ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-11-20-22

ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕЛЯ “ГЛИЛАГЕЛЬ” НА ОСНОВЕ ЛАГОХИЛИНА С МОНОАММОНИЕВОЙ СОЛЬЮ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А. Д. Матчанов, Ф. Н. Ташпулатов, Ф. А. Собирова, А. В. Филатова, Р. С. Эсанов, К. В. Раимова, Л. К. Элмурадов, Н. Л. Выпова[1]

На экспериментальных животных (крысы, кролики) изучена гемостатическая активность геля на основе комплекса лагохилина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты с различной концентрацией субстанции в сравнении с “Гемостатической марлей” (Россия). Под влиянием гелей, содержащих 0,25 и 0,5 % субстанции, время паренхиматозного кровотечения сокращалось в 2,6 – 2,7 раза, а величина кровопотери уменьшалась в 7 – 9 раз ($p < 0{,}01$, по сравнению с контролем).

Ключевые слова: препарат наружного действия; комплекс лагохилина; гемостатический гель; гелевая основа; крысы; кролики.

ВВЕДЕНИЕ

Среди актуальных вопросов современной ургентной медицины важное место занимает проблема своевременной эффективной остановки кровотечения в догоспитальном периоде. Использование давящей марлевой повязки или пальцевого прижатия для временной остановки кровотечения при ранении крупных вен и артерий малоэффективно; наложение кровоостанавливающего жгута не всегда возможно из-за особенностей локализации источника кровотечения, к тому же неправильное наложение жгута может привести к таким тяжелым последствиям, как гангрена или ишемический парез. Учитывая указанные обстоятельства, во многих странах ведется поиск надежных и эффективных гемостатических средств [1, 6].

Лекарственные средства в форме геля и линимента, нашли широкое применение в разных областях медицинской практики [10]. Гемостатические гели и линименты особенно востребованы в хирургии.

В настоящее время производятся различные гели, обладающие кровоостанавливающими свойствами: Катержель (Австрия), Инстиллягель (Германия), Суржигель (Великобритания), Ретрагель, Эндожигель (Россия) и др. В 2009 г. в ФГУП НПЦ “Фармзащита” было создано гемостатическое средство ГемостопТМ на основе гранулированного цеолита, сходное по составу с QuikCloKDZeolite Granular, но обладающее меньшим экзотермическим действием [4, 5].

Действующие вещества вышеперечисленных гелей являются, в основном, синтетическими, и второе — все они импортные. В нашей республике гемостатики пока не выпускаются. Поэтому считаем целесообразным разработку отечественных гемостатиков на растительной основе.

Таким образом, создание современного наружного гемостатического средства, эффективного для достижения гемостаза на догоспитальном этапе, представляется актуальной задачей.

Методом молекулярного капсулирования синтезирован водорастворимый комплекс лагохилина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты (МАСГК), обладающий высокой гемостатической активностью. Супрамолекулярный комплекс моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с дитерпеноидом лагохилином оказывает гемостатическое, противовоспалительное, противоотёчное, анальгетическое действие, стимулирует регенерацию тканей [3]. На основе этого комплекса было разработано кровоостанавливающее средство наружного действия на гелевой основе.

Препарат предназначен для лечения ран, остановки небольших кровотечений при оказании первой доврачебной медицинской помощи на догоспитальном этапе эвакуации пострадавших в чрезвычайной ситуации, обладает высокой гемостатической, противовоспалительной, антимикробной активностью.

Целью данного исследования является исследование гемостатической активности геля на основе супрамолекулярного комплекса лагохилина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты с различной концентрацией субстанции.

[1] Институт биоорганической химии имени А. С. Садыкова АН РУз, Республика Узбекистан, 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83.

Таблица 1. **Влияние гемостатического геля Глилагель на время паренхиматозного кровотечения и величину кровопотери у крыс в зависимости от концентрации субстанции глилагина ($M \pm m$; $n = 5$)**

Группа	Концентрация в геле глилагина, %	Время кровотечения		Величина кровопотери	
		мин	%	г	%
1	Контроль, марля	2,2 ± 0,2	100	1,414 ± 0,122	100
2	Гель (основа)	1,82 ± 0,10	83	0,720 ± 0,040*	51
3	0,025	1,5 ± 0,10*	70	0,478 ± 0,02*	34
4	0,05	1,13 ± 0,1*	51	0,348 ± 0,025*	25
5	0,1	1,0 ± 0,10*	46	0,213 ± 0,016	15
6	0,25	0,85 ± 0,04*	39	0,198 ± 0,015*	14
7	0,5	0,71 ± 0,06*	32	0,156 ± 0,012*	11
8	1,0	1,1 ± 0,10*	50	0,303 ± 16*	21,4

* $p < 0{,}01$ по отношению к контролю.
Гель основа — гель без субстанции глилагина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования является гель, в состав которого входит комплекс растения *Lagochilus Inebrians* и МАСГК, выделенный из корня солодки голой. Субстанция Глилагин получена на основе дитерпеноида лагохилина и тритерпеноида сапонина МАСГК с чистотой 96 – 98 % (ВЭЖХ) в Институте биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан [12, 13].

