

Н. А. Цубанова<sup>1</sup>, Н. І. Волощук<sup>2</sup>, М. Л. Застрижна<sup>1</sup>

## Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saroparia officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту

<sup>1</sup>Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, м. Львів<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця

**Ключові слова:** екстракт трави *Saroparia officinalis*, експериментальний тромбофлебіт, Ескувіт, флебопротекторна дія, антиоксидантна дія

Складність етіопатогенезу, значна варіабельність клінічної картини, різноманіття тяжких ускладнень, які часто призводять до інвалідизації пацієнта, а іноді й до летальних випадків, дозволяють вважати проблему діагностики та терапії венонних захворювань актуальною та до кінця не вирішеною [1–5].

Провідним етіопатогенетичним фактором тромбофлебіту вважають наявність варикозно розширених вен нижніх кінцівок, яку в пацієнтів з тромбофлебітом виявляють з частотою до 80 %, з іншого боку тромбофлебіт розвивається в 5–60 % пацієнтів з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок [6, 7].

Серед основних етіологічних факторів ризику тромбофлебіту, окрім варикозно розширених вен із патологією клапанів, виділяють наступні: вік, ожиріння, вживання тютюну, тромбоз глибоких вен або тромбофлебіт в анамнезі, замісну гормонотерапію, іммобілізацію, нещодавні операції та травми, онкологічні захворювання. Встановлено також гендерні особливості етіопатогенезу тромбофлебіту, який у 2–3 рази частіше

діагностують у жінок, факторами ризику є вагітність і післяпологовий період, прийом гормональних пероральних контрацептивів, так, наприклад, протягом першого місяця після пологів ризик розвитку тромбофлебіту *de novo* суттєво підвищується [8–10].

Вагому роль в етіопатогенезі тромбофлебіту натеper відводять генетичним факторам, таким як тромбофілія спадкового характеру, зокрема мутація гена V фактору зсідання типу Лейдена; мутація в гені протромбіну G20210A; дефіцит антитромбіну III (AT III), протеїну C і S, що значно збільшують ризик розвитку тромбофлебіту [11, 12].

Генетично зумовлена мутація фактору Лейдена, навіть за відсутності варикозно розширених вен, аутоімунних захворювань та онкологічної патології, збільшує ризик тромбофлебіту приблизно в 6 разів, мутація в гені протромбіну G20210A – у 4 рази, комбіновані варіанти – у 13 разів [13, 14].

Тож, за етіопатогенезом, особливостями клінічного перебігу хронічна венозна недостатність (ХВН) і тромбофлебіт є багатофакторними захворюваннями з прогредієнтним перебігом, що потребує постійного вдосконалення лікування та профілактики.

Аналіз фармацевтичного ринку флебопротекторів як України, так і світу дозволив встановити, що знач-

ний сегмент займають препарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), які містять тритерпенові сапоніни (есцин, що входить до складу плодів гіркокаштану), флавоноїди гесперидин і діосмін. Гострий перебіг венозних захворювань із розвитком тромбозів потребує застосування антикоагулянтів, протизапальних засобів тощо [15–18]. Асортимент флебопротекторів на основі ЛРС вкрай обмежений, в аптеках України представлений переважно закордонними препаратами, співвідношення «оригінальний засіб : генерик» за даними Державного реєстру лікарських засобів України становить у середньому 1 : 25–30 [19].

Важливим питанням сучасної медицини та фармації є розробка та впровадження нового лікарського засобу з полімодальною фармакологічною дією (венотонічною, мембранопротекторною, антиоксидантною, протизапальною дією та здатністю нормалізувати показники згортання крові) [20].

Враховуючи тенденцію ХВН до хронізації зі загостреннями у вигляді тромбофлебіту, актуальним є створення флебопротекторного препарату, який би поряд з вираженим фармакологічним ефектом не чинив негативну дію за тривалого застосування. Вищевказаним вимогам відповідають препарати, що розроблені на основі ЛРС, для яких є характерним широкий діапазон терапевтичних доз, здатність стабілізувати уражені мембрано-клітинні структури вени, нормалізувати процеси згортання крові (фібринолітична дія), зменшувати ризики тромбоутворення та мати низьку токсичність.

