



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124406** (13) **U**  
(51) МПК (2018.01)  
**A61K 36/45** (2006.01)  
**A61K 127/00** (2006.01)  
A61P 13/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 09935</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>13.10.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2018</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2018, Бюл.№ 7</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Соколова Катерина Віталіївна (UA), Подплетня Олена Анатоліївна (UA), Залигіна Євгенія Володимирівна (UA), Дарзулі Наталя Петрівна (UA), Грошовий Тарас Андрійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ", вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044 (UA), ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)</b></p>
---	--

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ГРУШАНКИ КРУГЛОЛИСТОЇ ЯК ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ТА НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ**

**(57) Реферат:**

Застосування сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг як протизапального та нефропротекторного засобу.

UA 124406 U



Корисна модель належить до фармацевтичних засобів невизначеної структури, що містять матеріал з рослин або їхніх похідних, та може бути використаною в медицині і фармації для комплексної терапії та профілактики гострого постстрептококового гломерулонефриту.

5 Гострий гломерулонефрит - це гостре імунозапальне захворювання з переважаючим ураженням клубочкового апарату обох нирок. Частіше зустрічається гломерулонефрит, обумовлений стрептоковою інфекцією (12 штам  $\beta$ -гемолітичного стрептококу групи А) [1].

Токсини стрептококу пошкоджують структуру базальної мембрани клубочків, викликають появу у неї аутоантигенних властивостей. У відповідь утворюються антитіла класів IgG та IgM з подальшим утворенням імунних комплексів, які осідають на базальній мембрані чи формуються  
10 прямо на ній з розвитком імунного запалення клубочків нирок [1].

Патогенетичне лікування направлене на пригнічення аутоімунного запалення, зниження проникності базальної мембрани клубочків, відновлення видільної функції нирок.

Нерідко наслідками гострого постстрептококового гломерулонефриту є хронізація процесу, що призводить до розвитку хронічної хвороби нирок [1]. Терапія хронічної хвороби нирок довготривала, зачасу постійна. В цьому випадку доцільно застосовувати фітопрепарати, які  
15 відрізняються безпечністю навіть при довготривалому використанні. Існує необхідність в препаратах, які сповільнюють прогресування ниркових захворювань та покращують ниркові функції, тобто чинять нефропротекторний ефект та залишаються при цьому безпечними у застосуванні.

20 Асортимент препаратів рослинного походження з нефропротекторними властивостями значно обмежений. Актуальним питанням нефрології та фармакології залишається пошук ефективних засобів фармакологічної корекції порушень функцій нирок при хронічній хворобі нирок.

Відомий засіб афлазин, який містить сухий екстракт гібіскуса, виявляє протизапальну, протинабрякову дію, чинить антиадгезивний ефект, що робить неможливим адгезію  
25 мікроорганізмів на стінках сечовивідних шляхів, їх розвиток та розмноження. Попереджує розвиток дізурічних явищ. Із недоліків можливі алергічні реакції на компоненти препарату [3].

Відомий засіб леспефрил, у формі настойки з із пагонів леспедези двоколірної, сприяє збільшенню ниркової фільтрації, зменшує азотемію, прискорює виведення азотистих шлаків із сечею, збільшує діурез, посилює виведення натрію і меншою мірою калію. Препарат застосовують як гіпоазотемічний і діуретичний засіб для симптоматичної терапії при хронічній  
30 нирковій недостатності. Однак леспефрил, через наявність у складі етанолу, не можна призначати хворим, які застосовують препарати, що пригнічують центральну нервову систему, інсулін, цукрознижувальні засоби (метформін, сульфонаміди), лікарські засоби для лікування алкоголізму (наприклад дисульфідам). Рідко препарат може спричинити гіпонатріємію [3].

Відомий засіб тринефрон-здоров'я, містить екстракт рідкий з трави золототисячника, листя розмарину лікарського, кореня любистку лікарського, комплексна активність якого проявляється у протизапальній дії та усуненні спазму сечовивідних шляхів, сечогінному, вазодилатаційному та антибактеріальному ефектах. Під впливом препарату посилюється виділення солей сечової  
40 кислоти і змінюється кислотність сечі, що запобігає утворенню та росту конкрементів у сечовивідних шляхах і протидіє росту бактерій. Внаслідок дії розмаринової кислоти пригнічується вивільнення медіаторів запалення, що зумовлює стійкий протизапальний ефект. Наявна широка антимікробна дія. Дія препарату на каналцеву і клубочкову систему нирок призводить до зниження виділення білка при протеїнурії. Однак препарат протипоказаний при пептичній виразці у стадії загострення. Не застосовується як монотерапія у випадках порушення функції нирок, а також, для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою  
45 недостатністю [3].

