

Savytskiy I. V., Ostapets M. O., Znamerovskiy S. G. Efficiency of plant origin drugs in gastrointestinal bleeding ulcer genesis treatment = Ефективність застосування лікарського засобу рослинного походження для лікування шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу = Эффективность применения лекарственных средств растительного происхождения для лечения желудочно-кишечных кровотечений язвенного генеза. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(11):640-648. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.204936>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4072>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).

755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 02.11.2016. Revised 22.11.2016. Accepted: 30.11.2016.

УДК 616.15-008.1:34-005.1;615.322

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ КРОВОТЕЧ ВИРАЗКОВОГО ГЕНЕЗУ

І. В. Савицький¹, М. О. Остапеч², С. Г. Знамеровський¹

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

marina.ostapets.22@mail.ru

Реферат

Стаття присвячена вивченню впливу біологічно активних речовин родовика лікарського на систему гемостазу та можливість його застосування з метою лікування та профілактики шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу. На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку встановлено, що досліджуваний екстракт проявив виражений гемостатичний ефект відносно контрольної патології (неліковані тварини) та порівняно з референс-препаратом. Підтвердженням даної активності слугували показники вмісту азоту сечовини в сироватці крові та позитивний тест на приховану кров в калі. Одержані результати можна пояснити фітохімічним складом досліджуваного екстракту – поліфеноли (фенільні сполуки з великою кількістю гідроксилів) здатні утворювати зв'язки за донорно-акцепторним механізмом з

гідроксилами плазмових факторів зсідання крові, таким чином вони впливають на коагуляційну фазу системи гемостазу.

Ключові слова: шлунково-кишкові кровотечі, родовик лікарський, гемостаз, виразка шлунку.

EFFICIENCY OF PLANT ORIGIN DRUGS IN GASTROINTESTINAL BLEEDING ULCER GENESIS TREATMENT

I. V. Savytskiy, M. O. Ostapets, S. G. Znamerovskiy

Odessa national medical university

National University of Pharmacy

Abstract

This article is dedicated to the influence of bio-active substances of *Sanguisorba officinalis* on hemostatic system and the possibility of its use in the treatment and prevention of ulcer genesis gastrointestinal bleeding. During the alcohol-prednisolone model experimental study of gastric ulcers the analyzed extract showed notable hemostatic effect comparatively with the control pathology (without treatment) and with the reference drug. This influence was indicated by the content of urea nitrogen in the blood and serum positive test for occult blood in the feces. The results can be explained by the composition of the researched extract: high levels of polyphenols were observed. Polyphenols (phenyl compounds with a large number of hydroxyl groups) are capable to form a donor-acceptor mechanism based connection with hydroxyl groups of plasma coagulation factors, thus, they affect the coagulation phase of the hemostatic system.

Key words: gastrointestinal bleeding, *Sanguisorba officinalis*, hemostatic effect, gastric ulcer.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ЯЗВЕННОГО ГЕНЕЗА

И. В. Савицкий¹, М. А. Остапец², С. Г. Знамеровский¹

¹Одесский национальный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет

Реферат

Статья посвящена изучению влияния биологически активных веществ кровохлебки лекарственной на систему гемостаза и возможность ее применения с целью лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений язвенного генеза. На модели спиртово-преднизолоновой язвы желудка установлено, что исследуемый экстракт проявил выраженный гемостатический эффект относительно контрольной патологии (без лечения) и в сравнении с референс-препаратом. Подтверждением данной активности служили показатели содержания азота мочевины в сыворотке крови и положительный тест на скрытую кровь в кале. Полученные результаты можно объяснить фитохимическим составом исследуемого экстракта – полифенолы (фенильные соединения с большим количеством гидроксильных групп) способны образовывать связи по донорно-акцепторному механизму с гидроксильными группами плазменных факторов свертывания крови, таким образом они влияют на коагуляционную фазу системы гемостаза.