Перспективною ЛРС з метою розробки оригінального вітчизняного флебопротекторного засобу можна вважати густий екстракт трави миль-

нянки лікарської (ЕТМЛ), який було розроблено та надано на доклінічні дослідження доктором фармацевтичних наук, професором С. М. Марчишин (Тернопільський державний медичний університет, Україна). За даними фармакогностичних досліджень, проведених професором С. М. Марчишин, ЕТМЛ містить значну кількість тритерпенових сапонінів (4 %), які можуть чинити венотонізувальний ефект та антикоагулянтну дію, та великий вміст гідроксикоричних кислот (7,36 %) і флавоноїдів (15,8 %), для яких є характерною антиоксидантна та мембранопротекторна дія [21, 22].

*Мета дослідження* – вивчити можливість флебопротекторну дію ЕТМЛ за умов лікувально-профілактичного застосування в кролів з експериментальним тромбофлебітом.

**Матеріали та методи.** Для моделювання експериментального тромбофлебіту в кролів обрано стандартну методику [23], яка включає накладання лігатури на крайову вену вуха, що викликає стаз крові, а також введення хімічного агента (розчин Люголю) для пошкодження інтими венозної судини, оскільки доведено більшу ефективність застосування в експерименті декількох факторів тромбоутворення.

Експеримент проводили на кролях масою 2–2,5 кг. Кролям на крайову вену вуха після попередньої депіляції та дезинфекції, накладали лігатуру, вище якої в порожнину вени вводили 0,1 мл 2 % розчину Люголю. Після цього лігатури знімали для відновлення кровообігу в судині. Кролі були розподілені на наступні групи по 6 особин у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг; 4 група – лікувально-профілактичне

введення Ескувіту в дозі 7,2 мг/кг за есцином. Ескувіт: 1 таблетка містить каштану кінського плодів (*Aesculus hippocastanum D*) екстракту сухого (1 : 8,57) (екстрагент – етанол 50 %), містить не менше 50 % суми сапонінів, у перерахуванні на есцин і суху речовину – 40 мг (виробник ПАТ «Галичфарм», Україна).

Доза ЕТМЛ – 20 мг/кг була встановлена як ефективна в попередніх скринінгових дослідженнях на моделі гострого карагенінового набряку та підтверджена за умов гострого експериментального веностазу [24]. Доза препарату порівняння Ескувіту – 7,2 мг/кг за есцином – була перерахована з середньотерапевтичної добової дози Ескувіту для людини з використанням коефіцієнта видової чутливості відповідно до методичних рекомендацій із дослідження нових лікарських засобів [25].

ЕТМЛ і препарат порівняння Ескувіт розтирали в ступці, додавали quantum satis води дистильованої до утворення суспензії та вводили внутрішньошлунково щоденно за 7 діб до відтворення патології й протягом 10 днів на тлі її розвитку, чим забезпечували лікувально-профілактичний режим.

На тлі експериментального тромбофлебіту (на 1, 3, 7, 10 добу) вимірювали довжину тромбу в міліметрах (за допомогою прозорої лінійки) і площу крововиливу в міліметрах квадратних за допомогою міліметрового паперу. На 10 добу експериментального тромбофлебіту за стандартними методиками проводили визначення в тварин часу згортання крові, протромбінового часу, тромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), вміст фібриногену, ТБК-активних продуктів, відновленого глутатіону (ВГ), активності каталази, кількості лейкоцитів [26].

Керуючись чинними методичними рекомендаціями з дослідження нових лікарських засобів і вибору оптимального статистичного методу обробки результатів [25], кожну з отриманих груп показників перевіряли на характер розподілу (параметричний або непараметричний критерій вибірки, дисперсія). Нормальний, параметричний розподіл вибірки дозволив отримані експериментальні дані обробляти параметричним методом статистичного аналізу з використанням t-критерію Стьюдента, за програмами статистичного аналізу. Версія 6. AnalystSoft Inc., StatPlus [27].

Виведення з експерименту кролів усіх груп проводили методом повітряної емболії на 10 день досліджу. У роботі використано 24 кролі масою 2–2,5 кг. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Дослідження проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протокол від 03.01.2024 № 1).

**Результати та їх обговорення.** Експериментальний тромбофлебіт характеризувався формуванням тромбу у вені, який незначно піддавався інволюції та супроводжувався значною площею крововиливу в тварин групи контрольної патології (табл. 1).

Лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг уже з першої доби експерименту попереджувало розвиток тромбоутворення, що верифіковано за вірогідним ( $p < 0,01$ )

зменшенням довжини тромбу відносно групи контрольної патології на 1 добу на 35 %, на 3 добу – 43 %, на 7 добу – 63 %, на 10 добу – 84 %. Така інволюція тромботичних мас на 10 добу експерименту свідчить про значну тромболітичну дію ЕТМЛ. Аналогічна динаміка встановлена й щодо зменшення площі крововиливу з 1 по 10 добу за умов введення ЕТМЛ.