Найбільш близьким до заявленого об'єкту є відомий засіб Канефрон Н, який містить водно-спиртовий екстракт з трави золототисячника, кореня любистка, листя розмарина, виявляє комплексну активність, що проявляється у протизапальній дії та усуненні спазму сечовивідних шляхів, сечогінному, вазодилатаційному ефектах. Чинить антимікробну дію. Дія препарату на каналцеву і клубочкову систему нирок призводить до зниження виділення білка при протеїнурії. Із недоліків є те, що препарат протипоказаний при пептичній виразці у стадії загострення, не застосовується для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою  
55 недостатністю [3].

В основу корисної моделі поставлена задача дослідити нові фармакологічні властивості сухого екстракту з листя грушанки круглолистої, як безпечного нефропротекторного засобу, застосування якого сприяло б пригніченню запалення, відновленню видільної функції нирок, зниженню проникності базальної мембрани клубочків.

Поставлену задачу можна вирішити тим, що фармацевтичний засіб, а саме сухий екстракт з листя грушанки круглолистої, згідно з корисною моделлю, є нетоксичним, виявляє протизапальну та нефропротекторну дію при експериментальному гострому постстрептококковому гломерулонефриті.

5 Сухий екстракт з листя грушанки круглолистої відрізняється від відомих лікарських засобів тим, що технологічний процес його отримання дозволяє провести максимальне вилучення біологічно активних речовин із рослинної сировини, зокрема комплексу фенольних сполук (флавоноїдів та поліфенолів), які впливають на сечовидільну систему та чинять протизапальну та нефропротекторну дію, при цьому безпечні у використанні.

10 Данні літератури свідчать про те, що біологічно активні речовини, у складі лікарської рослинної сировини грушанки круглолистої, є безпечними і, відповідно, цікавими з метою профілактики та комплексної терапії запальних захворювань нирок [4].

Сукупність ознак корисної моделі є суттєвою, оскільки відповідає очікуваному технічному результату.

15 Приклади, що наведені нижче, ілюструють аспекти даної корисної моделі. В них представлені експериментальні дані, які свідчать про позитивну дію та переваги сухого екстракту з листя грушанки круглолистої перед засобом порівняння на тлі гострого постстрептококкового гломерулонефриту.

20 Приклад 1. Визначення токсикологічних характеристик сухого екстракту з листя грушанки круглолистої.

Гостру токсичність сухого екстракту з листя грушанки круглолистої вивчали на 40 білих нелінійних статевозрілих мишах обох статей (по 10 особин у кожній групі) масою  $19,9 \pm 0,08$  г та 24 білих щурах обох статей (по 6 особин у кожній групі) масою  $229,4 \pm 1,54$  г, яких утримували на стандартному раціоні віварію, після попереднього 10-добового карантину.

25 Згідно з методичними рекомендаціями [5] введення сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в лімітуючій дозі (5 г/кг) загибелі тварин не викликало. Оцінку токсичного впливу екстракту на організм проводили аналізуючи динаміку змін маси тіла тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка маси тіла білих мишей обох статей при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сухого екстракту з листя грушанки круглолистої у дозі 5 г/кг ( $M \pm m$ ,  $n=40$ )

Групи	Вихідний стан, г	3 доба, г	7 доба, г	14 доба, г
Самці				
Контрольна	$19,9 \pm 0,21$	$20,1 \pm 0,23$	$20,3 \pm 0,22$	$20,3 \pm 0,23$
Екстракт*	$19,9 \pm 0,22$	$20,0 \pm 0,23$	$20,2 \pm 0,21$	$20,3 \pm 0,22$
Самки				
Контрольна	$20,0 \pm 0,11$	$20,0 \pm 0,10$	$20,1 \pm 0,09$	$20,2 \pm 0,08$
Екстракт*	$20,0 \pm 0,13$	$20,2 \pm 0,14$	$20,3 \pm 0,13$	$20,4 \pm 0,15$

Примітка: \* - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої;  $n$  - кількість тварин у групі