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, кровохлебка лекарственная, гемостаз, язва желудка.

Вступ. Кровотеча – один із невідкладних станів в практичній медицині. Наслідки кровотечі: геморагічний шок, синдром масивної гемотрансфузії, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання, ішемія життєвоважливих органів, можуть бути фатальними або ускладнювати протікання більшості захворювань (інфекційно-септичних, імунних, серцево-судинних, неопластичних, значної частини акушерської патології, хвороб новонароджених та ін.) [1, 2, 3].

Профілактика та лікування кровотеч різного генезу внаслідок їх поширеності, широкого спектру клінічних проявів та ризику виникнення ускладнень є актуальною проблемою сучасної фармакології.

Шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) посідають перше місце в структурі смертності хворих від виразкової хвороби. За літературними даними, виразкові кровотечі складають половину всіх випадків гастродуоденальних кровотеч та супроводжуються високою летальністю – від 10 до 30 % [4]. В Україні щорічно госпіталізують в стаціонари близько 50 тис. хворих із ШКК, в 53,1 % випадках яких етіопатогенетичним чинником слугує виразкова хвороба.

Важливе значення в корекції даних нозологічних станів посідає проведення консервативної гемостатичної та противиразкової терапії, яка в основному ґрунтується на елімінації *H. pylori* [5].

Незважаючи на велику кількість препаратів синтетичного походження, з кожним роком зростає інтерес до використання лікарських засобів рослинного походження. Дана тенденція обумовлена низкою причин, основними з яких є: етіопатогенетична дія фітопрепаратів, можливість тривалого застосування, високий ступінь безпечності при достатній ефективності, а також відносна дешевизна та доступність [6].

За даними народної медицини трава та кореневища Родовика лікарського (*Sanguisorba officinalis* L.) з давніх-давен використовуються для профілактики та лікування кровотеч різного генезу (шлункових, маткових, гемороїдальних, легеневих, носових), однак в клінічну практику препарати із даної рослини ще не впроваджені. Саме тому вона є перспективним об'єктом для дослідження гемостатичної активності, з метою впровадження в практичну медицину як лікарського засобу для профілактики та лікування ШКК з тривалим перебігом.

Метою дослідження було вивчення впливу екстракту родовика лікарського на перебіг кровотечі із виразки шлунку за умов модельованої патології у щурів.

Об'єкт і методи дослідження. Для проведення експерименту використовували 24 білих нелінійних щурів віком 2,5-3 міс обох статей масою 170,0– 200,0 г. Всі тварини були розподілені на 4 групи (по 6 в кожній): 1 група – контрольна, тварини якої отримували дистильовану воду; 2 група – контрольна патологія (тварини, яким моделювали гостру кровотечу із виразки шлунку без лікування); 3 група – тварини, які отримували досліджуваний екстракт; 4 група – тварини, яким вводили препарат порівняння – екстракт грициків звичайних. Значення дози досліджуваного екстракту та референс-препарату обирали, спираючись на інструкцію до застосування та

користуючись коефіцієнтом видової чутливості Ю.Р. Риболовлева [7]. Досліджувані екстракти вводили за 30 хвилин до початку експерименту внутрішньошлунково у вигляді водного розчину, стабілізованого твіном-80.

Для відтворення кровотечі з виразки шлунку використовували модель, суть якої полягає в сумісному введенні преднізолону та етилового спирту. Для цього тварин протягом 12 годин витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного часу щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг і етиловий спирт 80 % у дозі 0,6 мл /100 г маси тіла тварини. Преднізолон попередньо розчиняли в алкоголі. Найбільш ефективна концентрація спирту 80°, що викликає дегідратацію слизової оболонки шлунка і некроз, підібрана емпіричним шляхом. Використання суміші преднізолону та спирту обґрунтоване механізмом дії компонентів. Кортикостероїди інгібують біосинтез простагландинів, що призводить до підсилення агресивних факторів шлункового соку. Ураження слизової оболонки має вигляд «заплаканого шлунку», вся складчаста поверхня кровоточить. Вказана патологія розвивається через 24 години після введення уражуючих факторів [8]. Про наявність кровотечі свідчили за такими показниками як: наявність прихованої крові в аналізі калу та підвищення рівня азоту сечовини.