Препарат порівняння Ескувіт достовірно зменшував довжину тромбу та площу крововиливу порівняно з групою контрольної патології, але статистично значуще поступався ЕТМЛ (табл. 1).

Важливим аспектом флебопротекторної дії є здатність нормалізувати показники системи згортання крові, які в тварин групи контрольної патології характеризувалися посиленням процесів згортання крові (табл. 2).

Експериментальний тромбофлебіт характеризувався зменшенням у 1,3 разу ( $p < 0,01$ ) часу згортання крові, у 1,6 разу ( $p < 0,01$ ) тромбінового часу, у 1,9 разу ( $p < 0,01$ ) протромбі-

нового часу, з одночасним збільшенням у 1,6 разу ( $p < 0,01$ ) вмісту фібриногену порівняно з показником групи інтактного контролю. Встановлений зсув у бік підвищення коагуляції з наступним тромбоутворенням є характерним для патогенезу тромбофлебіту. АЧТЧ, який характеризує формування кров'яного згустку, також вірогідно в 1,5 разу ( $p < 0,01$ ) зменшився відносно групи інтактного контролю. Усе це вказує на збільшення факторів тромбоутворення на фоні тромбофлебіту в кролів групи контрольної патології.

Таким чином, експериментальний тромбофлебіт індукував у тварин дисбаланс показників коагуляційного гомеостазу. Встановлений вище зсув показників може бути свідченням розвитку компенсаторної реакції організму на ушкодження судин флогеном, яка пов'язана з активацією системи фібринолізу.

Дані, які отримані в результаті експерименту, свідчать про виражений вплив ЕТМЛ на стадію протромбіноутворення

Таблиця 1

**Розмір тромбу та площа крововиливу за умов експериментального тромбофлебіту в кролів і впливу екстракту трави мильнянки лікарської та препарату порівняння ( $n = 6$ )**

Група	Показник	Тромбофлебіт			
		1 доба	3 доба	7 доба	10 доба
Контрольна патологія	Довжина тромбу, мм	22,20 ± 0,48	20,20 ± 0,60	17,80 ± 0,70	14,80 ± 0,70
	Площа крововиливу, мм <sup>2</sup>	293,0 ± 5,23	266,0 ± 5,03	178,0 ± 3,16	148,0 ± 3,84
Екстракт трави мильнянки лікарської, 20 мг/кг	Довжина тромбу, мм	14,50 ± 0,81 <sup>#, \$</sup>	11,50 ± 0,43 <sup>#, \$</sup>	6,67 ± 0,33 <sup>#, \$</sup>	2,33 ± 1,08 <sup>#, \$</sup>
	Площа крововиливу, мм <sup>2</sup>	154,0 ± 3,70 <sup>#, \$</sup>	109,0 ± 3,21 <sup>#, \$</sup>	29,70 ± 1,41 <sup>#, \$</sup>	0 ± 0 <sup>#, \$</sup>
Ескувіт, 7,2 мг/кг	Довжина тромбу, мм	17,80 ± 0,65 <sup>#</sup>	15,50 ± 0,43 <sup>#</sup>	11,80 ± 0,31 <sup>#</sup>	8,33 ± 0,42 <sup>#</sup>
	Площа крововиливу, мм <sup>2</sup>	198,0 ± 3,16 <sup>#</sup>	152,0 ± 3,91 <sup>#</sup>	67,0 ± 4,46 <sup>#</sup>	25,70 ± 1,82 <sup>#</sup>

Примітка. <sup>#</sup>Відхилення достовірно порівняно з показником групи контрольної патології,  $p < 0,01$ , <sup>\$</sup>відхилення достовірно порівняно з показником групи Ескувіту,  $p < 0,01$ .

**Показники згортання крові за умов експериментального тромбофлебіту в кролів і впливу екстракту трави мильнянки лікарської та препарату порівняння (n = 6)**