30 Динаміка змін маси тіла щурів, які отримували внутрішньошлунково сухий екстракт з листя грушанки круглолистої в дозі 5 г/кг, знаходилась у межах фізіологічної норми (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка змін маси тіла білих щурів обох статей при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сухого екстракту з листя грушанки круглолистої у дозі 5 г/кг ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Групи	Вихідний стан, г	3 доба, г	7 доба, г	14 доба, г
Самці				
Контрольна	$230,0 \pm 3,65$	$228,3 \pm 3,07$	$230,0 \pm 2,58$	$230,8 \pm 3,52$
Екстракт*	$230,8 \pm 3,27$	$231,7 \pm 1,67$	$234,2 \pm 2,01$	$230,0 \pm 2,58$
Самки				
Контрольна	$231,7 \pm 3,07$	$230,8 \pm 2,01$	$229,2 \pm 2,01$	$230,0 \pm 2,58$
Екстракт*	$225,0 \pm 2,24$	$228,3 \pm 4,22$	$229,2 \pm 2,71$	$228,3 \pm 1,67$

Примітки: \* - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої

Дослідження гострої токсичності дозволили встановити відсутність видової чутливості та токсичної дії сухого екстракту з листя грушанки круглолистої при введенні мишам та щурам. ЛД50 для досліджуваного екстракту встановити не можливо. Отже, за класифікацією Сидорова К.К. [5], сухий екстракт з листя грушанки круглолистої можна віднести до класу V - практично нетоксичні речовини.

Приклад 2. Дослідження впливу сухого екстракту з листя грушанки круглолистої на процес ексудації при карагеніновому, формаліновому та зимозановому набряках

Антиексудативну активність досліджували на моделях гострого асептичного запалення на 54 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 170-190 г. Дослідженню підлягали екстракт з листя грушанки круглолистої у дозі 100 мг/кг та референтний препарат диклофенак натрію у дозі 8 мг/кг. Препарати вводили внутрішньошлунково за 1 год. до субплантарного введення флогогенів. Щури контрольної групи отримували еквівалентну кількість води. Гостре асептичне запалення моделювали шляхом одноразового субплантарного введення в задню кінцівку білих щурів 0,1 мл 1 % розчину карагеніну, 0,1 мл 2 % розчину формаліну, 0,05 мл 2 % суспензії зимозану [5]. Тварини були розподілені на 9 груп (n=6): 1, 2, 3 група - контрольні щури; 4, 5, 6 групи - на тлі введення екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг в об'ємі 1 мл/кг; 7, 8, 9 група - на тлі введення диклофенаку натрію у дозі 8 мг/кг.

Виразність набряку оцінювали онкометричним методом в динаміці через 1, 2, 3 год. після введення флогогенів. Антиексудативну активність розраховували за формулою:

$$A = 100 \% - ((M_{нд} - M_{зд}) * 100 \% / (M_{нк} - M_{зк}));$$

де А - антиексудативна активність, %;

$M_{нд}$  - об'єм набряклої лапи в досліді;

$M_{зд}$  - об'єм здорової лапи в досліді;

$M_{нк}$  - об'єм набряклої лапи в контролі;

$M_{зк}$  - об'єм здорової лапи в контролі.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № АJAR909 Е415822 FА). Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої (m), відносних показників (абс, %), рівня статистичної значущості (p). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили для середніх величин за t-критерієм Ст'юдента. Зміни вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

1. Антиексудативна активність екстракту з листя грушанки круглолистої на моделі карагенінового запалення.

За даними, наведеними в таблиці 3, введення екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на тлі карагенінового набряку сприяло достовірному пригніченню ексудації та виявлялось вже на 60 хв після введення флогогену. Антиексудативна активність екстракту з листя грушанки круглолистої становила 30 % проти 41 % препарату порівняння.

Таблиця 3

Вплив екстракту з листя грушанки круглолистої на процес ексудації при карагеніновому набряку у білих щурів

Група	Об'єм задньої кінцівки щура, см <sup>3</sup> (M±m, n=6)			
	BC	1 год.	2 год.	3 год.
Контроль	1,75±0,07	3,56±0,11*	4,20±0,18*	4,81±0,18*
Екстракт &, 100 мг/кг	1,33±0,09#	2,59±0,09*#	2,71±0,12*#	2,96±0,13*#
AA, %	-	30	44	47
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	1,28±0,09#	2,34±0,08*#	2,07±0,10*#	1,93±0,14*#
AA, %	-	41	68	79

Примітки: AA - антиексудативна активність, %; BC - вихідний стан; & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ ; n - кількість тварин у групі.