Гемостатическую активность анализируемых образцов гелей исследовали в тесте “Время кровотечения и величина кровопотери” на 40 белых беспородных крысах самцах массой 160 ± 15 г по 5 животных в группе (8 групп) и 27 кроликах обоего пола массой 2,5 ± 0,5 кг по 3 в каждой группе (9 групп) из питомника Управления городского санэпиднадзора (СЭН) г. Ташкента. Все исследования проводили на здоровых половозрелых животных (крысах), прошедших карантин не менее 10 – 14 дней, с соблюдением международных правил работы с лабораторными животными.

Крыс и кроликов наркотизировали этаминалом натрия, вводимым внутрибрюшинно в дозе 50 и 35 мг/кг, соответственно. Широким разрезом вскрывали брюшную полость по белой линии живота. В рану выводили переднюю поверхность печени. С помощью специального приспособления — ограничителя (пластмассовый пластик с круглым отверстием в центре) производилась резекция выступавшей части печени. Срезанный сегмент в вертикальной проекции имеет вид круга или эллипса, его размеры постоянны. Образующая равномерно кровоточащая рана с ровными краями и равномерной кривизной имеет общую площадь около 2,5 см^2 и глубину около 0,3 см. В качестве контроля служит тампон из марлевых салфеток. Остановку развившегося капиллярно-паренхиматозного кровотечения выполняли одновременным нанесением на одну рану известного гемостатического средства или марли (контроль), а на другую — исследуемый гель в объеме 0,1 и 0,5 мл. При этом гемостатические средства должны полностью покрывать всю раневую поверхность. Время остановки кровотечения после закрытия раны тампоном определяли по секундомеру, а величину кровопотери по разнице веса марлевого тампона до и после остановки кровотечения [11].

Модель гипокоагуляции у кроликов вызывали внутривенным введением гепарина в дозе 130 ЕД/кг. Кровоостанавливающее действие геля сравнивали с широко применяемыми местными гемостатичскими средствами: Марлей гемостатической (Россия), Губкой гемостатической (Россия) и ТахоКомбом (Австрия).

Таблица 2. **Влияние геля Глилагель (0,5 % глилагина) и препаратов сравнения на время паренхиматозного кровотечения из печени у кроликов с повышенной кровоточивостью ($M \pm m$; $n = 5$)**

Группа	Препарат	Время кровотечения		Величина кровопотери	
		мин	%	г	%
1	Контроль, марля	6,7 ± 0,4	100	6,5 ± 0,4	100
2	Гель (основа)	4,9 ± 0,2*	73	5,1 ± 0,4	78
3	Глилагель	2,3 ± 0,3*	34	1,5 ± 0,1*	23
4	Марля гемостатическая	3,4 ± 0,3**	50	3,3 ± 0,3*	50
5	Губка гемостатическая	2,3 ± 0,3	34	2,1 ± 0,15*	32
6	ТахоКомб	3,6 ± 0,3**	54	3,1 ± 0,2	48

* $p < 0{,}01$ по отношению к контролю;
** $p < 0{,}05$ по отношению к гелю Глилагеля.

Величину кровотечения и кровопотери определяли по методу И. Э. Акопова [2, 7].

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы Microsoft Excel 2007 [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты исследования влияния гемостатического геля Глилагель на время паренхиматозного кровотечения и величину кровопотери у крыс в зависимости от концентрации субстанции в нем глилагина.

Как видно из приведенных в табл. 1 данных, наиболее эффективными оказались образцы геля, содержащие 0,25 и 0,5 % субстанции глилагина. Под влиянием этих образцов время паренхиматозного кровотечения сокращалось в 2,6 – 2,7 раза, а величина кровопотери уменьшалась в 7 – 9 раз.

В дальнейшем все исследования по изучению специфической активности были проведены с гелем, содержащим 0,5 % субстанции глилагина. Как видно из приведенных в табл. 2 данных в опытах на кроликах с повышенной кровоточивостью, вызванной введением гепарина, глилагель сокращает время капиллярно-паренхиматозного кровотечения печени на 66 %, а величину кровопотери — на 77 %. Аналогичные данные мы получили и при изучении капиллярно-паренхиматозного кровотечения на почках и селезенке кроликов с повышенной кровоточивостью, вызванной введением гепарина.

