

**ВИВЧЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ
ГЕРАНІ БОЛОТНОЇ НА МОДЕЛІ РІЗАНИХ РАН ПЕЧІНКИ, НИРОК, МАТКИ
ЩУРІВ****Національний фармацевтичний університет (м. Харків)*****Харківський національний медичний університет (м. Харків)****marina.ostapets.22@mail.ru**

Дослідження виконані згідно з планом НДР Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ державної реєстрації 0103U000478; термін виконання 2014 – 2016 рр.).

Вступ. Гемостаз – біологічна система організму, функція якої полягає у збереженні крові в рідкому стані, зупинці кровотечі при пошкодженні стінки судини та розчиненні тромбів, які виконали свою функцію. В підтримці гемостатичного балансу беруть участь прокоагулянтна, антикоагулянтна та фібринолітична системи. Порухення рівноваги між даними ланками гемостазу може призвести як до гіперкоагуляції (тромбозу), так і до гіпокоагуляції (кровотечі). Відомо, що кровотечі є загрозливим та небезпечним ускладненням багатьох уражень, пошкоджень та захворювань, які потребують використання ефективних засобів для запобігання інвалідизації та смертельних наслідків [7, 8]. Асортимент зареєстрованих в Україні препаратів-гемостатиків відносно невеликий і, в основному, складається із препаратів синтетичного походження. Більшість із них можуть викликати тромбоемболії, шкірно-алергічні реакції, нудоту, бронхоспазм, коливання рівня артеріального тиску [9]. Пошук нових гемостатиків, які водночас були б ефективними та безпечними при тривалому застосуванні, є соціальною та економічною необхідністю. В зв'язку з цим особливої актуальності набуває розробка нового гемостатичного засобу рослинного походження. На кафедрі фармакогнозії НФаУ був отриманий сухий екстракт трави герані болотної, яка за даними народної медицини виявляє виражену кровоспинну дію.

Попередньо проведені дослідження комплексу біологічно активних речовин трави герані болотної свідчать про наявність активного тромбоцитарного компоненту у складі екстракту та помірний вплив на I та III фази коагуляційного гемостазу.

Мета дослідження – підтвердження гемостатичної активності сухого екстракту трави герані болотної в умовах модельної патології – кровотечі з ризаних ран печінки, нирок та матки.

Об'єкт і методи дослідження. Для проведення експерименту використовували 18 білих нелінійних

щурів-самок віком 2,5-3 міс. та масою 170 – 200г. Всіх тварин було розділено на 3 групи (по 6 в кожній): 1 група – контрольна, тварини якої отримували 1 мл дистильованої води; 2 група – тварини, які отримували сухий екстракт трави герані болотної в ефективній дозі 3 мг/кг [4]; 3 група – тварини, яким вводили препарат порівняння – екстракт грициків звичайних. Значення дози референс-препарату обирали, спираючись на інструкцію до застосування та користуючись коефіцієнтом видової чутливості Ю. Р. Риболовлева: добова доза рідкого екстракту грициків звичайних для людини складає 75 крапель, для щурів – 0,1 мг/кг [6]. Досліджувані екстракти вводили за 30 хвилин до початку експерименту внутрішньошлунково у вигляді водного розчину, стабілізованого твіном-80.

Паренхіматозні кровотечі викликали на ризаних ранах печінки, нирок та матки. Для цього тварин попередньо наркотизували (1% розчином барбіталу) та робили розріз черевної порожнини, в яку виводили частку печінки та наносили скальпелем надріз розміром 1×0,5 см [2]. Таким же чином ризані рани наносили і на внутрішні органи тварин (нирки, матку), величина яких становила 1×0,7 см на нирках та 1×0,3 см на матці. З метою дослідження тривалості кровотечі на поверхні розрізів кожні 2-3 секунди накладали шматочок фільтрувального паперу. Про закінчення кровотечі свідчив сформований фібриновий згусток, який прилипав до фільтрувального паперу [1].

За результатами експериментів розраховували середню тривалість кровотечі для кожної групи тварин та вірогідність відмінностей між дослідними групами та інтактними тваринами.

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes, закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21. 02. 2006 р. [5].

Таблиця
Гемостатична активність сухого екстракту
трави герані болотної за умов модельної
патології, n = 6

Органи тварин	Тривалість кровотечі, с		
	Контрольна група	Сухий екстракт трави герані болотної, ED ₅₀ = 3 мг/кг	Екстракт грициків звичайних
Печінка	129,5 ± 2,17	99,33 ± 2,85*	109,5 ± 2,79*
Нирки	113,33 ± 2,29	90,83 ± 2,54*	108,17 ± 2,66
Матка	115,5 ± 2,68	83,33 ± 2,06*	102,5 ± 3,02*

Примітка: p < 0,05 щодо контрольної групи тварин.

Статистичну достовірність оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Достовірною вважали різницю при p < 0,05 [3].

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження впливу сухого екстракту трави герані болотної за умов модельної патології наведено в таблиці.