Через 2 год. від початку експерименту показники антиексудативної активності на тлі введення досліджуваних препаратів зростають та досягають свого піку на третій год. На тлі введення екстракту з листя грушанки круглолистої антиексудативна активність складає 44 % проти 68 % препарату порівняння. На третій годині експерименту ці показники становлять 47 % та 79 % відповідно.

Аналізуючи дані таблиці 3, простежується однонаправлена дія референс-препарату диклофенаку натрію та екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на моделі карагенінового набряку, що може свідчити про реалізацію протизапального ефекту останнього за циклооксигеназним механізмом.

2. Антиексудативна активність екстракту з листя грушанки круглолистої на моделі формалінового набряку.

При формаліновому запаленні протягом перших трьох годин після введення флогогену спостерігається збільшення об'єму набряку кінцівки як в контрольній, так і в експериментальних групах тварин. Слід зазначити, що в контрольній групі пік розвитку запалення реєструється на 180 хв. Результати досліджень наведено в таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив екстракту з листя грушанки круглолистої на процес ексудації при формаліновому набряку у білих щурів

Група	Об'єм задньої кінцівки щура, см <sup>3</sup> (M±m, n=6)			
	BC	1 год.	2 год.	3 год.
Контроль	1,97±0,08	2,91±0,13#	3,15±0,11#	3,46±0,10#
Екстракт &, 100 мг/кг	2,30±0,21	3,42±0,29#	3,33±0,25#	3,23±0,26#
AA, %	-	-19	13	37
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	1,82±0,17	2,70±0,24	2,50±0,15*	2,43±0,17*
AA, %	-	7	43	59

Примітка: AA - антиексудативна активність, %; BC - вихідний стан; & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ ; n - кількість тварин у групі.

За даними таблиці 4, через 1 годину після введення флогогену достовірних змін антиексудативної активності на тлі введення препаратів не спостерігали. На 2 год. експерименту антиексудативна активність на тлі лікування екстрактом з листя грушанки круглолистої становила 13 % проти 43 % референс-препарату. Пік антиексудативної активності було зафіксовано на 3 год. експерименту. Вищий протизапальний ефект виявляє, як і слід було очікувати, класичний нестероїдний протизапальний засіб - диклофенак натрію -59 %. Із наведених в таблиці 4 даних випливає, що екстракт з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг виявляє антиексудативну активність, знижуючи виразність набряку на 37 % порівняно з показниками контрольної групи, ймовірно за рахунок мембраностабілізуючої дії, але при цьому дещо поступається в ефективності референс-препарату.

3. Антиексудативна активність екстракту з листя грушанки круглолистої на моделі зимозанового набряку.

Результати досліджень, наведених в таблиці 5, показали достовірне збільшення об'єму задніх кінцівок тварин на моделі зимозанового набряку у всіх дослідних групах.

Вплив екстракту з листя грушанки круглолистої  
на процес ексудації при зимозановому набряку у білих щурів

Група	Об'єм задньої кінцівки щура, см <sup>3</sup> (M±m, n=6)			
	BC	1 год.	2 год.	3 год.
Контроль	1,54±0,18	4,57±0,47#	5,10±0,52#	5,31±0,60#
Екстракт &, 100 мг/кг	2,01±0,15	4,71±0,43#	5,20±0,43#	4,63±0,34#
AA, %	-	11	10	31
Диклофенак натрію, 8 мг/кг	1,86±0,15	3,64±0,23#	5,94±0,29#	4,04±0,28#
AA, %	-	42	42	42

Примітка: AA - антиексудативна активність, %; BC - вихідний стан; & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

На тлі лікування екстрактом з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг пік антиексудативної активності припадає на 3 год. експерименту і становить 31 %. Тоді як диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг виявляє свою ефективність вже з першої години експерименту, яка залишається стабільною впродовж всього експерименту і складає 42 %.

Антиексудативна дія екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на моделі зимозанового набряку свідчить про наявність антилі-поксигеназного компоненту у механізмі його дії.

