

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(1)-05

УДК: 615:616.1.615.3:633.8.616-08

ФЛЕБОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ЕКСТРАКТУ ТРАВИ *SAPONARIA OFFICINALIS* ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВЕНОСТАЗУ

Цубанова Н. А., Волощук Н. І.*, Застрижна М. Л.

Львівська медична академія ім. А. Крупинського (вул. Петра Дорошенка, 70, м. Львів, Україна, 79000),

*Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: tsubanova19@gmail.com

Статтю отримано 15 грудня 2023 р.; прийнято до друку 18 січня 2024 р.

Анотація. Хронічна венозна недостатність утримує лідерські позиції останні 50 років у загальному переліку захворювань людини та має значну питому вагу у групі серцево-судинних патологій. Кількість лікарських препаратів із флебопротекторною дією на фармацевтичному ринку України та світу вкрай обмежена. Перспективним новим флебопротекторним лікарським засобом можна вважати лікарську рослину сировину із венострикторною, антиоксидантною дією та здатністю попереджувати тромбоемболію. Мета роботи - вивчити вплив екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального веностазу. Експериментальним щурам-самцям масою 180-220 г моделювали веностаз накладанням лігатури на хвостову вену. Реєстрували динаміку приросту об'єму хвоста протягом 6 годин та інволюцію набряку через 1, 2, 17 і 24 години, а також визначали час згортання крові, протромбіновий і тромбіновий час. Досліджуваний екстракт трави мильнянки лікарської (ЕТМЛ) вводили інтрагастрально у дозі 20 мг/кг. Препарат порівняння Ескувіт у дозі 7,2 мг/кг за есцином. Статистичний аналіз проводили методами дескрипційної статистики за допомогою Microsoft Excel та пакету Statistica 6.0. Розбіжності вважалися вірогідними при $p \leq 0,05$. Встановлено, що лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг вірогідно знижує клінічні показники трансудативного набряку, який розвинувся внаслідок гострого веностазу. Введення ЕТМЛ нормалізує до рівня фізіологічних меж показники загального згортання крові. Отже, лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг за експериментального веностазу із трансудативним набряком та підвищенням тромбоемболії чинить потужну флебопротекторну дію, яка статистично значуще перевищує ефективність препарату порівняння Ескувіту. Подальші дослідження протизапальної, мембраностабілізуючої, протимікробної та репаративної активності дозволять сформулювати фармакологічне досье ЕТМЛ як потенційного флебопротекторного лікарського засобу.

Ключові слова: екстракт трави *Saponaria officinalis*, експериментальний веностаз із трансудативним набряком, Ескувіт, флебопротекторна дія, антиексудативна дія, згортання крові, лікарські рослини

Вступ

За даними сучасних наукових досліджень, а саме як зазначають V. Orhurhu et al. (2021), P. Notten et al. (2021) та інші, різноманітні прояви хронічної венозної недостатності (ХВН) є найбільш розповсюдженою патологією, що належить до групи серцево-судинних захворювань [11, 12, 19]. Кількість уперше діагностованих хворих на ХВН продовжує постійно зростати у всьому світі. Значне загострення проблеми із збільшенням випадків ХВН відбулося через пандемію COVID-19. За даними R. Zhang et al. (2021), C. Zanza et al. (2021) та інших дослідників [24, 25], вірус SARS-CoV-2 сприяв активзації процесів тромбоутворення, а у пацієнтів генетично схильних до розвитку ХВН (недостатність венозних клапанів, збільшена відстань між клапанами у вені, початкові стадії варикозної хвороби тощо) реєстрували значну кількість цього захворювання *de novo*.

У розвинутих країнах різні прояви ХВН реєструються сьогодні в кожного четвертого пацієнта середнього віку. Щодо медичної статистики України, то 17-20% населення України мають захворювання вен нижніх кінцівок та отримують лікування у спеціалізованих медичних закладах, тоді як 75-85% хворих із порушенням венозного кровотоку спостерігаються та лікуються у непрофільних клініках або взагалі лікуються самостійно [6].

Через несвоєчасне звернення пацієнта із ХВН до

вузького спеціаліста і відповідно несвоєчасне отримання адекватної фармакотерапії частота ускладнень, наприклад, розвитку тромбозу глибоких вен, складає 80%, а тромбоемболія легеневої артерії є причиною смерті 24% хворих [20].