Отримані дані свідчать, що при введенні сухого екстракту трави герані болотної тривалість кровотечі з різаної рани печінки зменшилась в 1,3 рази відносно контрольної групи, та в 1,1 рази порівняно з екстрактом грициків звичайних; з різаної рани нирок – в 1,24 та 1,19 рази відповідно; з різаної рани матки – в 1,38 і 1,23 рази відповідно (табл.).

Встановлено, що сухий екстракт трави герані болотної при введенні щурам в дозі 3 мг/кг проявляє виражену гемостатичну активність, яка може бути обумовлена наявністю у складі біологічно активних

речовин: дубильних речовин, флавоноїдів, елагової та аскорбінової органічних кислот. Відомо, що дубильні речовини мають виражену кровоспинну дію, яка базується на здатності звужувати судини та ущільнювати клітинні мембрани. Антигеморагічна дія флавоноїдів ґрунтується на підвищенні кількості іонів кальцію, який бере участь майже на всіх стадіях гемокоагуляції. Прискорене зсідання крові може бути досягнуто опосередковано – адреналін сприяє утворенню кров'яних згустків, а фенольні сполуки захищають його від інактивації в судинному руслі. Окрім цього флавоноїди також володіють Р-вітамінною активністю – здатні зменшувати проникність та ламкість капілярів, підвищувати їх резистентність. Механізм їхньої дії пояснюється тим, що сполуки з Р-вітамінною дією знижують рівень гіалуронідази, запобігають окисненню аскорбінової кислоти і адреналіну, який підвищує міцність кровоносних судин. Поліфеноли та аскорбінова кислота доповнюють та потенціюють взаємну дію на капіляри.

Таким чином, сухий екстракт трави герані болотної проявляє виражену гемостатичну активність при введенні щурам в дозі 3 мг/кг за умов модельної патології.

Висновки. При дослідженні сухого екстракту з трави герані болотної виявлено, що він проявляє виражену гемостатичну активність відносно інтактних тварин та в порівнянні з референс-препаратом – екстрактом грициків звичайних.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження можливих механізмів дії на фібринолітичну систему сухого екстракту трави герані болотної.

Література

1. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М. : Медицина, 1974. – С. 123–124.
2. Западнюк И. П. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария [и др.] – К. : «Вища школа», 1983. – С. 262–264.
3. Кочетов А. Г. Методы статистической обработки медицинских данных : методические рекомендации / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров [и др.] – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.
4. Остапеч М. О. Вивчення гострої токсичності та ефективної дози сухого екстракту з трави герані болотної / М. О. Остапеч, В. А. Волковой, Г. П. Фомина // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. XIV, № 1 (51). – С. 113–116.
5. Резніков О. Г. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О. Г. Резніков, А. І. Соловійов, О. В. Стефанов // Вісник фармакології і фармацевції. – 2006. – № 7. – С. 47–61.
6. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – 247, № 6. – С. 1513–1516.
7. Bolinger D. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution / D. Bolinger, K. Corlinger, K. A. Tahaka // Anesthesiology. – 2010. – № 113. – P. 1205–1219.
8. Menzel K. Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects : effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic should / K. Menzel, T. Hilberg // European Journal of Applied Physiology. – 2011. – Vol. 111. – P. 253–260.
9. Versteeg H. H. New Fundamentals in Hemostasis / H. H. Versteeg, W. M. Heemsherk, M. Levi // Physiological Reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 327–358.

УДК 615.322:582.751:615.273

ВИВЧЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ТРАВИ ГЕРАНІ БОЛОТНОЇ НА МОДЕЛІ РІЗНИХ РАН ПЕЧІНКИ, НИРОК, МАТКИ ЩУРІВ

Остапеч М. О., Шевцов І. І., Лук'янова Л. В.

Резюме. Широкий спектр фармакологічної дії, відносна безпечність фітопрепаратів поряд з ефективністю та м'яким впливом роблять доцільним їх тривале застосування при паренхіматозних кровотечах. Однією із перспективних лікарських рослин, яка за даними народної медицини виявляє виражену кровоспинну дію, є герань болотна. В роботі експериментально підтверджена гемостатична активність сухого екстракту трави герані болотної в умовах модельної патології. Встановлено, що введення досліджуваного екстракту в його ефективній дозі (ED₅₀ = 3мг/кг) скорочує тривалість кровотечі з різаної рани печінки в 1,3 рази відносно контролю, та в 1,1 рази – в порівнянні з референс-препаратом (екстрактом грициків звичайних); із різаної рани нирок – в 1,24 та 1,19 рази відповідно; із різаної рани матки – в 1,38 та 1,23 рази відповідно. Отримані дані свідчать про виражену

гемостатичну активність сухого екстракту трави герані болотної, яка може бути обумовлена фітохімічним складом рослини, а саме наявністю біологічно активних речовин (елагової та аскорбінової кислот, рутину), які зменшують тривалість кровотечі, підвищують рівень іонів кальцію, а також захищають адреналін (викликає утворення кров'яних згустків) від інактивації в кров'яному руслі.

