.....	19
Физико-химические свойства эфирных масел.....	24
Гепатопротективные свойства гераноретинола и эфирных масел в норме и при токсическом поражении печени CCl_4	32
Жёлчегонное действие гераноретинола и эфирных масел у интактных животных.....	35
Холеретические свойства гераноретинола и эфирных масел при экспериментальной гиперхолестеринемии.....	40
Жёлчегонное действие гераноретинола и эфирных масел при токсическом поражении печени CCl_4	43
Влияние эфирных масел и гераноретинола на антитоксическую и экскреторную функции печени при токсическом гепатите.....	48
Влияние гераноретинола и эфирных масел на белковообразующую и ферментативную функции печени при токсическом гепатите.....	52
Влияние гераноретинола и эфирных масел на активность печеночных ферментов при подостром и хроническом гепатите.....	53
Влияние гераноретинола и эфирных масел на липидный состав сыворотки крови и паренхимы печени (общие липиды, холестерин, билирубин, липопротеиды и триглицериды).....	57
Влияние гераноретинола и эфирных масел на уровень липидов, сиаловых кислот и гликогена в ткани печени при токсическом гепатите.....	59
Антиоксидантные свойства гераноретинола и эфирных масел при токсическом гепатите.....	62
Патоморфологическое исследование печени животных при токсическом поражении печени CCl_4	64
Спазмолитические свойства гераноретинола и эфирных масел.....	70
Противовоспалительные свойства гераноретинола и эфирных масел.....	75
Влияние гераноретинола и эфирных масел на повышенную проницаемость капилляров кожи и брюшины.....	77
Влияние гераноретинола и эфирных масел на динамику и течение артритов, обусловленных введением серотонина и гистамина.....	80
Влияние гераноретинола и эфирных масел на артрит, обусловленный введением формалина.....	82
Общая характеристика безвредности гераноретинола и эфирных масел.....	84
Заключение.....	103
Литература.....	109

Подписано в печать 26.12.2011.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура литературная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 8 Тираж 300 Заказ №124

АООТ «Матбуот»
Министерства культуры Республики Таджикистан.
734025, г. Душанбе, пр. Рудаки, 37.



