

Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів, що містять біологічні активні речовини рослинного походження, зокрема до способу одержання засобу з гепатопротекторною дією на основі іонізованого екстракту листя брусниці з L-аргініном.

В даний час відзначається зростання кількості хронічних захворювань печінки, і вони посідають одне з провідних місць серед причин непрацездатності та смертності населення у всьому світі. За даними American Liver Foundation, близько 100 мільйонів людей мають неалкогольну жирову хворобу печінки, 2,7 мільйона жителів мають діагноз хронічного гепатиту С [1].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) охоплює спектр захворювань печінки, починаючи від простого стеатозу (накопичення жиру в печінці) до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Зі зростанням поширеності та відсутністю специфічної фармакотерапії, НЖХП є нагальною проблемою громадського здоров'я. Розуміння патофізіології НЖХП має вирішальне значення для розробки ефективних методів лікування та профілактичних стратегій. Печінка відіграє ключову роль у метаболізмі ліпідів. При НЖХП існує дисбаланс між засвоєнням та утилізацією ліпідів. Підвищене поглинання вільних жирних кислот, посилений *de novo* ліпогенез та знижене бета-окислення сприяють накопиченню ліпідів у гепатоцитах [2].

Листя брусниці звичайної є багатим джерелом фенольних сполук. Хімічний склад визначається переважно похідними галотанінів та флаван-3-олів. Галотаніни - це група гідролізованих танінів, мономер галотанінів - це естер глюкози та галоїчної кислоти. Головними сполуками галотанінів є сангвін Н-6, Н-10 та ламбертіанін С. Основні представники похідних флаван-3-олів - це епікатехін та (+)-катехін [3].

Суттєву роль у фармакологічній активності речовини відіграє ступінь іонізації, оскільки іонізований член пари, завдяки своєму електричному заряду, має фізичні та хімічні властивості, які суттєво відрізняються від властивостей його нейтральної спряженої форми [4].

Для повної іонізації біологічно активних речовин використовувалась амінокислота L-аргінін. L-аргінін аліфатична основна - амінокислота. Є однією з двох умовно незамінних амінокислот (поряд з гістидином). Оптично активна, існує у вигляді L-і D-ізомерів. L-Аргінін входить до складу пептидів і білків, особливо високий вміст аргініну в основних білках - гістонах та протамінах (до 85 %).

Відомий спосіб отримання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю з листя винограду сорту Дабуш [5], що включає екстракцію сировини 50 % спиртом етиловим, при співвідношенні сировина екстрагент 1:10 з подальшим упарюванням, фільтрацією, ресорбцією фенольних сполук з осаду водою, упарюванням і сушінням.

До недоліків відомого способу можна віднести однократну екстракцію, яка не дозволяє досягнути максимального витягу із сировини поліфенольних сполук.

Як найближчий аналог вибраний спосіб одержання засобу з протизапальною та антиоксидантною дією [6], що включає екстракцію листя абрикоса звичайного гарячою водою при співвідношенні 1:10 - 1:11 протягом 30 хвилин, фільтрують витяги, упарюють об'єднані витяги під вакуумом до співвідношення 1:1.

До недоліків за найближчим аналогом можна віднести використання води, як екстрагенту, оскільки при даній екстракції екстрагується полісахариди, які не мають антиоксиданту дію, а лише збільшують масу сухого залишку екстракту, також при екстракції водою не екстрагується більша частка флавоноїдів.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу одержання засобу з гепатопротекторною дією на основі іонізованого екстракту листя брусниці з L-аргініном.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі одержання засобу з гепатопротекторною дією на основі іонізованого екстракту листя брусниці з L-аргініном, що включає подрібнення сировини, екстрагують рослинну сировину однократно водним розчином L-аргініну з рН=12,5 у співвідношенні 1:10 протягом 30 хвилин на водяній бані при температурі 90° С, одержаний витяг відфільтровують, потім піддають концентруванню у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С до співвідношення кількості екстракту до сировини 1:1.

Приклад 1.

100 г листя брусниці звичайної, подрібненого до розміру часток 2-3 мм, поміщали в колби, заливали 1 літром розчином L-аргініну з рН=12,5 і екстрагували однократно протягом 30 хв на водяній бані при температурі 90° С, одержаний витяг відфільтровували, фільтрат упарювали за допомогою ротатійного вакуум-випарного апарата до об'єму 100 мл.

Приклад 2.