Визначення вмісту азоту сечовини проводили експрес-методом за допомогою «Уреатесту», метод якого базується на специфічній дії ферменту уреази, що розщеплює сечовину з виділенням аміаку, який в подальшому забарвлює індикатор в блакитний колір. За допомогою даного тесту можна визначити від 20 до 250 мг сечовини в сироватці крові [9].

Для визначення прихованої крові в калі використовували паперові тести фірми «Smith Klein» (Німеччина), які основані на пробі з гваяковою смолою. Для цього кал наносили на просякнутий гваяковою смолою фільтрувальний папір та додавали 2-3 краплі реактиву, до складу якого входить кислота та перекис водню. При наявності крові на фільтрувальному папері з'являється синьо-зелене забарвлення [9].

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), 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. [10].

Статистичну достовірність оцінювали за допомогою однофакторного

дисперсійного аналізу ANOVA. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$ [11].

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження впливу екстракту родовика лікарського за умов модельованої патології – спиртово-преднізолонової виразки шлунку наведено в таблиці.

Аналіз одержаних даних свідчить про виражений гемостатичний ефект екстракту родовика лікарського при кровотечі із виразки шлунку. У інтактної групи тварин аналіз калу на приховану кров давав негативний результат, в той час як у групі контрольної патології спостерівся, навпаки, позитивний результат. При введенні досліджуваного екстракту даний тест показав негативний результат вже на 2 добу експерименту, а при застосуванні екстракту із трави грициків звичайних лише на 3 добу.

Вміст азоту сечовини в сироватці крові в групі тварин, які отримували досліджуваний екстракт знижувався в 2,09 рази відносно групи нелікованих тварин та в 1,5 рази порівняно з референс-препаратом. В групі тварин, яким вводили екстракт родовика лікарського на 3 добу дослідження спостерігалось зниження азоту сечовини на 58,2 % відносно 1 доби та на 28,1 % відносно 2 доби.

Таблиця

Гемостатична активність екстракту родовика лікарського за умов кровотечі із виразки шлунку ($X \pm S_x$, $n=6$)

Досліджувана група тварин	Аналіз калу на приховану кров			Вміст азоту сечовини в сироватці крові, ммоль/л		
	1 доба	2 доба	3 доба	1 доба	2 доба	3 доба
Інтактний контроль	—	—	—	2,0±0,7	1,96±0,8	2,04±0,87
Контрольна патологія (без лікування)	+	+	+	5,9±0,8	5,6±0,6	4,8±0,9
Екстракт родовика лікарського	+	—	—	5,5±0,3	3,2±0,4*	2,3±0,4*
Екстракт із трави грициків звичайних	+	+	—	6,0±0,5	4,8±0,4	3,5±0,8

1. * - $p < 0,05$ порівняно з контролем;
2. ** - $p < 0,05$ порівняно з референс-препаратом;
3. n – кількість тварин в кожній групі.

Одержані дані свідчать про те, що екстракт родовика лікарського може бути рекомендований як гемостатичний засіб для профілактики та лікування шлунково-кишкових кровотеч виразкового генезу. Дану фармакологічну активність досліджуваного екстракту можна пояснити його фітохімічним складом, а саме – високим вмістом поліфенольних сполук. На сьогоднішній день механізм гемостатичної дії поліфенолів невідомий. Однак, спираючись на велику кількість літературних джерел та одержаних в експерименті даних, можна припустити, що активні речовини, які входять до складу родовика лікарського, містять фенільні групи з великою кількістю гідроксилів [12]. Гідроксильні групи можуть утворювати зв'язки за донорно-акцепторним механізмом з гідроксилами плазмових факторів зсідання крові (за походженням – білкової природи).