Приклад 3. Вплив сухого екстракту з грушанки круглолистої на перебіг експериментального гострого постстрептококового гломерулонефриту

Нефропротекторну дію екстракту з листя грушанки круглолистої досліджували на моделі експериментального гострого постстрептококового гломерулонефриту [6]. Експеримент виконаний на 24 тваринах - самцях білих безпородних щурів, що утримувались в стандартних умовах віварію. Тварини були розподілені на 4 експериментальні групи: 1 група - контрольна (інтактні щури),  $n=6$ ; 2, 3, 4 групи (дослідні) - тварини, імунізовані бактеріальною суспензією еталонного штаму *Streptococcus pyogenes*,  $n=6$ ; 3 група - на тлі лікування екстрактом з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг,  $n=6$ ; 4 група - на тлі лікування препаратом порівняння "Канефрон Н" в дозі 20 мг/кг,  $n=6$ . Антигенну суспензію для імунізації тварин отримували шляхом культивування штамму на м'ясопептонному бульйоні в аеробних умовах при температурі 37 °С, подальшому центрифугуванні добової бульйонної культури *Streptococcus pyogenes* впродовж 10-15 хвилин при швидкості 3000 обертів за хвилину та подальшому вилученні супернатанту. Отриману суспензію концентрацією  $10^9$  КОЕ/мл інактивували при 56 °С впродовж 30 хвилин. Із розрахунку 50 мкл суспензії на 1 тварину готували розведення: 9 мл стерильного фізіологічного розчину та 1 мл суспензії (на 1 тварину приходить 500 мкл отриманої знову антигенної суспензії). Імунізацію тварин проводили внутрішньоочеревинно 1 раз на день за схемою: 3 цикли, кожен з яких складався із 1, 3, 5 днів імунізації та 2 днів перерви між циклами. По завершенню досліду тварин виводили із експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом. Для дослідження функціонального стану нирок визначали: діурез з водним навантаженням за 2 год., концентрацію іонів Na та K, вміст сечовини та креатиніну, білка в плазмі та сечі; швидкість клубочкової фільтрації; коефіцієнт маси нирок.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AJAR909 E415822 FA). Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої (m), відносних показників (абс, %), рівня статистичної значущості (p). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили для середніх величин за t-критерієм Ст'юдента. Зміни вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

За даними таблиці 6, введення антигенної суспензії білим щурам викликало ушкодження нирок з розвитком вираженого гіперазотемічного синдрому, на що вказує різке підвищення концентрації сечовини та креатиніну в плазмі крові тварин контрольної групи.

Таблиця 6

Вплив сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на вміст креатиніну та сечовини в плазмі крові білих щурів на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Модельна патологія	Екстракт & 100 мг/кг	«Канефрон Н», 20 мг/кг
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	59,28±1,34	206,43±11,68*	158,79±5,91*#	153,50±6,64*#
Сечовина плазми крові, ммоль/л	4,34±0,08	11,63±0,09*	3,89±0,16*#	4,02±0,24

Примітка: & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вірізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вірізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

- 5 Введення сухого екстракту з листя грушанки круглолистої на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту виявляло виражену гіпоазотемічну дію, про що свідчать зниження концентрації креатиніну та сечовини на 23 % та 67 % порівняно з даними тварин групи модельної патології. Ефективність сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг була однаковою та співставною з такою у препараті порівняння "Канефрон Н".

Таблиця 7

Вплив сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на депураційну функцію нирок білих щурів на тлі гострого пост-стрептококового гломерулонефриту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Модельна патологія	Екстракт & 100 мг/кг	«Канефрон Н», 20 мг/кг
Креатинін сечі, ммоль/л	1,75±0,07	1,21±0,10*	2,86±0,08*#	2,17±0,10*#
Екскреція креатиніна, мкмоль / на 100 г/за 2 год.	3,32±0,14	1,86±0,20*	7,23±0,14*#	6,09±0,23*#
Сечовина сечі, ммоль/л	312,57±7,14	199,88±18,46*	237,84±4,25*	234,28±5,84*
Кліренс сечовини, мл/хв на 100 г	1,14±0,01	0,57±0,06*	1,30±0,07#	1,38±0,04*#

Примітка: & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вірізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вірізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