Це вказує на недостатню увагу медичних фахівців та самих пацієнтів до такої проблеми. На сьогодні у комплексній фармакотерапії ХВН застосовуються препарати різних фармакологічних груп, а саме: протизапальні, венотонічні, антиоксидантні, антикоагулянтні, антитромботичні, вітамінні засоби тощо [18].

Патогенетично обґрунтованим у фармакотерапії венозних патологій є використання лікарських засобів, які б виявляли антиоксидантну, венострикторну, мембранопротекторну дію, коригували порушення системи згортання крові та чинили антиоксидантні властивості [14].

Враховуючи тенденцію венозних хвороб до хронізації, актуальним є створення флебопротекторного препарату, який би поряд з вираженим фармакологічним ефектом не чинив негативного/токсичного впливу при тривалому вживанні. Таким вимогам відповідають препарати, розроблені на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), що містять комплекс біологічно активних речовин (БАР) і важливими особливостями яких є широкий діапазон терапевтичних доз, здатність активно

впливати на уражені мембранно-клітинні структури вени, нормалізувати процеси згортання крові, мати м'яку дію на організм із можливістю відновлення до фізіологічних норм та низьку токсичність.

Враховуючи зазначене вище, як перспективну сировину для створення нового вітчизняного флебопротекторного засобу було вибрано густий екстракт трави *Saponaria officinalis*, який було розроблено та надано на доклінічні дослідження доктором фармацевтичних наук, проф. С. М. Марчишин (Тернопільський державний медичний університет, Україна). За даними фармакогностичних досліджень, проведених проф. С. М. Марчишин, наданий на дослідження екстракт мильнянки містить значну кількість тритерпенових сапонінів (4%), які можуть чинити венотонізувальний ефект та антикоагулянтну дію; великий вміст гідроксикоричних кислот (7,36%) та флавоноїдів (15,8%), для яких характерна антиоксидантна та ангіопротекторна дія [8, 9].

Метою дослідження було оцінити вплив густого екстракту трави мильнянки лікарської на показники згортання крові та клінічні показники експериментального веностазу із транссудативним набряком.

Матеріали та методи

Транссудацію, викликану оклюзією, моделювали за модифікованою методикою S. Nordman, & J. Dumont (1984) 10. Веностаз з наступним розвитком набряку відтворювали так: у білих нелінійних щурів масою 180-220 г, які голодували протягом 6 годин, вимірювали вихідний об'єм хвоста за допомогою плетизмометра (PanLab LE7500, Spain). Потім на основу хвоста накладали лігатуру з навантаженням 200 г. Таке накладання лігатури дозволяє зберегти прохідність артеріальних судин, але гальмує венозний відтік, у результаті чого кровоплин у хвості знижується на 2/3. Унаслідок порушення венозного відтоку розвивається виражений веностаз, який супроводжується потужним транссудативним набряком із лімфостазом. Досліджуваний екстракт трави мильнянки лікарської (ЕТМЛ) та препарат порівняння Ескувіт розтирали у ступці, вводили Quantum satis води дистильованої до утворення суспензії та вводили внутрішньошлунково щоденно за 7 діб до, а також 2 доби під час моделювання веностазу. Група інтактного контролю (К, n=6) отримувала питну воду та була введена для вивчення показників згортання крові, група контрольної патології (КП, n=6) отримувала питну воду з 1-го до 9-го дня експерименту. Після накладання лігатури реєстрували за допомогою плетизмометра динаміку приросту об'єму хвоста протягом 6 годин. Після цього лігатуру видаляли і реєстрували динаміку інволюції набряку у хвості щурів через 1, 2, 17 і 24 години.

Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваного екстракту та препаратів порівняння розраховували показник антиексудативної активності, що визначали за ступенем зменшення набряку хвоста у дослідних тварин порівняно з групою контрольної пато-

логії та виражали у відсотках. Результати розраховували за формулою:

$$A = ((AV_k - AV_o) / AV_k) \times 100\%$$

де AV_o і AV_k - різниця між об'ємом хвоста до і після накладання лігатури у досліді (AV_o) і в контрольній патології (AV_k), у.о.;

A - антиексудативна активність, %.