Група	Час згортання крові, с	Протромбіновий час, с	Тромбіновий час, с	Фібриноген, г/л	Активованій частковий тромбопластиновий час, с
Інтактний контроль	110,0 ± 3,70	14,30 ± 0,42	39,20 ± 0,91	12,20 ± 0,31	29,20 ± 1,11
Контрольна патологія	81,30 ± 2,11*	7,50 ± 0,43*	24,20 ± 0,95*	19,50 ± 0,76*	18,80 ± 0,61*
Екстракт трави мильнянки лікарської, 20 мг/кг	105,0 ± 1,82 <sup>#, \$</sup>	14,0 ± 0,57 <sup>#, \$</sup>	35,5 ± 1,89 <sup>#, \$</sup>	13,50 ± 0,43 <sup>#, \$</sup>	26,20 ± 0,48 <sup>*, #, \$</sup>
Ескувіт, 7,2 мг/кг	92,50 ± 1,26 <sup>*, #</sup>	10,30 ± 0,49 <sup>*, #</sup>	29,50 ± 0,88 <sup>*, #</sup>	16,20 ± 0,31 <sup>*, #</sup>	22,30 ± 0,42 <sup>*, #</sup>

Примітка. Тут і в табл. 3: \*відхилення достовірно порівняно з показником групи інтактного контролю,  $p < 0,01$ , #відхилення достовірно порівняно з показником групи контрольної патології,  $p < 0,01$ , \$відхилення достовірно порівняно з показником групи Ескувіту,  $p < 0,05$ .

в середині судинного русла. За показниками згортання крові встановлено значний нормалізуючий вплив ЕТМЛ на процеси «тромбоутворення-фібриноліз», так ЕТМЛ підвищував на 29 % ( $p < 0,01$ ) час згортання крові, на 86 % ( $p < 0,01$ ) тромбіновий час, на 47 % ( $p < 0,01$ ) протромбіновий час, на 39 % ( $p < 0,01$ ) АЧТЧ і знижував вміст фібриногену на 31 % порівняно з відповідними показниками групи контрольної патології ( $p < 0,01$ ) (табл. 2).

Препарат порівняння Ескувіт сприяв поліпшенню показників згортання крові відносно групи контрольної патології, але поступався ефективності ЕТМЛ за впливом на процеси тромбоутворення.

Відомо, що в основі патогенезу ХВН і тромбофлебіту значну роль відіграє надмірна активація вільнорадикальних процесів, це призводить до каскаду негативних реакцій в організмі [28]. Активація процесів вільнорадикального окиснення та надмірне накопичення продуктів переокиснення стимулює зсідання крові та адгезію формених елементів

крові, крім того висока концентрація пероксидів прискорює утворення цитотоксичної сполуки  $\text{ONOO}^-$ . Як відомо, прискорений розпад ендотеліального NO стимулює спазм судин, сприяє поширенню зони некрозу та пошкодженню судин при експериментальному тромбофлебіті. Основною особливістю препаратів, які здатні протистояти оксидативному стресу, є їхні антиоксидантні властивості, що проявляються інактивацією вільних радикалів, запобіганням їхнього утворення, стимуляцією антиоксидантної системи.

Показники стану системи ПОЛ – АОС на тлі експериментального тромбофлебіту під дією ЕТМЛ та препарату порівняння Ескувіту наведено в таблиці 3.

Аналіз стану ПОЛ й антиоксидантної системи в тварин групи контрольної патології свідчить про значну активацію процесів окиснення ліпідів, на 10 добу експерименту кількість продуктів ПОЛ – ТБК-активних речовин збільшується в 3,8 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою інтактного контролю.

**Показники ПОЛ-АОС у сироватці крові та вміст лейкоцитів за умов експериментального тромбофлебіту в кролів і впливу екстракту трави мильнянки лікарської та препарату порівняння (n = 6)**

Група	Показник			
	ТБК-реактанти, мкмоль/л	Відновлений глутатіон, у. о.	Активність каталази, мккат/л	Вміст лейкоцитів, 10 <sup>9</sup> /л
Інтактний контроль	1,50 ± 0,04	6,32 ± 0,23	0,57 ± 0,03	6,33 ± 0,42
Контрольна патологія	5,73 ± 0,21*	2,77 ± 0,13*	0,22 ± 0,02*	11,80 ± 0,48*
Екстракт трави мильнянки лікарської, 20 мг/кг	1,93 ± 0,12 <sup>*, \$</sup>	6,0 ± 0,14 <sup>#, \$</sup>	0,49 ± 0,02 <sup>#, \$</sup>	7,33 ± 0,42 <sup>#, \$</sup>
Ескувіт, 7,2 мг/кг	4,22 ± 0,16 <sup>*, #</sup>	3,78 ± 0,16 <sup>*, #</sup>	0,31 ± 0,02 <sup>*, #</sup>	9,0 ± 0,36 <sup>*, #</sup>

На тлі експериментального тромбофлебіту також спостерігається вірогідне виснаження антиоксидантної системи організму, рівень ВГ у тварин групи контрольної патології зменшується в 2,3 разу ( $p < 0,05$ ), активність каталази в 2,6 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактним контролем.