- 10 Як впливає з таблиці 7, ушкодження нирок антигенною суспензією викликало зниження концентрації креатиніну в сечі тварин контрольної групи та його екскрецію, що свідчить про ушкодження базальної мембрани клубочків та зниження її фільтраційної здатності. На тлі введення досліджуваного екстракту та препарату порівняння у вказаних дозах вміст креатиніну в сечі та його екскреція підвищувались про що свідчить достовірність отриманих даних.
- 15 Ушкодження нирок антигенною суспензією призвело до розвитку гіперазотемії. При цьому концентрація сечовини в сечі знижувався на 36 % відносно контролю. На тлі введення досліджуваного екстракту цей показник підвищився на 20 % відносно показників модельної патології. Кліренс сечовини під впливом сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг та "Канефрону Н" в дозі 20 мг/кг відновлювався до контрольних показників.
- 20 Одним з важливих показників, що характеризує функціональний стан нирок, зокрема екскреторну функцію, є швидкість клубочкової фільтрації.



Таблиця 8

Вплив сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на швидкість клубочкової фільтрації на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Модельна патологія	Екстракт & 100 мг/кг	"Канефрон Н", 20 мг/кг
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв/ на 100 г	0,47±0,02	0,08±0,01*	0,38±0,02*#	0,33±0,02*#

Примітка: & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

5 За даними таблиці 8, ураження нирок тварини, що були імунізовані бактеріальною суспензією еталонного штаму *Streptococcus ruogenes*, супроводжується вираженим зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Так у щурів в групі модельної патології швидкість клубочкової фільтрації на момент завершення експерименту знижувалась в 6 разів у порівнянні з даними контрольної групи. Введення сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг сприяло збереженню функціональної активності нефронів, про що свідчить достовірне підвищення швидкості клубочкової фільтрації у тварин дослідної групи порівняно з даними модельної патології.

10 Протеїнурія, що є одним з симптомів нефропатій, характеризує фільтраційну здатність клубочкової мембрани, а також ступінь канальцевої реабсорбції молекул білка.

Таблиця 9

Вплив сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на концентрацію білка у сечі та його екскрецію на тлі гострого пост-стрептококового гломерулонефриту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Модельна патологія	Екстракт & 100 мг/кг	"Канефрон Н", 20 мг/кг
Загальний білок сечі, мг/мл	0,08±0,003	0,55±0,021*	0,09±0,005#	0,08±0,004#
Екскреція білка, мг/ на 100 г/за 2 год.	0,16±0,01	0,84±0,06*	0,24±0,02*	0,24±0,02*

Примітка: & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

15 За даними таблиці 9, ураження нирок антигенною суспензією характеризується вираженою протеїнурією, про що свідчить збільшення концентрації білка у сечі щурів контрольної групи в 7 разів порівняно з даними контрольної групи тварин. При введенні екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту вміст загального білка в сечі не відрізняється від такого в групі контролю. У щурів, що отримували

20 "Канефрон Н", концентрація білка в сечі знижувалась до рівня фізіологічної норми.

Таблиця 10

Вплив сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на діуретичну функцію нирок білих щурів на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Модельна патологія	Екстракт & 100 мг/кг	«Канефрон Н», 20 мг/кг
Об'єм сечі, мл/на 100 г/ за 2 год.	1,90±0,02	1,53±0,08*	2,54±0,06*#	2,82±0,11*#

Примітка: & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

5 За даними, наведеними в таблиці 11, на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту спостерігається пригнічення діурезу в групі модельної патології, що свідчить про зниження водовидільної функції нирок. У щурів групи модельна патологія об'єм виділеної сечі знижувався на 20 %

10 порівняно з контролем. У тварин, що отримували сухий екстракт з листя грушанки круглолистої на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту, діурез перевищував на 34 % контрольні показники. Аналогічні результати були отримані при введенні тваринам "Канефрон Н": кількість виділеної сечі була достовірно вище контрольних показників на 48 %.

Таблиця 11

Вплив сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на салуретичну функцію нирок у щурів на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Модельна патологія	Екстракт & 100 мг/кг	"Канефрон Н", 20 мг/кг
Калій сечі, ммоль/л	4,26±0,03	3,54±0,31	4,90±0,07*	5,92±0,25*#
Екскреція калію, мкмоль/ на 100 г/за 2 год.	8,08±0,08	5,44±0,56*	12,42±0,35*#	16,62±0,64*#
Натрій сечі, ммоль/л	185,68±4,64	39,58±5,41*	118,23±6,07*#	94,01±11,65*#
Екскреція натрію, мкмоль / за 2 год. / на 100 г	352,28±7,73	60,78±9,55*	299,30±14,91*#	260,68±25,14*#

Примітка: & - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої; \* - значення, що достовірно вирізняються від даних вихідного стану при  $p \leq 0,05$ ; # - значення, що достовірно вирізняються від даних модельної патології при  $p \leq 0,05$ .