Таким чином, можна припустити, що поліфеноли можуть впливати на коагуляційну фазу гемостазу за вказаним механізмом.

Література:

1. Oakley C. Hemostasis, coagulation and complications / C. Oakley // Oral Wound healing cell biology and clinical management / ed. by H. Larjava. – 2013. – Vol. 2. – P. 11–38.
2. 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.
3. Bolinger D. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution / D. Bolinger, K. Corlinger, K. Tanaka // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 113, № 5. – P. 1205–1219.
4. Насруллаев М. Н. Лечение желудочно-кишечных кровотечений / М. Н. Насруллаев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 5. – С. 94–98.
5. Профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных, получающих антикоагулянтную и / или антиагрегантную терапию / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, А. Г. Шулимова и др. // Клинический вестник. – 2012. – № 1. – С. 139–141.
6. Биологическая активность соединений из растительных источников / М. Н. Ивашев, А. А. Круглая, И. А. Савенко и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1482–1484.

7. 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.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – 528 с.
9. Камышников В. С. Методы клинической лабораторной диагностики / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
10. Резніков О.Г. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловйов, О.В. Стефанов // Вісник фармакології і фармації. – 2006. – № 7. – С. 47–61.
11. 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.
12. Барабой В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений / В. А. Барабой. – К. : Наук. думка, 1976. – 260 с.

References:

1. Oakley C. Hemostasis, coagulation and complications / C. Oakley // Oral Wound healing cell biology and clinical management / ed. by H. Larjava. – 2013. – Vol. 2. – P. 11–38. (In English)
2. 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. (In English)
3. Bolinger D. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution / D. Bolinger, K. Corlinger, K. Tanaka // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 113, № 5. – P. 1205–1219. (In English)
4. Nasrullaev M. N. Treatment of gastrointestinal bleeding / M. N. Nasrullaev // Journal of modern clinical medicine. – 2013. – Vol. 6, № 5. – P. 94–98. (In Russian)
5. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients which receiving anticoagulation and / or antiplatelet therapy / O. M. Minushkin, L. V. Maslowski, A. G. Shulimova [et al] // Clinical Journal. – 2012. – № 1. – P. 139–141. (In Russian)
6. The biological activity of compounds from plant sources / M. N. Ivashov, A. A. Kruglaya, I. A. Savenko [et al.] // Basic Research. – 2013. – № 10. – P. 1482–1484. (In Russian)

7. Rybolovlev Yu. R. Dosing the substances for mammals by constants of biological activity / Yu. R. Rybolovlev, R. C. Rybolovlev // Dokl. USSR Academy of Sciences. – 1979. – 247, № 6. – P. 1513–1516. (In Russian)
8. Preclinical studies of drugs / O.V. Stefanov. – Kyiv: "Avicenna", 2001. – 528 p. (In Ukrainian)
9. Kamyshnikov V. S. Methods of clinical laboratory diagnostics / V. S. Kamyshnikov. – M.: MEDpress-Inform, 2013. – 736 p. (In Russian)
10. Reznikov O.G. Biotic expertise of preclinical and others scientific researches which performed on animals: method. Recommendations / O.G. Reznikov, A.I. Soloviev, O.V. Stefanov // Journal of Pharmacology and Pharmacy. – 2006. – № 7. – P. 47–61. (In Ukrainian)
11. Kochetov A. G. Methods of statistic processing of medical data: guidelines / A. G. Kochetov, O. V. Lang, I. V. Girov [et al]. – M. : RKNPK, 2012. – 42 p. (In Russian)
12. Baraboy V. A. Biological effect of plants phenol compounds / V. A. Baraboy. – K. : Science Opinion, 1976. – 260 p. (In Russian)