ЕТМЛ вводили у дозі 20 мг/кг, внутрішньошлунково 7 діб до моделювання веностазу і 2 дні за умов веностазу.

Препарат порівняння Ескувіт (табл. 40 мг есцина, виробництва ПАТ "Галичфарм") вводили у дозі 7,2 мг/кг за есцином в аналогічному режимі. Доза була розрахована із використанням коефіцієнта видової чутливості Риболовлева та відповідає рекомендованій терапевтичній дозі есцина для людини 120 мг/добу [15].

Після закінчення експерименту (24 година після накладання лігатури) збирали кров із хвостової вени та вивчали деякі показники системи крові. За загальноприйнятими, стандартними методиками вивчали час згортання крові, протромбіновий час (ПЧ) та тромбіновий час (ТЧ) [17].

У роботі використано 32 статевозрілих білих рандом-бредних щурів масою 180,0-240,0 г, розподіл по 8 тварин у групі. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Дослідження проводили відповідно до Національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Обробку даних під час статистичного аналізу проводили за допомогою офісного пакета Microsoft Excel та пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для перевірки нормальності розподілу користувались критерієм Шапіро-Уїлка. Статистична оцінка достовірності різниці між середніми показниками у випадку нормального розподілу проводилась з використанням параметричного t-критерія Ст'юдента, а якщо розподіл відхилявся від нормального, користувались непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні. Розбіжності вважалися вірогідними при $p \leq 0,05$.

Результати. Обговорення

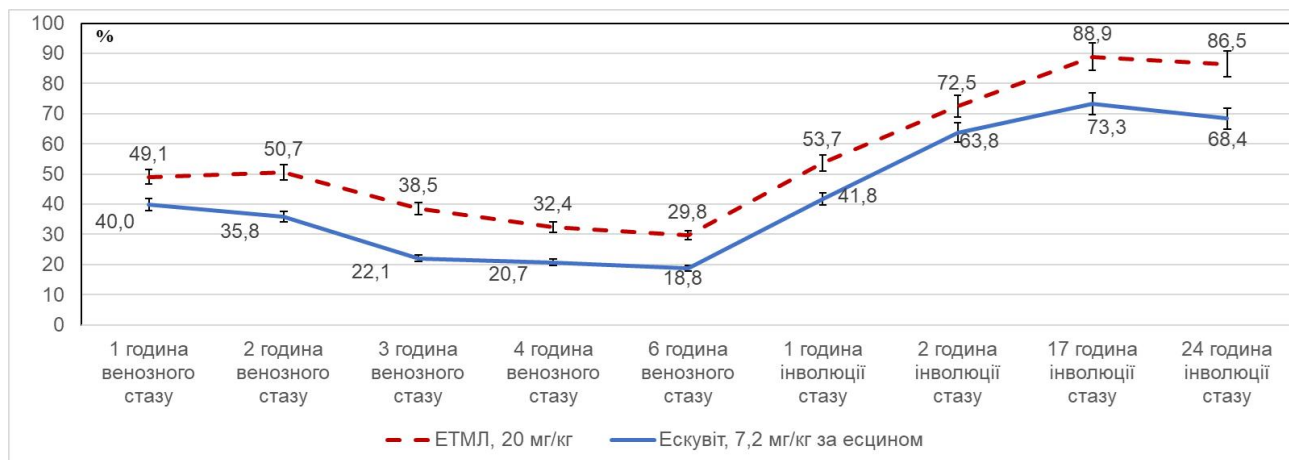
Основним аспектом спрямування фармакотерапії при корекції венозних патологій є відновлення контрактильності венозної стінки за умов моделювання експериментального веностазу із транссудативним набряком. Результати експерименту надані в таблиці 1.

6-годинна оклюзія через накладання лігатури на вену хвоста викликає його застійний набряк, що протягом 24 годин після зняття лігатури у контролі піддається поступовій, але не повній, інволюції. Зареєстровано значне збільшення об'єму хвоста на $6,87 \pm 0,39$ ум. од. з пер-

Таблиця 1. Веноконстрикторна активність ЕТМЛ та препарату порівняння Ескувіту за умов венозного стазу вени хвоста у щурів (DV - зміни об'єму хвоста, ум. од.).