Дослідження гепатопротекторної активності проводили на експериментальній моделі тетрациклінового токсичного гепатиту. Експерименти проведені на 30 білих безпородних щурах-самцях з вихідною масою 180-200 гр., що містяться в лабораторному раціоні в умовах віварію протягом 15 днів. Їм вводили тетрациклін 500 мг/кг маси тіла ентерально 1 раз на добу протягом 5 днів. Як контрольну групу було взято інтактних щурів [7].

Усі тварини були розділені на 5 груп. Перша група - інтакт, друга група - контрольна патологія (тваринам всередину шлунка ввели 0,5 мл/кг дистильованої води), третя група - препарат порівняння Карсил у дозі 8 мг/кг, четверта групи - іонізований екстракт листя брусниці у дозі 6,5 мг/кг (у перерахунку на суму фенольних сполук), п'ята група - іонізований екстракт листя брусниці у дозі 13,0 мг/кг (у перерахунку на суму фенольних сполук).

Тварини під час експерименту перебували в умовах віварію при температурі (19-24)°С, вологості не більше 50 %, природному світловому режимі "день-ніч", у пластикових клітинах, на стандартному харчовому раціоні гранульованими кормами. Утримання та догляд за тваринами у віварій відповідали положенням Страсбурзької конференції.

Поводження з тваринами проводилося відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [8].

Отримані результати обробляли статистичним методом варіаційних рядів з використанням критерію Манна-Уїтні. Усі розрахунки велися за загальноприйнятими формулами. Результати представлені як $M \pm m$, де M - вибіркове середнє, m - помилка середнього.

Результати вивчення гепатопротекторної активності засобу, одержаного за заявленим способом, наведені у таблиці.

Таблиця

Вплив іонізованого екстракту листя брусниці на біохімічні показники крові щурів при тетрацикліновому ураженню печінки

Група тварин	Доза, мг/кг	АлАт, мкмоль/год.*мл	АсАт, мкмоль/год.*мл	Загальний білірубін, мкмоль/л	Загальний білок, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Каталаза, ммоль/(мин*л)
Інтакт	□	0,70 ±0,07	1,70 ±0,12	13,11 ±1,00	68,44 ±5,48	1,41 ±0,10	44,95 ±3,60
Контрольна патологія	□	1,40 ±0,14*	2,20 ±0,20*	39,00 ±2,00*	53,78 ±4,30*	2,94 ±0,20*	13,06 ±1,04*
Карсил	8,0	0,90 ±0,010**/	1,90 ±0,10**/	14,98 ±1,20**/	71,55 ±5,72**/	1,65 ±0,10**/	29,73 ±2,38**/
Іонізований екстракт листя брусниці	6,5	0,80 ±0,08**	1,81 ±0,12**	14,00 ±1,10**	70,57 ±5,64**	1,60 ±0,11**	35,73 ±2,86**/#
Іонізований екстракт листя брусниці	13,0	0,70 ±0,07**/#	1,70 ±0,15**	11,94 ±1,12**	75,30 ±6,02**	1,30 ±0,10**	43,54 ±3,48**/#

Примітки:

1* - рівень статистичної значущості щодо групи ІК

2. ** □ значення достовірні відносно групи контрольної патології;

3. # □ значення достовірні відносно препарату порівняння Карсил;

У тварин із моделлю токсичної гепатопатії відзначено виражені порушення показників цитолітичного, пігментного, білоксинтетичного та антиоксидантного статусу печінки (табл. 1). У групі контрольної патології рівні АлАт та АсАт зростали відповідно у 2,0 та 1,3 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток вираженого цитолізу гепатоцитів. Концентрація загального білірубину підвищувалася до $39,00 \pm 2,0$ мкмоль/л, а загальний білок знижувався до $53,78 \pm 4,30$ ммоль/л, що вказує на порушення детоксикаційної та білоксинтетичної функцій печінки. Активність каталази зменшувалася більш ніж утричі (до $13,06 \pm 1,04$ ммоль/(хв*л)), що відображає різке пригнічення антиоксидантної системи.

Застосування Карсилу (8 мг/кг) супроводжувалося достовірним зниженням активності трансаміназ: рівні АлАт зменшувалися до $0,90 \pm 0,01$, АсАт - до $1,90 \pm 0,10$ ммоль/год.*мл ($p < 0,05$ відносно контрольної патології). Препарат також сприяв зниженню загального білірубину більш ніж удвічі ($14,98 \pm 1,20$ мкмоль/л) та частковому відновленню синтетичної функції печінки, що підтверджувалося підвищенням загального білка до $71,55 \pm 5,72$ ммоль/л. Активність каталази при цьому зростала до $29,73 \pm 2,38$ ммоль/(хв*л), що вказує на відновлення антиоксидантного потенціалу.

