

## ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ПРИЕМА ЭЛЕУТЕРОКОККА И ПАНТОГЕМАТОГЕНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Бондарчук Ю.А.<sup>1</sup>, Блажко А.А.<sup>1</sup>, Алексеева О.В.<sup>1</sup>, Шахматов И.И.<sup>1,2</sup>, Николаев В.Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул;

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины (НИИФФМ), Новосибирск, e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru

Цель исследования – оценить реакции системы гемостаза после курсового приема экстракта элеутерококка и пантогематогена. В работе использовались 60 белых половозрелых крыс-самцов линии Wistar. Две группы экспериментальных животных принимали адаптоген в течение 30 дней. Животные первой экспериментальной группы принимали официальный препарат аптечного спиртового раствора экстракта элеутерококка. Дозировка составляла 0,25 мл на 1 кг массы тела в сутки. Животные второй экспериментальной группы принимали пантогематоген по 6 мл в сутки. Показано, что тридцатидневный приём экстракта элеутерококка увеличивает содержание антитромбина III в плазме крови крыс и антикоагулянтные резервы плазмы неадаптированных животных. По истечении 30 дней приема пантогематогена отмечалось повышение агрегационной активности тромбоцитов, гиперкоагуляция на всех этапах плазменного гемостаза, повышение антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови.

Ключевые слова: система гемостаза, элеутерококк, пантогематоген, антикоагулянтная активность плазмы, гиперкоагуляция, фибринолиз.

## THE INFLUENCE OF ELEUTHEROCOCCUS EXTRACT AND ANTLER HEMATOGEN ADMINISTRATION ON THE HEMOSTATIC SYSTEM

Bondarchuk Y.A.<sup>1</sup>, Blazhko A.A.<sup>1</sup>, Alekseeva O.V.<sup>1</sup>, Shakhmatov I.I.<sup>1,2</sup>, Nikolaev V.Y.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Russian Ministry of Health, Barnaul;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru

The objective of the present research is to assess reactions of hemostatic system after administration of Eleutherococcus extract and antler hematogen in courses. 60 adult male Wistar rats were used in the present work. In the course of the experiment two groups of animals were taking an adaptogen for 30 days. The animals of the first experimental group taking pharmaceutical Eleutherococcus extract. Dosing was 0,25 ml per 1 kg of body weight per day. The animals of the second experimental group were taking 6 ml of the antler hematogen a day. After 30 days of administration of the Eleutherococcus extract there was an increase in the antithrombin III content in rat plasma and the anticoagulant reserves of animal plasma. After 30 days of administration of the antler hematogen an increase in platelet aggregation, hypercoagulation at all stages of plasma hemostasis, an increase in anticoagulant and fibrinolytic activity of plasma were noted.

Keywords: hemostasis system, Eleutherococcus extract, antler hematogen, anticoagulant activity of plasma, hypercoagulation, fibrinolysis.

Изучение приспособительных реакций систем органов и организма в целом, возникающих при различных стрессорных воздействиях, является актуальной проблемой современной физиологии. Система гемостаза, выступая в качестве одной из наиболее реактивных систем организма, играет важную роль в процессах адаптации, поскольку способна отвечать на действие различных по интенсивности и продолжительности раздражителей, как эустрессорной, так и дистрессорной реакциями [1, 10]. Как показали литературные данные, различные виды стрессорных воздействий способны значительно смещать гемостатический потенциал крови в сторону гиперкоагуляции и, как следствие

этого, всевозможных осложнений со стороны внутренних органов. При этом дистресс со стороны системы гемостаза характеризуется повышением риска развития тромбоза: гиперкоагуляцией с признаками тромбинемии на фоне подавления антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы, что объединено понятием «состояние тромботической готовности» [3].

Чтобы избежать данного состояния, необходимо повышать сопротивляемость как организма в целом, так и системы гемостаза в частности, с целью формирования эффекта долговременной адаптации. Показано, что предварительные многократные физические тренировки снижают риск развития состояния тромботической готовности у крыс при действии сверхпорогового стрессора [9].