Про те, що патологія набуває характер хронічного захворювання та супроводжується системною запальною реакцією свідчить збільшення кількості лейкоцитів у 1,9 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником інтактного контролю (табл. 3).

Як свідчать дані таблиці 3, під дією ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг відбувається нормалізація стану ПОЛ й антиоксидантної системи, що характеризується достовірним зменшенням вмісту ТБК-активних речовин у 2,9 разу ( $p < 0,05$ ), а також підвищенням рівню ВГ у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) та збільшення активності каталази в 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною патологією на 10 добу експерименту.

Препарат порівняння Ескувіт чинив менш виражений антиоксидантний ефект і статистично значуще поступався ЕТМЛ.

Встановлена венопротекторна активність ЕТМЛ за умов експери-

ментального тромбофлебіту, що значно перевищує препарат порівняння Ескувіт за всіма досліджуваними показниками, реалізується, на нашу думку, за рахунок аддитивного синергізму біологічно активних речовин (БАР) екстракту трави *Saponaria officinalis*, а саме: тритерпенових сапонінів (4 % у екстракті), гідроксикоричних кислот (7,36 % у екстракті) флавоноїдів (15,8 % в екстракті).

Сапоніни, що входять до складу ЕТМЛ, а саме сапонарозид А, сапонарозид D, сапорубін, мають глюкокортикоїдоподібну дію, пригнічують синтез прозапальних білків, таких як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8), фактор росту ендотелію судин, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерферон- $\gamma$ , що беруть участь у реакції запалення та набряку [29].

Зменшення площі крововиливу біля тромбу в тварин, що отримували ЕТМЛ, може бути пов'язано саме з фармакологічною активністю сапонінів.

Зменшення розміру тромбу та відновлення кровотоку у вені також може бути пов'язано з сапонінами. Важливим аспектом у реалізації флебопротекторної дії сапонінів, зокрема есцину, який є основною діючою речовиною Ескувіту, є здатність стимулювати

синтез простагландину  $F_{2\alpha}$ , який чинить венотонічну дію, та запобігати спричиненому гіпоксією порушенню нормальної експресії та розподілу молекули-1 адгезії ендотеліальних клітин (тромбоцитів) у вені [30]. Сапоніни (сапонарозид А, сапонарозид D, сапорубін) чинять інгібуючу дію на коагуляційний компонент гемостазу, є прямими інгібіторами тромбіну та зменшують процеси тромбоутворення у вені [29].

Значний внесок у реалізацію флебопротекторної дії ЕТМЛ вносять гідроксикоричні кислоти (хлорогенова, сиргіннова, кофейна, хінна кислоти) та флавоноїди (кверцетин, ізокверцетин, кемпферол), що в значній кількості входять до складу екстракту. Вищезазначені БАР характеризуються значною антиексудативною та протизапальною дією, позитивно впливають на коагуляційний потенціал за умов підвищеного тромбоутворення [31–34].

Значне зменшення розміру тромбу за умов експериментального тромбофлебіту та лікувально-профілактичного застосування ЕТМЛ також можна пояснити нормалізуючою дією флавоноїдів ЕТМЛ на систему згортання, а саме, їхньою здатністю пригнічувати агрегацію тромбоцитів і подовжувати час згортання крові, через блокування Пв/ІІа рецепторів тромбоцитів та інгібування каскаду утворення тромбоксану А<sub>2</sub>. До того ж антикоагулянтна дія флавоноїдів пов'язана з інгібуванням серинових протеаз [35, 36].

Кверцетин, який є основним флавоноїдом ЕТМЛ, за даними R. Н. Ве-

kendam пригнічує активність протеїндисульфідізомерази та блокує утворення тромбу [37].

Таким чином, виражена флебопротекторна дія ЕТМЛ, яка вірогідно перевищує препарат порівняння Ескувіт за всіма показниками, пов'язана з комбінованим впливом БАР, що входять до складу стандартизованого екстракту.