Умови досліджу		Фаза розвитку гострого венозного застою, години					Фаза інволюції набряку, години			
		1	2	3	4	6	1	2	17	24
Контрольна патологія, n=8	DV	6,87±0,39	10,9±0,35	12,2±0,37	13,5±0,62	14,4±0,42	11,6±0,46	10,0±0,46	5,62±0,37	2,75±0,37
ЕТМЛ, 20 мг/кг, n=8	DV	3,50±0,50*	5,37±0,42*#	7,50±0,33*#	9,12±0,23*#	10,1±0,23*#	5,37±0,68*	2,75±0,56*	0,62±0,26*#	0,37±0,18*
Ескувіт, 7,2 мг/кг за есцином, n=8	DV	4,12±0,22*	7,00±0,53*	9,50±0,42*	10,7±0,41*	11,7±0,45*	6,75±0,41*	3,62±0,26*	1,50 ±0,18*	0,87±0,12*

Примітки: 1.* - відхилення показника достовірно щодо контрольної патології, $p < 0,01$; 2. # - відхилення показника достовірно щодо препарату порівняння Ескувіту, $p < 0,05$.

**Рис. 1.** Венотонізуюча активність (% зменшення набряку відносно групи контрольної патології) ЕТМЛ (20 мг/кг) та Ескувіту (7,2 мг/кг) за умов розвитку гострого венозного стазу та його інволюції.

шої години після накладання лігатури у тварин групи контрольної патології. Максимум венозостазу із транссудативним набряком зафіксовано на 6 год експерименту із зростанням показника об'єму хвоста до $14,4 \pm 0,42$ ум. од. Отримані дані свідчать про формування потужного венозостазу із розвитком транссудативного набряку.

Введення у лікувально-профілактичному режимі ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг та Ескувіту у дозі 7,2 мг/кг за есцином демонструвало наявність вираженої венотонізуючої дії, яка була верифікована за значним зменшенням набряку хвоста у щурів (табл. 1, рис. 1).

Максимальна антиексудативна активність ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг зареєстрована у перші 3 години гострого венозного стазу у щурів із максимумом на 1-2 години. Із 3-4-ї години досліджуваної активності дещо знижується, але залишається статистично значуща різниця із показниками щурів групи контрольної патології. Після зняття лігатури венотонічна активність досліджуваного екстракту знов значно збільшується і досягає свого максимального значення за весь термін експерименту на 17-ту годину із показником антиексудативної активності 89%.

У реалізації венотонізуючої дії Ескувіту є доведена здатність основної діючої речовини препарату - три-терпенового сапоніну есцину, стимулювати синтез і вид-

ілення простагландину $F2_{\alpha}$, біогенної речовини, що проявляє вазоконстрикторну дію.

За даними L. Gallelli et al. (2021), Есцин є природною сумішшю тритерпенових сапонінів, які в основному складаються з кількох ізоформ, де переважають α - і β -есцин. β -есцин, є основною активною речовиною, що має терапевтичний ефект, знімаючи набряк тканин, сприяючи венозному дренажу та зменшуючи запалення. Есцин пригнічує активність гіалуронідази, перешкоджаючи тим самим підвищенню проникності й крихкості капілярів та судин різного розміру, зокрема і вен [3].

Антигіалуронідазна активність сапоніну есцину сприяє вираженому капіляррозміцнювальному та мембранопротекторному ефекту і як наслідок - антиексудативній дії.

Венотонізуюча дія (табл. 1) та антиексудативна активність (рис. 1) досліджуваного екстракту вірогідно вища за цей показник у референс-препараті - Ескувіту на 2-гу, 3-тю, 4-ту та 6-ту години фази гострого розвитку та на 17-ту годину фази інволюції. В інші години експерименту встановлена стійка тенденція перевищення ефективності препарату порівняння при введенні тваринам ЕТМЛ.

Виразена венотонізуюча активність ЕТМЛ у дозі

20 мг/кг, що достовірно перевищує препарат порівняння ймовірно реалізується не лише через сапоніни, що містить екстракт, а також за рахунок вмісту інших БАР із мембранопротекторною, антиоксидантною, антиесудативною властивостями.