Для повышения устойчивости организма к стрессорным воздействиям используются также адаптогены растительного и животного происхождения. В настоящее время известен целый ряд препаратов растительного происхождения, повышающих устойчивость организма к многочисленным стрессорным воздействиям, приводящих его в состояние неспецифической повышенной сопротивляемости [4]. Элеутерококк относится к одному из «классических» адаптогенов [8]. Среди большого количества биологически активных веществ, содержащихся в корнях элеутерококка, особое место занимает группа флавоноидов, наличие в молекулах которых гидроксильной и карбоксильной групп определяет их химическую активность, биохимическое и фармакологическое действие. К адаптогенам животного происхождения относятся продукты пантового оленеводства, которые наиболее часто находят применение в спортивно-медицинской практике. Пантогематоген повышает умственную и физическую работоспособность организма, активизирует иммунную систему, поддерживает стабильность липидного обмена и поддерживает баланс в системе «прооксиданты – антиоксиданты» [7]. Адаптогены обладают чрезвычайно низкой токсичностью и отсутствием отрицательных побочных эффектов, что делает их применение привлекательным для повышения уровня адаптированности организма [5], а также в адаптогенах отсутствуют какие-либо запрещенные допинговые вещества или близкие к ним аналоги [6].

**Цель исследования:** оценить реакции системы гемостаза после тридцатидневного приёма элеутерококка и пантогематогена.

#### **Материал и методы исследования**

В качестве объекта исследования были использованы 60 половозрелых крыс-самцов линии Wistar массой 200–250 г (группа интактных животных (n=20) и две экспериментальные группы (n=40)).

Первую экспериментальную группу составили животные, принимавшие адаптоген растительного происхождения в течение 30 дней. В качестве адаптогена использовался официальный препарат аптечного спиртового раствора экстракта элеутерококка (*Extractum Eleutherococcifluidum*) (Новосибирская фармфабрика, Россия), добавляемый к питьевой воде в поилки. Дозировка адаптогена рассчитывалась (с учетом количества потребляемой животным воды за сутки), исходя из рекомендаций в инструкции по применению препарата, и составляла 0,25 мл на 1 кг массы тела в сутки.

Вторая экспериментальная группа животных принимала адаптоген животного происхождения – «Пантогематоген (Лубяньгем)» (ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт пантового оленеводства» ФАНО России, г. Барнаул) по 6 мл в сутки в течение 30 дней. Данная дозировка была выбрана, исходя из результатов ранее проведенных исследований [2], показавших, что при ней максимально снижается риск развития состояния тромботической готовности при действии сверхпороговой физической нагрузки. Экспериментальные животные содержались в индивидуальных клетках и принимали водный раствор пантогематогена перорально из индивидуальных поилок. Раствор приготавливался путем добавления 6 мл пантогематогена в воду, доводя раствор до общего объема 40 мл (суточная норма потребления воды для данных крыс, выявленная нами до начала эксперимента).

Контролем для экспериментальных групп служили показатели гемостаза, полученные у интактных животных. Интактные животные принимали воду в том же объеме, что и экспериментальные животные. На протяжении недельной адаптации к условиям вивария и периода курсового приёма адаптогенов все крысы находились в стандартных условиях содержания.

Кровь для исследований забиралась в последний день приёма адаптогена в объеме 6 мл путем забора из печеночного синуса в полистироловый шприц с широкой иглой, содержащий 0,11 М (3,8 %) раствор цитрата натрия (соотношение крови и цитрата 9:1), под эфирным наркозом. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией и директивами по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте [11].

Параметры системы гемостаза оценивались на коагулометрах «Минилаб» (Россия) и «Тромбостат-2» (Германия) с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота [1]. Комплексная оценка состояния системы гемостаза включала исследование тромбоцитарного гемостаза, внутреннего и внешнего путей активации плазменного гемостаза, конечного этапа свертывания крови, антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови.

Индукцированную агрегацию тромбоцитов проводили на агрегометре «Биола», при этом в качестве индуктора использовался раствор АДФ.

Так как полученные признаки не подчинялись нормальному распределению, достоверность различий оценивалась при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Полученные в ходе исследования результаты представлены в таблице в виде ( $m$  [25-75 %]), где  $m$  – медиана в выборочной совокупности; [25-75 %] – 25-й и 75-й перцентиль.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование состояния системы гемостаза экспериментальных животных после тридцатидневного приёма элеутерококка и пантогематогена позволило выявить эффект «чистого» влияния применяемых адаптогенов на ферментативную систему свертывания крови крыс.