## Висновки

1. Експериментальний тромбофлебіт у кролів характеризується розвитком патологічних змін як у вені, так і в оточуючих тканинах, про що свідчать отримані клінічні та біохімічні показники.
2. Введення в лікувально-профілактичному режимі (внутрішньошлунково щоденно за 7 діб до відтворення патології та протягом 10 діб на тлі її розвитку) ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг сприяло значному зменшенню розміру тромбу, площі крововиливу, нормалізації показників згортання крові, зниженню лейкоцитозу та відновленню балансу ПОЛ-АОС.
3. За всіма досліджуваними показниками ЕТМЛ вірогідно перевищував ефективність препарату порівняння Ескувіту в дозі 7,2 мг/кг (за есцином).
4. Флебопротекторна дія ЕТМЛ ймовірно реалізується за рахунок аддитивного синергізму основних груп біологічно активних речовин: тритерпенових сапонінів (4 %), гідроксикоричних кислот (7,36 %), флавоноїдів (15,8 %), що входять до складу досліджуваного екстракту.

1. Thromboembolism in ALK+ and ROS1+ NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. V. W. Zhu, J. J. Zhao, Y. Gao et al. *Lung Cancer*. 2021. No. 157. P. 147–155.
2. Anticoagulant management by low-dose of low molecular weight heparin in patients with nonvalvular atrial fibrillation following hemorrhagic transformation and complicated with venous thrombosis: five case reports and literature review. L. Zhang, Y. H. Kong, D.W. Wang et al. *Medicine (Baltimore)*. 2021. V. 100 (7). P. e24189.
3. Surgical shunts for extrahepatic portal vein obstruction in pediatric patients: a systematic review. S. Zielsdorf, L. Narayanan, S. Kantymyr et al. *HPB (Oxford)*. 2021. V. 23 (5). P. 656–665.

4. Risk management and treatment of coagulation disorders related to COVID-19 infection. C. Zanza, F. Racca, Y. Longhitano et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. V. 18 (3). P. 1268.
5. Seizures, edema, thrombosis, and hemorrhages: an update review on the medical management of gliomas. M. Zoccarato, L. Nardetto, A. M. Basile et al. *Front. Oncol.* 2021. No. 11. P.617966.
6. Role of mechanosignaling on pathology of varicose vein. S. Saberianpour, M. H. S. Modaghegh, H. Rahimi, M. M. Kamyar. *Biophys Rev.* 2021. V. 13 (1). P. 139–145.
7. Post-procedural compression vs. no compression after radiofrequency ablation and concomitant foam sclerotherapy of varicose veins: a randomised controlled non-inferiority trial. T. Pihlaja, P. Romsis, P. Ohtonen et al. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2020. V. 59 (1). P. 73–80.
8. Heit J. A., Spencer F. A., White R. H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. V. 41 (1). P. 3–14.
9. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. M. E. Vuylsteke, S. Thomis, G. Guillaume et al. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015. V. 49 (4). P.432–439.
10. Risk factors for venous thromboembolism following spinal surgery: a meta-analysis. L. Zhang, H. Cao, Y. Chen, G. Jiao. *Medicine (Baltimore)*. 2020. V. 99 (29). P. e20954.
11. Sex-specific effect of CPB2 Ala147Thr but not Thr325Ile variants on the risk of venous thrombosis: a comprehensive meta-analysis. N. Zwingerman, A. Medina-Rivera, I. Kassam et al. *PLoS One*. 2017. V. 12 (5). P. e0177768.
12. Role and clinical application of metagenomic next-generation sequencing in immunocompromised patients with acute respiratory failure during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. Y. C. Zhao, Y. Z. Ding, X. Zhao et al. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. No. 12. P. 877205–877210.
13. Risk of Budd-Chiari syndrome associated with factor V Leiden and G20210A prothrombin mutation: a meta-analysis. P. Zhang, J. Zhang, G. Sun et al. *PLoS One*. 2014. V. 9 (4). P. e95719.
14. Testing for thrombophilia in mesenteric venous thrombosis – retrospective original study and systematic review. M. Zarrouk, S. Salim, J. Elf et al. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017. V. 31 (1). P. 39–48.
15. Khorev N. G., Kuznetsova D. V. Pharmacological correction of total venous reflux in patients with varicose veins. *Angiol. Sosud. Khir.* 2021. V. 27 (1). P. 84–89.
16. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. S. C. Woller, S. M. Stevens, D. Kaplan et al. *Blood Adv.* 2022. № 6 (6). P. 1661–1670.
17. Zhu L. L., Wang Y. H., Zhou Q. Progress in research on the mechanisms and interventions of phlebitis from the perspective of vascular endothelial cell and signaling pathway. *J. Inflamm. Res.* 2023. No. 16. P. 6469–6481.
18. Anti-inflammatory effect of external use of escin on cutaneous inflammation: possible involvement of glucocorticoids receptor. S. Q. Zhao, S. Q. Xu, J. Cheng et al. *Chin. J. Nat. Med.* 2018. V. 16 (2). P. 105–112.
19. МОЗ. Фармацевтичне управління. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.driz.com.ua/> (дата звернення: 06.05.2024).
20. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of venous thromboembolic events in novel coronavirus disease-2019 patients. R. Zhang, L. Ni, X. Di, X. Wang. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2021. V. 9 (2). P. 289–298.
21. Костишин Л. В., Слободянюк Л. В., Марчишин С. М. Дослідження органічних кислот у траві та підземних органах. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, № 4. С. 77–82.
22. Ляшенко Л. Ю. Марчишин С. М. Фітохімічне дослідження Мильнянки лікарської *Saponaria officinalis*. ТДМУ. 2021. 60 с. URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17079?locale-attribute=uk> (дата звернення: 06.05.2024).
23. Study of pharmacological activity of dry extract of Sakhalin willow shoots against the background of experimental thrombophlebitis. L. M. Maloshtan, K. O. Artemova, N. V. Borodina, A. S. Kukhtenko. *ScienceRise: Pharmacological Science*. 2023. V. 4 (44). P. 97–103.
24. Цубанова Н. А., Волощук Н. І., Застрижна М. Л. Флебопротекторна дія екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального веностазу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2024. Т. 28, № 1. С. 29–34.
25. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек.; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
26. Клінічна біохімія. Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків та ін.; за ред. О. Я. Склярова. Київ : Медицина, 2006. 432 с.
27. AnalystSoft Inc., StatPlus – програма статистического аналізу. Версія 6. URL: [www.analystsoft.com](http://www.analystsoft.com) (дата звернення: 06.05.2024).