Результаты исследований показали, что глилагель обладает выраженным кровоостанавливающим действием у кроликов с повышенной кровоточивостью. Он сокращал время паренхиматозного кровотечения печени у кроликов на 45 – 70 % и превосходил по эффективности действие “Марли гемостатической” и Тахо-Комба — в 1,5 – 1,7 раза ($p < 0{,}01$) и не уступал действию Губки гемостатической.

Таким образом, впервые на основе комплекса лагохилина с МАСКГ разработано лекарственное средство наружного применения в виде геля, обладающего гемостатической активностью в опытах на экспериментальных животных, перспективное для дальнейшего изучения и возможного применения в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный гель Глилагель (0,5 %) при однократном нанесения на рану в объеме 0,1 – 0,5 мл обладает гемостатической активностью: время паренхиматозного кровотечения сокращается в 2,6 – 2,7 раза, а величина кровопотери уменьшается в 7 – 9 раз ($p < 0{,}01$), по сравнению с контролем.
2. По кровоостанавливающему действию на капиллярно-паренхиматозное кровотечение Глилагель превосходит действие “Марли гемостатической” и Тахо-Комба — в 1,5 – 2 раза ($p < 0{,}01$) и не уступает действию “Губки гемостатической”.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Э. Акопова, *Проблемы свертывания крови и гемостаза*, Научн. труды, тр. XXXIII, 13 – 15 (1971).
2. И. Э. Акопов, *Фармакол. и токсикол.*, **39**(4), 512 (1976).
3. И. Э. Акопов, И. И. Ибрагимов, *Воен. мед. ж.*, № 9, 23 – 25 (1950).
4. В. А. Горский, А. П. Фалер, Э. Р. Аванесян, Г. Г. Белоус, *Клин. и эксперим. хирургия*, № 2, 129 – 133 (2018).
5. В. А. Горский, А. М. Суходулов, *Тезисы докладов 1-й Всероссийской конференции “Новые технологии в хирургии”*, Уфа (1998), сс. 53 – 54.
6. Р. А. Коваленко, В. В. Бояринцев, В. Б. Назаров, А. С. Самойлов, *Медицина катастроф*, (2010).
7. Е. А. Кост, *Справочник по клиническим лабораторным методам исследования*, Москва (1975), сс. 85 – 86.
8. И. А. Кашина, В. К. Кашин, Д. Ю. Нечаев, Ю. В. Чекмарев, *Автоматизация процессов обработки информации в статистике*, ДКМ. Пресс., Москва (2012), с. 199.
9. А. Д. Матчанов, Д. Н. Далимов, У. Н. Зайнутдинов и др., *Химия природ. соедин.*, № 4, 566 – 570 (2017).
10. И. М. Перцев, А. М. Котенко, О. В. Чуешов, Е. Л Халеева, *Фармацевтические и биологические аспекты мазей*, проф. Перцев (ред.), Изд-во НФаУ: Золотые страницы, Харьков (2003).
11. *Лабораторная диагностика гемостазиопатий (коагулопатий). Методические рекомендации*, Киев (1987), с. 29.
12. A. D. Matchanov, A. M. Usubbaev, A. Kh. Islamov, et al., *Int. Sci. Practical Conference World Sciense*, **4**(20), 34 – 37 (2017).
13. A. D. Matchanov, U. N. Zaynutdinov, A. Kh. Islamov, et al., *Int. J. Defelop. Res.*, **8**(4), 19812 – 19814 (2018).

Поступила 28.08.20

HEMOSTATIC ACTIVITY OF A GEL BASED ON LAGOCHILIN COMPLEX WITH GLYCYRRHIZIC ACID MONOAMMONIUM SALT (GLYLAGEL)

A. D. Matchanov[1], F. N. Tashpulatov[1], F. A. Sobirova[1], A. V. Filatova[1], R. S. Esanov[1], K. V. Raimova[1], L. K. Elmuradov[1], and N. L. Vypova[1]

[1] A.S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Mirzo Ulugbek st. 83, Tashkent, 100125 Uzbekistan

Experimental models in animals (rats, rabbits) were used to study the hemostatic effect of a new gel based on the complex (Glylagel) of lagochilin with monoammonium salt of glycyrrhizic acid at various concentrations in comparison to “Hemostatic Gauze” (Russia). Under the influence of gels containing 0.25 and 0.5% of the parent substance, the time of parenchymal bleeding was reduced by a factor of 2.6 – 2.7 and the amount of blood loss decreased 7 – 9 times ($p < 0.01$) relative to values in the control groups.

Keywords: external drug; lagochilin complex; hemostatic gel; gel base; rats; rabbits.