Значна фармакологічна дія ЕТМЛ за умов експериментального веностазу із транссудативним набряком, реалізується, на нашу думку, за рахунок аддитивного синергізму БАР досліджуваного екстракту.

Сапоніни, що входять до його складу, а саме: сапонарозид А, сапонарозид D, сапорубін, чинять глюкокортикоїдоподібну дію, пригнічують синтез прозапальних білків, таких як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8), фактор росту ендотелію судин, фактор некрозу пухлини - α (TNF- α) та інтерферон- γ , що беруть участь у реакції запалення та набряку [2].

До складу ЕТМЛ також входять у великій кількості гідроксикоричні кислоти (хлорогенова кислота, сиргіннова кислота, кофейна кислота, хінна кислота) та флавоноїди (кверцетин, ізокверцетин, кемпферол), для яких за даними L. Zhao et al. (2021), X. Yang et al. (2021), R. Ullah et al. (2016) та інших дослідників доведена значна антиесудативна та протизапальна дія [16, 22, 26].

Як відомо за даними клінічних досліджень [28, 29], у патогенезі тромбоемболії в системі вен основними предикторами є:

- травматичне ушкодження ендотелію венозних стінок;
- порушення функціональної активності системи зсідання крові;
- уповільнення кровотоку (стаз).

При цьому особливу роль відіграє венозний стаз, оскільки венозний тромбоз у більшості випадків стартує в ділянці венозних клапанів. Унаслідок низької швидкості струму крові в цій зоні відбувається накопичення фібрину, утворюються тромби. Аналогічно фібринове вогнище можуть провокувати пошкодження ендотелію під час травм або операції. Підвищена ймовірність тромбоемболії у венах пов'язана з високим вмістом деяких факторів згортання, надмірну кількість яких також індукує веностаз, гіпоксія, запальний процес.

Крім цього існує гіпотеза про "множинне потрапляння", відповідно до якої стаз венозної крові виділяють як ключовий, а в окремих випадках єдиний, фактор розвитку тромбоемболії у венах [7].

Після вимірювання клінічних показників (динаміка об'єму хвоста), що характеризують розвиток веностазу із транссудативним набряком, доцільним було вивчити деякі показники системи крові, унаслідок зміни яких реалізується патологічна реакція тромбоемболії.

За результатами експерименту встановлено, що гострий веностаз із наступною поступовою інволюцією набряку характеризується патологічним зсувом у системі судинно-тромбоцитарного гемостазу (табл. 2).

У тварин групи контрольної патології зафіксовано вірогідне зниження на 11% ($p < 0,05$) загального часу згор-

Таблиця 2. Вплив ЕТМЛ та препарату порівняння Ескувіту на показники згортання крові за умов венозного стазу вени хвоста у щурів.

Умови експерименту	Час згортання крові, с	Протромбіновий час, с	Тромбіновий час, с
Інтактний контроль	107,2 \pm 2,43	12,2 \pm 0,47	32,3 \pm 0,84
Контрольна патологія	95,5 \pm 1,69*	9,00 \pm 0,36 *	25,5 \pm 0,62*
ЕТМЛ, 20 мг/кг	113,8 \pm 1,14#	11,7 \pm 0,33#	33,0 \pm 0,86#
Ескувіт, 7,2 мг/кг за есцином	106,2 \pm 2,70#	10,5 \pm 0,22#	29,8 \pm 0,60#

Примітки: 1.* - відхилення показника достовірно щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; 2.# - відхилення показника достовірно щодо контрольної патології, $p < 0,05$; 3.\$ - відхилення показника достовірно щодо препарату порівняння Ескувіту, $p < 0,05$.

тання крові, зменшення у 1,3 рази ($p < 0,05$) протромбінового часу та зниження на 21,1% ($p < 0,05$) тромбінового часу відносно групи інтактного контролю.

Отримані зміни показників судинно-тромбоцитарного гемостазу свідчать, що експериментальний веностаз у щурів супроводжується патологічною активацією системи згортання крові, що взагалі характерно для венозних патологій, зокрема індукованих механічними травмами [25, 27].

Значна активація процесів тромбоемболії може розглядатися як компенсаторна реакція організму на травму, але зазвичай її некерований характер патогенезу в подальшому призводить до утворення тромбів з розвитком тромбофлебіту в системі вен [21, 23].