28. Low shear stress damages endothelial function through STAT1 in endothelial cells (ECs). L. Zhu, F. Wang, H. Yang et al. *J. Physiol. Biochem.* 2020. V. 76 (1). P. 147–157.
29. Biswas T., Dwivedi U. N. Plant triterpenoid saponins: biosynthesis, *in vitro* production, and pharmacological relevance. *Protoplasma.* 2019. V. 256 (6). P. 1463–1486.
30. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des. Devel. Ther.* 2019. No. 13. P. 3425–3437.
31. Zhao L., Wang H., Du X. The therapeutic use of quercetin in ophthalmology: recent applications. *Biomed. Pharmacother.* 2021. No. 137. P. 111371–111378.
32. Shabbir U., Rubab M., Daliri E. B. Curcumin, Quercetin, catechins and metabolic diseases: the role of gut microbiota. *Nutrients.* 2021. V. 13 (1). P. 206–212.
33. Yang X., Feng Y., Liu Y. Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway. *Phytomedicine.* 2021. No. 87. P.153575–153579.
34. Nutritional and therapeutic perspectives of Chia (*Salvia hispanica* L.): a review. R. Ullah, M. Nadeem, A. Khaliq, M. Imran. *J. Food Sci. Technol.* 2016. V. 53 (4). P. 1750–1758.
35. Guglemone H. A., Agnese A. M., Montya S. C. Anticoagulant effect and action mechanism of sulphated flavonoids from *Flaveria bidentis*. *Thrombosis Research.* 2002. V. 105 (2). P. 183–188.
36. Rakhmatullina A. A., Turaev R. G., Kiselev L. V. The influence of camphene derivatives on coagulation processes blood. *K. Medical Journal.* 2015. V. 96 (3). P. 455–458.
37. Bekendam R. H., Flaumenhaft R. Inhibition of protein disulfide isomerase in thrombosis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016. No. 119, Suppl 3. P.42–48.

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

### **Дослідження флебопротекторної дії екстракту трави *Saponaria officinalis* за умов експериментального тромбофлебіту**

У статті наведено результати вивчення основних клінічних і біохімічних показників за умов експериментального тромбофлебіту в кролів і введення екстракту трави мильнянки лікарської (*Saponaria officinalis*). За даними медичної статистики тромбофлебіт є найчастішим ускладненням хронічної венозної недостатності (ХВН). Тромбофлебіт діагностують за різними даними в 5–60 % пацієнтів із ХВН. Терапія тромбофлебіту часто здійснюється призначенням лікарських препаратів на основі рослинної сировини з флебопротекторною дією, що здатні зменшувати процеси тромбоутворення. Кількість флебопротекторів як на фармацевтичному ринку України, так і світу вкрай обмежена. Виходячи з результатів попередніх досліджень, є підстави вважати перспективним флебопротектором екстракт трави *Saponaria officinalis* (ЕТМЛ) зі стандартизованим вмістом сапонінів і флавоноїдів.