Ключові слова: сухий екстракт трави герані болотної, модельна патологія, різані рани.

УДК 615. 322:582. 751:615. 273

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ГЕРАНИ БОЛОТНОЙ НА МОДЕЛИ РЕЗАННЫХ РАН ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК И МАТКИ КРЫС

Остапец М. А., Шевцов И. И., Лукьянова Л. В.

Резюме. Широкий спектр фармакологического действия, относительная безопасность фитопрепаратов рядом с эффективностью и мягким действием делают целесообразным их длительное применение при паренхиматозных кровотечениях. Одним из перспективных лекарственных растений, которое по данным народной медицины оказывает выраженное кровоостанавливающее действие, является герань болотная. В работе экспериментально подтверждена гемостатическая активность сухого экстракта травы герани болотной в условиях модельной патологии. Установлено, что введение исследуемого экстракта в его эффективной дозе (ЕД50=3 мг/кг) сокращает продолжительность кровотечения из резаной раны печени в 1,3 раза относительно контроля, и в 1,1 раза – по сравнению с референс-препаратом (экстрактом пастушьей сумки); с резаной раны почек – в 1,24 и 1,19 раза соответственно; с резаной раны матки – в 1,38 и 1,23 раза соответственно. Полученные данные свидетельствуют о выраженной гемостатической активности сухого экстракта травы герани болотной, которая может быть обусловлена фитохимическим составом растения, а именно, наличием биологически активных веществ (эллаговой и аскорбиновой кислот, рутин), которые уменьшают продолжительность кровотечения, повышают уровень ионов кальция, а также защищают адреналин (вызывает образование кровяных сгустков) от инактивации в кровяном русле.

Ключевые слова: сухой экстракт травы герани болотной, модельная патология, резаные раны.

UDC 615. 322:582. 751:615. 273

Studying the Hemostatic Activity of Dry Extract from *Geranium Palustre* Herb on Model of Sword-Cut the Liver, Kidneys and Uterus Rats

Ostapets M. O., Shevtsov I. I., Lukjanova L. V.

Abstracts. Hemostasis – is a biological complex interaction between vessels, platelets and coagulation proteins that when working properly, stops bleeding while maintaining blood flow in the vessel. Hemostasis involves four distinct but at the same time interrelated functions: vessel wall function, platelet function, coagulation and fibrinolysis. Knowledge of the process of hemostasis is therefore important in order to understand the major disease states associated with hemorrhagic and thrombosis. If the blood does not clot sufficiently it may be due to the bleeding disorders.

An assortment of hemostatic drugs that registered in Ukraine mainly consists from drugs of synthetic origin. Majority of them can cause to the dangerous side-effects such as thromboembolism, allergic reactions, vomiting, bronchospasm, fluctuations in blood pressure. The searching of new effective and safety duration long-term hemostatic drugs is social and economic necessity. So, development drugs of nature origin (directly plant origin) are actual problem of practice medicine and pharmacology. One of these valuable plants is *Geranium Palustre*, which detects the severe hemostatic action by folk-medicine dates.

The researches are realized according to the plan of Scientific Researches Work of the National University of Pharmacy «Pharmacological studying of biological active substances and medicine drugs by synthetic and natural origin, their using in practical medicine» (Registration №0103U000478).

The aim of our research – confirmation the hemostatic action of dry extract from *Geranium Palustre* herb in model pathology.

The experiment performed on 18 white nonlinear rats. It was 3 groups: 1 group – control, animals received distillate water; 2 group – animals received extract from *Geranium Palustre* herb in effective dose 3 mg/kg; 3 group – animals received the reference compound – extract of *Bursa Pastoris*. During experiment with animals was followed the International codec's of medical ethics (Venice, 1983), «European convention about protection of spinebone animals, which using with experimental and others scientific purpose» (Strasbourg, 1986), Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes.

Parenchymal bleeding caused on sword-cut of liver, kidneys and uterus. For that before researches we anesthetized animals (by 1% solution of barbamy) and made abdominal incision, which share a liver taken out and applied a scalpel incision size of 140,5cm. In the same way the sword-cuts made on the animals internal organs (kidney, uterus). In order for the studying of time bleeding every 2-3 seconds applied on the surface imposing piece of filter paper. On completion bleeding testified formed fibrin clot, that stuck to the filter paper. Established that introduction of extract *Geranium Palustre* herb decreasing the time bleeding from sword-cut of liver in 1,3 times relative to intact group and in 1,1 times comparison with the reference compound; from sword-cut of kidneys – in 1,24 and 1,19 times in accordance; from sword-cut of uterus – in 1,38 and 1,23 times in accordance.

Obtained results show the severe hemostatic effect of dry extract from *Geranium Palustre* herb that can be due by the phytochemical content of plant, such as elagic and ascorbic acids, rutin which decreasing the time bleeding, increasing the calcium ions level and also protect adrenaline (stimulate the blood clot formation) from inactivation in the bloodstream.

Keywords: dry extract from *Geranium Palustre* herb, model pathology, sword-cut.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 01. 04. 2015 р.