Введення у лікувально-профілактичному режимі екстракту мильнянки нормалізувало інтегральний показник системи згортання крові - загальний час згортання крові до рівня інтактних тварин (табл. 2).

За умов введення ЕТМЛ лабораторним щурам показники судинно-тромбоцитарного гемостазу були відновлені до рівня фізіологічних меж: тромбіновий час, протромбіновий час (табл. 2).

Встановлено, БАР досліджуваного густого екстракту мильнянки нормалізували тромбіновий час, який збільшився у 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології, протромбіновий час збільшився на 15% ($p \leq 0,05$) відповідно. Нормалізація зазначених показників є запорукою зниження процесів тромбоемболії.

Препарат порівняння Ескувіт, який вводили дослідним тваринам у лікувально-профілактичному режимі у дозі 7,2 мг/кг за есцином достовірно нормалізував показники згортання крові, що характерно для есцину, для якого встановлена пряма антикоагулянтна дія [4]. За даними L. Gallelli et al. (2020), використання есцину як додаткової протизапальної та антикоагулянтної терапії було запропоновано для пацієнтів, інфікованих COVID-19, з метою оптимізації фармакотерапії [5].

Слід зазначити, що встановлена нами здатність есцину нормалізувати показники системи згортання крові, із підтвердженням цього фармакологічного ефекту ес-

цину у сучасних наукових публікаціях, у наведеному вище експериментальному дослідженні вірогідно поступалася ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг.

Відновлення показників згортання крові за умов введення ЕТМЛ у лікувально-профілактичному режимі ймовірно реалізується насамперед за рахунок сапонінів (сапонарозид А, сапонарозид D, сапору́бін), які мають інгібуючу дію на коагуляційний компонент гемостазу, а саме прямим інгібіторами тромбіну [2].

Флавоноїди мильнянки лікарської також мають протизгортаючу активність, у механізмі дії якої є пригнічення агрегації тромбоцитів і подовження часу згортання крові, що зі свого боку обумовлена здатністю флавоноїдів блокувати IIb/IIIa рецептори тромбоцитів та інгібувати каскад утворення тромбоксану А2. До того ж антикоагулянтну дію флавоноїдів пов'язують з їхньою здатністю блокувати серинові протеази [13]. Провідне місце серед флавоноїдів густого екстракту мильнянки лікарської, ймовірно, займає кверцетин, який за даними R. H. Bekendam & Flaumenhaft R. (2016) пригнічує активність протеїн-дисульфідізомераз та блокує утворення тром-

ба [1].

Отже, нормалізація показників згортання крові (час згортання крові, протромбіновий час та тромбіновий час) за умов введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі відбувається за рахунок сумарної антикоагулянтної дії БАР екстракту.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. За умов експериментального гострого веностазу із трансудативним набряком ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг чинить потужну антиексудативну дію, нормалізує показники згортання крові до рівня інтактного контролю. За всіма показниками, що вивчалися, цей фітозасіб статистично вірогідно переважає препарат порівняння Ексувіт.

Отримані дані зумовлюють доцільність подальших доклінічних досліджень густого екстракту трави мильнянки лікарської (*Saponaria officinalis* L.) як флеботропного препарату, що дозволить покращити ефективність лікування хронічної венозної недостатності.