**Мета дослідження** – вивчити можливу флебопротекторну дію ЕТМЛ за умов лікувально-профілактичного застосування в кролів з експериментальним тромбофлебітом.

Експериментальний тромбофлебіт моделювали на кролях за стандартною методикою з накладанням лігатури на крайову вену вуха та введенням розчину Люголя. Досліджуваний ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг та препарат порівняння Ескувіт у дозі 7,2 мг/кг (за есцином) вводили тваринам внутрішньошлунково щоденно протягом 7 діб до відтворення патології та 10 діб після цього.

Встановлено, що лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг протягом експерименту вірогідно зменшувало розмір тромбу та площу крововиливу. Застосування ЕТМЛ сприяло відновленню балансу в системі «перекисне окиснення–антиоксидантна дія», нормалізації показників системи згортання крові. Препарат порівняння Ескувіт за всіма досліджуваними показниками статистично значуще поступався ЕТМЛ.

Таким чином, за умов експериментального тромбофлебіту лікувально-профілактичне введення ЕТМЛ у дозі 20 мг/кг має потужну флебопротекторну дію. ЕТМЛ зменшує процеси тромбоутворення у вені, нормалізує показники згортання крові, виявляє антиоксидантну дію. Флебопротекторний ефект ЕТМЛ статистично значуще перевищує ефективність препарату порівняння.

**Ключові слова:** екстракт трави *Saponaria officinalis*, експериментальний тромбофлебіт, Ескувіт, флебопротекторна дія, антиоксидантна дія

**Н. А. Tsubanova, N. I. Voloshchuk, M. L. Zastrzhna**

### **Study of phleboprotective effect of *Saponaria officinalis* herbal extract under experimental thrombophlebitis**

The article presents the results of the study of the main clinical and biochemical indicators of experimental thrombophlebitis in rabbits under administration of the herb extract of medicinal soapwort (*Saponaria officinalis*). According to medical statistics, thrombophlebitis is the most frequent complication of chronic venous insufficiency (CVI). Thrombophlebitis is diagnosed according to various data in 5–60% of patients with CVI. In the therapy of thrombophlebitis doctors usually prescribe medicinal preparations based on plant raw materials with a phleboprotective effect, capable of reducing the processes of thrombus formation. The

---

---

number of phleboprotectors in the pharmaceutical market of Ukraine and the world is extremely limited. *Saponaria officinalis* herb extract with a standardized content of saponins and flavonoids can be considered a promising object as a new phleboprotector.

*The aim of the study* was to research the possible phleboprotective effect of the herbal extract of the *Saponaria officinalis* (ETML) under the conditions of its prophylactic and therapeutic administration to rabbits with experimental thrombophlebitis.

Experimental thrombophlebitis was modeled on rabbits according to the standard method with an overlay of a ligature on the ear vein and followed by application of Lugol solution. The investigated ETML at a dose of 20 mg/kg and the comparison drug Eskuvit at a dose of 7.2 mg/kg (by escin) were administered daily intragastrically in prophylactic (for 7 days) and therapeutic mode (for 10 days).

It was established, that the therapeutic and prophylactic administration of ETML at a dose of 20 mg/kg probably reduced the size of the thrombus during the experiment and area of hemorrhage. ETML reliably restored peroxidation-antioxidant balance and normalized the indicators of the blood clotting system. The comparison drug Eskuvit was statistically significantly inferior to ETML by all studied indicators.

In conclusion, under the conditions of experimental thrombophlebitis, the therapeutic and prophylactic administration of ETML at a dose of 20 mg/kg has a powerful phleboprotective effect. ETML reduces the processes of thrombus formation in the vein, normalizes blood coagulation parameters and exerts powerful antioxidant effect. The phleboprotective effect of ETML statistically significantly exceeds the effectiveness of the comparison drug Eskuvit.

*Key words:* *herbal extract of Saponaria officinalis, experimental thrombophlebitis, Escuvit, phleboprotective effect, antioxidant effect*

**ORCID ID авторів:**

Цубанова Н. А. (ORCID ID 0000-0002-9122-8291).

---

Надійшла: 28 травня 2024 р.

Прийнята до друку: 25 червня 2024 р.

---

**Контактна особа:** Цубанова Наталя Анатоліївна, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармації, Львівська медична академія імені Андрея Крупинського, буд. 70, вул. П. Дорошенка, м. Львів, 79000. Тел.: + 38 0 32 261 50 48. Електронна пошта: tsubanova19@gmail.com