15 За даними таблиці 11, ураження нирок тварин антигенною суспензією характеризується погіршенням салуретичної функції, про що свідчило різке зниження концентрації іонів в сечі натрію на 79 % та калію на 17 % в групі модельної патології. Екскреція калію та натрію вірогідно знизилась на 33 % та 83 % відповідно. При цьому в сечі щурів, що отримували сухий екстракт з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг, а також препарат порівняння, концентрація іонів калію та його екскреція були достовірно вищі, ніж у тварин контрольної групи. Концентрація натрію в сечі на тлі введення сухого екстракту з листя грушанки круглолистої та "Канефрон Н" вірогідно збільшувалась відносно показників модельної патології. Екскреція натрію на тлі введення досліджуваного екстракту збільшувалась в 5 разів відносно модельної патології, на тлі введення препарату порівняння - в 4 рази.

20 В ході дослідження впливу сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг на перебіг експериментального гострого постстрептококового гломерулонефриту було встановлено його суттєвий фармакологічний ефект.

25 Так, в умовах ураження нирок лабораторних тварин стафілококовим анатоксином, сухий екстракт з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг при пероральному введенні позитивно

впливав на загальний стан тварин, знижував прояви гострого постстрептококового гломерулонефриту, нормалізував зміни біохімічних показників організму, відновлював видільну функцію нирок, підтримував електролітний баланс, значно знижував вміст в плазмі крові продуктів азотистого обміну, а також сприяв їх виведенню із сечею, таким чином надаючи

5 позитивну дію на перебіг гострого постстрептококового гломерулонефриту.

Таким чином, виявлена нова сукупність фармакологічної дії сухого екстракту з листя грушанки круглолистої, внаслідок чого досягається комплексна дія на сечовидільну систему, що підтверджує розширення області застосування сухого екстракту з листя грушанки круглолистої за рахунок виявлення його нових фармакологічних властивостей.

10 Отримані результати свідчать про те, що запропонований екстракт більш ефективний як нефропротектор на тлі гострого постстрептококового гломерулонефриту на відміну від препарату порівняння.

Заявлений об'єкт - сухий екстракт з листя грушанки круглолистої - сприяє більш успішному лікуванню гострого постстрептококового гломерулонефриту та проявляє себе як безпечний

15 засіб рослинного походження.

Технічний результат, який досягається при використанні корисної моделі, визначається оптимальним складом біологічно активних речовин сухого екстракту з листя грушанки круглолистої, який ефективний при лікуванні гострого постстрептококового гломерулонефриту.

20 Таким чином, розроблене рішення задачі відповідає умові "промислового придатності", і дозволяє кваліфікувати його як корисну модель України.

Джерела інформації:

1. Фармакотерапія: учебник для студ. фарм. ф-тов: перевод с укр. яз. /под ред. О.В. Крайдашенко, И.Т. Крупновицкой, И.Н. Клища, В.Г. Лизогуба. - Винница: Нова Книга, 2013. - 536 с.

25 2. Нефропротекторна дія густого екстракту з листя берези бородавчастої на тлі розвитку експериментальної діабетичної нефропатії у щурів /Н.С. Чорна, Ю.Б. Лар'яновська, О.М. Горбань, Т.К. Юдкевич, Д.М. Бабенко //Клінічна фармація. - 2012. - Т. 16, №1 – С. 60-65.

3. Компендиум 2016 - лекарственные препараты /Под ред. В.Н. Коваленко. - Киев: Морион, 2016.

30 4. Повний атлас лікарських рослин /укладач І.С. Алексеев. - Донецьк: ТОВ "Глорія Трейд", 2013. - 400 с.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації /За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.

35 6. Экспериментальный острый постстрептококковый гломерулонефрит /Н.Ю. Коломеец, Н.И. Аверьянова, Н.Ю. Зарницына, П.В. Косарева //Фундаментальные исследования. -2010. - № 6. - С. 49-53. ISSN: 1812-7339.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Застосування сухого екстракту з листя грушанки круглолистої в дозі 100 мг/кг як протизапального та нефропротекторного засобу.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601