Список посилань - References

- [1] Bekendam, R. H., & Flaumenhaft, R. (2016). Inhibition of Protein Disulfide Isomerase in Thrombosis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 119(3), 42-48. doi: 10.1111/bcpt.12573
- [2] Biswas, T., & Dwivedi, U. N. (2019). Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, in vitro production, and pharmacological relevance. *Protoplasma*, 256(6), 1463-1486. doi: 10.1007/s00709-019-01411-0
- [3] Gallelli, L., Cione, E., Wang, T., & Zhang, L. (2021). Glucocorticoid-Like Activity of Escin: A New Mechanism for an Old Drug. *Drug Des Devel Ther.*, (15), 699-704. doi: 10.2147/DDDT.S297501
- [4] Gallelli, L., Zhang, L., Wang, T., & Fu, F. (2020). Severe acute lung injury related to COVID-19 infection: a review and the possible role for escin. *J Clin Pharmacol.*, 60(7), 815-825. doi: 10.1002/jcph.1644
- [5] Gallelli, L. (2019). Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.*, (13), 3425-3437. doi: 10.2147/DDDT.S207720
- [6] Навгушешенко, А. (2021). Хронічна венозна недостатність у практиці сімейного лікаря та роль препарату Нормовен у консервативній терапії цього захворювання [Chronic venous insufficiency in the practice of a family doctor and the role of the drug Normoven in the conservative therapy of this disease]. *Здоров'я України 21 сторіччя - Health of Ukraine of the 21st century*, 9(502), 38-39.
- [7] Heit, J. A., Spencer, F. A., & White, R. H. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.*, 41(1), 3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6
- [8] Kostyshyn, L. V., Slobodyaniuk, L. V., & Marchyshyn, S. M. (2020). Дослідження органічних кислот у траві та підземних органах [Research of organic acids in grass and underground organs]. *Медична та клінічна хімія - Medical and clinical chemistry*, 22(4), 77-82. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2020.i4.11743
- [9] Lyashenko, L. Yu., & Marchyshyn, S. M. (2021). Фітохімічне дослідження мильнянки лікарської *Saponaria officinalis* (кваліф. робота магістра) [Phytochemical study of *Saponaria officinalis* (master's qualification thesis)]. URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17079?locale-attribute=uk>
- [10] Nordman, S., & Dumont, J. (1984). Wirkender von Venosen Stanung and der Ratte. *Swiss. Med.*, 6(40), 63-66.
- [11] Notten, P., Ten Cate, H., & Ten Cate-Hoek, A. J. (2021). Postinterventional antithrombotic management after venous stenting of the iliofemoral tract in acute and chronic thrombosis: A systematic review. *J Thromb Haemost.*, 19(3), 753-796. DOI: 10.1111/jth.15197
- [12] Orhurhu, V., Chu, R., Xie, K., Kamanyi, G. N., & Salisu, B. (2021). Management of Lower Extremity Pain from Chronic Venous Insufficiency: A Comprehensive Review. *Cardiol Ther.*, 10(1), 111-140. doi: 10.1007/s40119-021-00213-x
- [13] Rakhmatullina, A. A., Turaev, R. G., & Kiselev, L. V. (2015). The influence of camphene derivatives on coagulation processes blood. *Kazan Medical Journal.*, 96(3), 455-458.
- [14] Robertson, N. U., Schoonees, A., Brand, A., & Visser, J. (2020). Pine bark (*Pinus* spp.) extract for treating chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.*, 9(9), CD008294- CD008298. DOI: 10.1002/14651858.CD008294.pub5
- [15] Rybolovlev, Yu. R., & Rybolovlev, R. S. (1979). Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности [Dosing of substances for mammals according to the constants of biological activity]. *Доклады Академии Наук СССР - Reports of the Academy of Sciences of the USSR*, 6(247), 1513-1516.
- [16] Shabbir, U., Rubab, M., & Daliri, E. B. (2021). Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(1), 206-212. doi: 10.3390/nu13010206
- [17] Sklyarov, O. Ya. [Ed.] (2006). *Клінічна біохімія [Clinical biochemistry]*. Київ: Медицина - Kyiv: Medicine.
- [18] Vazquez-Padron, R. I., & Allon, M. (2016). New Insights into Dialysis Vascular Access: Impact of Preexisting Arterial and Venous Pathology on AVF and AVG Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 11(8), 1495-1503. doi: 10.2215/CJN.01860216
- [19] White-Chu, E. F., & Conner-Kerr, T. A. (2014). Overview of guidelines for the prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. *J Multidiscip Health*, (7), 111-117. DOI: 10.2147/JMDH.S38616
- [20] Winter, M. P., Scherthaner, G. H. & Lang, I. M. (2017). Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.*, 15(8), 1531-1540. doi: 10.1111/jth.13741

