

Корисна модель належить до медицини, зокрема до технології одержання лікарських засобів, до хіміко-фармацевтичної, косметичної та харчової промисловості, зокрема стосується способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з гепатопротекторною дією на основі екстракту плодів гранату.

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].

Одними з найактивніших природних антиоксидантів є антоціани. Антоціани належать до родини флавоноїдів, дані сполуки є природними водорозчинними пігментами, що відповідають за інтенсивні червоні та сині кольори різних рослин. Структурно всі антоціани мають ідентичний флавоноїдний скелет С6-С3-С6, який також називають 2-феніл-бензопірилієвим катіоном, даний скелет складається з двох ароматичних кілець (А та В), з'єднаних С-кілцем з двома подвійними зв'язками, який має позитивний заряд [3].

Хімічно антоціани мають глікозидну структуру, пов'язану з агліконом, антоціанідіном. Глікозиди, що поєднують одну або декілька цукрових груп в агліконах, можуть забезпечити стабільність та водорозчинність молекул, тому антоціанідини рідко зустрічаються в природі у формі агліконів. Найпоширенішими цукровими фрагментами, які переважно зв'язані з молекулою в положенні С3 С-кілця або в положенні С5 або С7 А-кілця, є глюкоза; проте також можуть зустрічатися галактоза, арабіноза, рамноза та ксилоза [4].

Головним джерелом антоціанів є плоди рослин, такі як полуниця, ожина, малина, гранат. Загалом антиоксидантна активність антоціанів обумовлена двома механізмами: переносом атома водню і переносом одного електрона. Антиоксидантна активність антоціанів залежить, перш за все, від їх агліконів. У реакціях з окислювачами антоціанідини перетворюються на ароксильні радикали, які порівняно стабільніші завдяки резонансу, ніж вільний радикал, який вони відновили. Кінцевий результат антиоксидантної дії антоціанів включає припинення окислювальної реакції [5].

Гранат (*Punica granatum* L.) - це плодоношене листяне дерево родини Lythraceae, вирощування якого здійснюється в регіонах з теплим кліматом, таких як Південний Кавказ, Закавказзя, Південна та Центральна Азія, а також у Середземномор'ї [6].

Хімічний склад шкірки представлений елаготанінами, катехінами, флавоноїдами, тоді як плоди містять переважно антоціани та органічні кислоти. Відповідно до останніх досліджень було встановлено, що гранат містить у своєму складі наступні види антоціанів: ціанідин-3-О-глюкозид (38,98 % від суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3,5-О-диглюкозид (19,49 % від суми всіх антоціанів), дельфінідин-3,5-О-диглюкозид (17,80 % від суми всіх антоціанів), ціанідин-3,5-О-диглюкозид (11,86 % від суми всіх антоціанів), пеларгонідин-3-О-глікозид (7,20 % від суми всіх антоціанів) і дельфінідин-3-О-глюкозид (4,66 % від суми всіх антоціанів) [7].

Відомий спосіб отримання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю з листя винограду сорту Дабуш [8], 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.

Відомий спосіб одержання засобу з протизапальною та антиоксидантною дією [9], 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 - найближчий аналог.

До недоліків способу 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.

Задачею корисної моделі є розробка способу одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з гепатопротекторною дією на основі екстракту плодів граната.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі одержання засобу у формі розчину для внутрішнього застосування з антиоксидантною дією на основі екстракту плодів граната, що включає екстракцію рослинної сировини, згідно з корисною моделлю, відважують плоди граната, пресують сировину, додають 96 % етанол у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують розраховану кількість бензоату натрію, L-аргініну, L-цитруліну, міо-інозиту, бетаїну, лимонної кислоти, до екстракту плодів граната додають, поступово постійно поміщаючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші, при цьому розчин включає наступне співвідношення компонентів, мас. %: бензоат натрію - 0,1-0,2, бетаїн - 0,5-5,0, лимонна кислота - 0,5-5,0, L-цитрулін - 0,5-5,0, L-аргінін - 1,0-5,0, міо-інозитол - 1,0-5,0, екстракт плодів граната - 20,0-70,0, вода очищена - до 100,0.

Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше. Одержаний засіб має умовну назву "Аргіклін".

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1. Відважують 1000 кг плодів граната, пресують сировину, додають 1500 л 96 % етанолу, у трикратній кількості до витягу, фільтрують, концентрують фільтрат у 10-20 разів у вакуум-випарному апараті при температурі 50-60 °С, відважують 10,0 г L-аргініну, 5,0 г L-цитруліну і 10,0 г міо-інозиту, 5,0 г бетаїну, 5,0 г лимонної кислоти, 0,2 г бензоату натрію, до екстракту плодів граната додають поступово, постійно поміщаючи бензоат натрію, L-аргінін, L-цитрулін, міо-інозитол, бетаїн, лимонну кислоту і воду очищену до одержання однорідної суміші. Одержаний розчин для внутрішнього застосування фасують у саше.

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 г, що містяться в лабораторному раціоні в умовах Як контрольна група були взяті інтактні щури [10].

Усі тварини були розділені на 5 груп. Перша група - інтакт, друга група - контрольна патологія (тваринам всередину шлунка водили 0,5 мл/кг дистильованої води), третя група - препарат порівняння Карсил у дозі 8 мг/кг, четверта групи - "Аргіклін" у дозі 2 мл/кг (7,5 мг/кг у перерахунку на суму фенольних сполук), п'ята група - "Аргіклін" у дозі 4 мл/кг (15,0 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 віварію відповідали положенням Страсбурзької конференції.

Поводження з тваринами проводилося відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [11].

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 представлені у таблиці.

Таблиця

Вплив засобу "Аргікліну" на біохімічні показники крові щурів при тетрацикліновому ураженню печінки $n=5$, ($M \pm m$)

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 $\pm 0,07$	1,70 $\pm 0,12$	13,11 $\pm 1,00$	68,44 $\pm 5,48$	1,41 $\pm 0,10$	44,95 $\pm 3,60$
Контрольна патологія	□	1,40 $\pm 0,14^*$	2,40 $\pm 0,20^*$	39,00 $\pm 2,00^*$	53,78 $\pm 4,30^*$	2,94 $\pm 0,20^*$	13,06 $\pm 1,04^*$
Карсил	8,0	0,90 $\pm 0,010^{**}/^{**}$	2,00 $\pm 0,10^{**}/^*$	14,98 $\pm 1,20^{**}/^{**}$	71,55 $\pm 5,72^{**}$	1,65 $\pm 0,10^{**}/^{**}$	29,73 $\pm 2,38^{**}/^{**}$
"Аргіклін"	7,5 ⁴	0,80 $\pm 0,08^{**}$	2,00 $\pm 0,12^{**}/^*$	13,00 $\pm 1,10^{**}$	70,57 $\pm 5,64^{**}$	1,56 $\pm 0,11^{**}$	38,73 $\pm 2,86^{**}/^{**}/\#$
"Аргіклін"	15,0 ⁴	0,76 $\pm 0,07^{**}/\#$	1,90 $\pm 0,15^{**}$	11,31 $\pm 1,12^{**}/^{**}/\#$	68,86 $\pm 3,02^{**}$	1,45 $\pm 0,10^{**}/\#$	40,54 $\pm 3,48^{**}/\#$

Примітки:

- 1* $p < 0,05$ - рівень статистичної значущості щодо групи ІК
2. ** $p < 0,05$ - значення достовірні відносно групи контрольної патології
3. # $p < 0,05$ - значення достовірні відносно препарату порівняння Карсил
4. & $p < 0,05$ - значення достовірні відносно "Аргіклін" в дозі 7,5 мг/кг
5. Доза еквівалентна сумі фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту.