Іонізований екстракт листя брусниці проявив виражену дозозалежну гепатопротекторну активність. У дозі 6,5 мг/кг препарат суттєво знижував рівні АЛат та АСаТ ($0,80 \pm 0,08$ та $1,81 \pm 0,12$, відповідно, $p < 0,05$), нормалізував білірубін ($14,00 \pm 1,10$ мкмоль/л) та покращував білоксинтетичну функцію печінки ($70,57 \pm 5,64$ ммоль/л білка). Водночас активність каталази зростала до $35,73 \pm 2,86$ ммоль/(хв×л), що перевищувало ефект Карсилу ($p < 0,05$).

Максимальний гепатопротекторний ефект спостерігався при застосуванні екстракту у дозі 13 мг/кг. Значення АЛат та АСаТ нормалізувалися до рівня інтактних тварин ($0,70 \pm 0,07$ та $1,70 \pm 0,15$ ммоль/год.×мл, відповідно), а білірубін зменшувався до $11,94 \pm 1,12$ мкмоль/л, що було достовірно нижче не лише від контрольної патології, а й від групи Карсилу ($p < 0,05$). Показники загального білка підвищувалися до $75,30 \pm 6,02$ ммоль/л. Особливо слід відзначити різке зростання активності каталази до $43,54 \pm 3,48$ ммоль/(хв×л), що наближалось до рівня інтактних тварин і достовірно перевищувало антиоксидантний ефект Карсилу ($p < 0,05$).

Таким чином, іонізований екстракт листя брусниці виявив виражені мембраностабілізуючі, детоксикаційні та антиоксидантні властивості, що реалізуються через нормалізацію трансаміназ, покращення пігментного та білоксинтетичного обміну, а також відновлення активності антиоксидантних ферментів. У дозі 13 мг/кг препарат продемонстрував більш потужну гепатопротекторну дію, ніж Карсил, що може свідчити про його високий терапевтичний потенціал як засобу для корекції токсичних уражень печінки.

Таким чином, заявлений спосіб одержання засобу з гепатопротекторною дією на основі іонізованого екстракту листя брусниці з L-аргініном.

1) простота та можливість проведення на стандартному обладнанні у промислових умовах України;

2) використання як екстрагента води, робить спосіб доступним, екологічно безпечним, дешевим, таким що не вимагає роботи з отруйними та шкідливими для здоров'я людини реактивами;

3) наявність вираженої гепатопротекторної активності іонізованого екстракту листя брусниці, одержаного за запропонованим способом;

4) перспективність використання одержаного екстракту як лікарської субстанції для одержання різних лікарських форм.

Список використаних джерел

1. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data / C. Wei et al. International Journal of Clinical Pharmacy. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01397-5> (date of access: 07.12.2025).

2. Glenn C., Feldman S. R. Tetracycline-induced hepatotoxicity. Dermatology Online Journal. 2011. Vol. 17, no. 12. DOI: <https://doi.org/10.5070/d31ds9v5z0> (date of access: 07.12.2025).

3. Study of total antioxidant capacity of red raspberry (Rubus idaeus L.) shoots / O.Y. Maslov et al. Vitae. 2023. Vol. 30, no. 1. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.vitae.v30n1a351486> (date of access: 03.02.2024).

4. Mashkovsky M.D., Yakhontov L.N. Relationships between the chemical structure and pharmacological activity in a series of synthetic quinuclidine derivatives. Progress in drug research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progres des recherches pharmaceutiques. 1969. No. 13. P. 293-339.

5. Спосіб одержання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю: патент України 59681 А, МПК А61К 36/87, А61К 127/00, С11В 1/10, А61Р 29/00, А61Р 39/06. № 2002119121; заявл. 15.11.2002; опубл. 15.09.2003, Бюл. № 9. 8 с.

6. Спосіб одержання засобу з протизапальною та антиоксидантною дією: патент України 41772, МПК А61К 36/736. № u2008114477; заявл. 15.12.2008; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. 8 с.

7. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. руководство: навч. посіб. / ред. О.В. Стефанов. Киев: Вид. дом "Авиц.", 2001. 528 с.

8. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010; L276: 33-79.