- [21] Xu, J., Xu, X., Tian, J., & Huang, M., Xia, Z., Luo, X., ... & Huang, K. (2023). Comparison of day surgery between varicose veins with and without superficial venous thrombosis below knee: a propensity score-matched analysis. *BMC Cardiovasc Disord.*, 23(1), 387-392. DOI: 10.1186/s12872-023-03398-2
- [22] Yang, X., Feng, Y., & Liu, Y. (2021). Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway. *Phytomedicine*, (87), 153575-153579. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153575
- [23] Zahl, S. M., Mack, J. A. Rossant, C., Squier, W. & Wester, K. (2021). Thrombosis is not a marker of bridging vein rupture in infants with alleged abusive head trauma. *Acta Paediatr.*, 110(10), 2686-2694. doi: 10.1111/apa.15908.
- [24] Zanza, C., Racca, F., Longhitano, Y., Piccioni, A., Franceschi, F., & Artico, M. (2021). Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection Risk Management and Treatment of Coagulation Disorders Related to COVID-19 Infection. *Int J Environ Res Public Health*, 18(3), 1268-1274. doi: 10.3390/ijerph18031268
- [25] Zhang, R., Ni, L., Di, X., Wang, X., & Ma, B. (2021). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of venous thromboembolic events in novel coronavirus disease-2019 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.*, 9(2), 289-298. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.11.023
- [26] Zhao, L., Wang, H., & Du, X. (2021). The therapeutic use of quercetin in ophthalmology: recent applications. *Biomed Pharmacother*, (137), 111371-111378. DOI: 10.3389/fcvm.2021.596506
- [27] Zhao, M., Yang, Y., Li, J., Lu, M., & Wu, Y. (2021). Silencing of OIP5-AS1 Protects Endothelial Cells From ox-LDL-Triggered Injury by Regulating KLF5 Expression via Sponging miR-135a-5p. *Front Cardiovasc Med.*, (8), 596506-596512.
- [28] Zhu, V. W., Zhao J. J., Gao, Y., Syn, N. L., & Zhang, S. S. (2021). Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*, (157), 147-155. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.05.019
- [29] Zwingerman, N., Medina-Rivera, A., & Kassam, I. (2017). Sex-specific effect of CPB2 Ala147Thr but not Thr325Ile variants on the risk of venous thrombosis: A comprehensive meta-analysis. *PLoS One*, 12(5), e0177768-e0177774. DOI: 10.1371/journal.pone.0177768

PHLEBOPROTECTIVE EFFECT OF SAPONARIA OFFICINALIS HERBS EXTRACT UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL VENOSTASIS

Tsubanova N. A., Voloshchuk N. I., Zastryzhna M. L.

Annotation. Chronic venous insufficiency has held the leading positions for the last 50 years in the general list of human diseases and has a significant specific weight in the group of cardiovascular pathologies. The number of drugs with phleboprotective effect on the pharmaceutical market of Ukraine and the world is extremely limited. Medicinal plant raw materials with venoconstrictor, antioxidant action and the ability to prevent blood clots can be considered as a promising object as a new phleboprotective medicinal product. The aim of this work was to study the effect of *Saponaria officinalis* herb extract under conditions of experimental venostasis. Experimental male rats weighing 180-220 g were simulated venostasis by placing a ligature on the tail vein. The dynamics of tail volume increase during 6 hours and the involution of edema after 1, 2, 17 and 24 hours were recorded, as well as blood coagulation time, prothrombin and thrombin time were determined. The researched extract of the common soapwort herb (ECSH) was administered intragastrically at a dose of 20 mg/kg. The comparison drug Eskuvit at a dose of 7.2 mg/kg according to escin. Statistical analysis was performed using descriptive statistics using Microsoft Excel and the Statistica 6.0 package. Convergences were considered favorable at $p \leq 0.05$. It was established that the therapeutic and prophylactic administration of ECSH at a dose of 20 mg/kg probably reduces the clinical indicators of transudative edema, which developed as a result of acute venostasis. Administration of ECSH normalizes indicators of general blood coagulation to the level of physiological limits. Therefore, the therapeutic and prophylactic administration of ECSH at a dose of 20 mg/kg during experimental venostasis with transudative edema and increased thrombus formation exerts a powerful phleboprotective effect, which statistically significantly exceeds the effectiveness of the comparison drug Eskuvit. Further studies of anti-inflammatory, membrane-stabilizing, antimicrobial and reparative activity will allow forming the pharmacological profile of ECSH as a potential phleboprotective drug.

Keywords: *Saponaria officinalis* herb extract, experimental venostasis with transudative edema, Eskuvit, phleboprotective action, antiexudative action, blood coagulation, medicinal plants.