У тварин із моделлю токсичної гепатопатії відзначено виражені порушення показників цитолітичного, пігментного, білоксинтетичного та антиоксидантного статусу печінки (див. таблицю). 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 $2,00 \pm 0,10$ 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.

Засіб "Аргіклін" проявив виражену дозозалежну гепатопротекторну активність. У дозі 7,5 мг/кг засіб суттєво знижував рівні АлАт та АсАт ($0,80 \pm 0,08$ та $2,00 \pm 0,12$ відповідно, $p < 0,05$), нормалізував білірубін ($13,00 \pm 1,10$ мкмоль/л) та покращував білоксинтетичну функцію печінки ($70,57 \pm 5,64$ ммоль/л білка). Водночас активність каталази зростала до $38,73 \pm 2,86$ ммоль/(хв×л), що перевищувало ефект Карсилу ($p < 0,05$).

Максимальний гепатопротекторний ефект спостерігався при застосуванні засобу "Аргіклін" у дозі 15,0 мг/кг. Значення АлАт нормалізувалися до рівня інтактних тварин ($0,70 \pm 0,07$ ммоль/год.×мл відповідно), а білірубін зменшувався до $11,31 \pm 1,12$ мкмоль/л, що було достовірно нижче не лише від контрольної патології, а й від групи Карсилу і інтактної групи ($p < 0,05$). Показники загального білка підвищувалися до $68,86 \pm 3,02$ ммоль/л. Особливо слід відзначити різке зростання активності каталази до $40,54 \pm 3,48$ ммоль/(хв×л), що наближалось до рівня інтактних тварин і достовірно перевищувало антиоксидантний ефект Карсилу ($p < 0,05$).

Таким чином засіб під умовною назвою "Аргіклін" 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 15,0 і 7,5 мг/кг засіб продемонстрував більш потужну гепатопротекторну дію, ніж Карсил, що може свідчити про його високий терапевтичний потенціал як засобу для корекції токсичних уражень печінки.

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. Zhao X., Yuan Z. Anthocyanins from Pomegranate (*Punica granatum* L.) and Their Role in Antioxidant Capacities in Vitro. *Chemistry & Biodiversity*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100399> (date of access: 20.12.2025).
4. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Antioxidant Activity of Anthocyanins and Anthocyanidins: A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences*. - 2024. - Vol. 25, no. 22. - P. 12001. - DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252212001> (date of access: 20.12.2025).
5. Nutraceutical Potential of Anthocyanins: A Comprehensive Treatise / A. M. Noman et al. *Food Science & Nutrition*. - 2025. - Vol. 13, no. 5. - DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.70164> (date of access: 20.12.2025).
6. Joshi M., Schmilovitch Z., Ginzberg I. Pomegranate Fruit Growth and Skin Characteristics in Hot and Dry Climate. *Frontiers in Plant Science*. - 2021. - Vol. 12. - DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.725479> (date of access: 20.12.2025).
7. Analysis of composition and antimicrobial activity of pomegranate (*punica granatum*) fruit extract against gram-negative multi-drug resistant bacteria from clinical isolates / O. Maslov et al. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2025. P. e11389. DOI: <https://doi.org/10.55251/jmbfs.11389> (date of access: 20.12.2025).
8. Спосіб одержання поліфенольного комплексу "Флавітин" з протизапальною, анальгетичною, противиразковою та антиоксидантною активністю: Патент 59681 А Україна: 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.
9. Спосіб одержання засобу з протизапальною та антиоксидантною дією: Патент 41772 Україна: А61К 36/736. № u2008114477; заявл. 15.12.2008; опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11. - 8 с.

10. Evaluation of Anti-Inflammatory, Antioxidant Activities and Molecular Docking Analysis of *Rubus idaeus* Leaf Extract / O. Maslov et al. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2024. - Vol. 17, no. 1. - P. 105-122. - DOI: <https://doi.org/10.35516/jjps.v17i1.1808> (date of access: 06.09.2025).

11. 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.