Результаты исследования состояния системы гемостаза интактных животных и двух экспериментальных групп представлены в таблице.

Коагулограмма после тридцатидневного приема элеутерококка и пантогематогена  
( $m$  [25-75 %])

Метод исследования	Интактные животные (n=20)	Элеутерококк 30 дней (n=20)	Пантогематоген 30 дней (n=20)
Индукцированная АДФ агрегация тромбоцитов, макс. значения	29,1 [28,6-29,8]	29,6 [29,3-30,5]	42,8 [37,0-54,8] ( $\Delta + 47$ %)
Силиконовое время, с	310,0 [298,0-321,0]	335,5 [306,8-371,3]	144,0 [140,0-155,0] ( $\Delta - 53$ %)
АПТВ, с	21,4 [20,6-22,3]	28,1 [27,5-28,4] ( $\Delta + 31$ %)	14,9 [12,8-16,1] ( $\Delta - 30$ %)
Протромбиновое время, с	26,2 [25,2-27,0]	25,3 [24,5-25,8]	22,7 [21,4-22,9] ( $\Delta - 13$ %)
Тромбиновое время, с	44,9 [43,1-46,2]	46,5 [45,9-47,3]	33,0 [31,8-35,9] ( $\Delta - 26$ %)
РФМК, мг%	3,5 [3,5-3,9]	3,3 [3,0-3,5]	9,0 [8,8-11,0] ( $\Delta + 157$ %)
Содержание фибриногена, г/л	2,2 [1,9-2,6]	1,9 [1,5-1,9] ( $\Delta - 14$ %)	1,4 [1,4-1,5] ( $\Delta - 36$ %)

АТ III, %	95,7 [94,7-97,3]	115,3 [111,8-117,4] ( $\Delta + 21\%$ )	127,8 [127,2-128,4] ( $\Delta + 34\%$ )
Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин.	530,0 [506,3-560,0]	440 [406,3-457,5] ( $\Delta - 17\%$ )	415,0 [412,5-420,0] ( $\Delta - 22\%$ )

*Примечания: РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; АТ III – антитромбин III;  $\Delta$  – статистически значимая разница экспериментальных групп с интактными животными ( $p < 0,05$ ).*

Анализ данных коагулограммы в первой экспериментальной группе показал, что прием элеутерококка в течение месяца значимо изменял активность коагуляционного звена гемостаза и антикоагулянтной системы, но не влиял на показатели, характеризующие тромбоцитарное звено гемостаза. Изменений со стороны тромбоцитарного гемостаза зафиксировано не было, что указывало на отсутствие влияния раствора элеутерококка на рецепторы тромбоцитов. Коагуляционный гемостаз отреагировал на курсовой приём элеутерококка гипокоагуляционными изменениями со стороны внутреннего пути активации коагуляционного гемостаза, что проявлялось в удлинении АПТВ на 31 % ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у животных данной группы также отмечалось уменьшение содержания субстратного белка ферментативной системы гемостаза – фибриногена на 14 % ( $p < 0,05$ ), что, наряду с увеличением уровня антитромбина III, могло приводить к снижению коагуляционного потенциала плазмы крови. В крови крыс увеличилось содержание антитромбина III на 21 % ( $p < 0,05$ ) и отмечалось повышение фибринолитической активности плазмы крови, что характеризовалось укорочением времени спонтанного эуглобулинового фибринолиза на 17 % ( $p < 0,05$ ).

Учитывая известные факты о рефлекторной природе увеличения антикоагулянтной активности плазмы крови, как следствия активации процесса свертывания с появлением в кровотоке затравочных молекул тромбина, можно полагать, что в нашем случае увеличение антикоагулянтной активности плазмы крови в группе животных, принимавших элеутерококк, имело иную природу, т.к. используемые нами стандартизированные лабораторные методы не показали гиперагрегации тромбоцитов и активации свертывания.

После 30 дней приема пантогематогена у крыс второй экспериментальной группы отмечалось повышение агрегационной функции тромбоцитов на 47 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными, что свидетельствовало об активации тромбоцитарного звена гемостаза. Со стороны плазменного гемостаза отмечалось укорочение АПТВ и силиконового времени на 30 и 53 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, укорочение протромбинового времени на 13 % ( $p < 0,05$ ) и тромбинового времени – на 26 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями

системы гемостаза интактных животных, что свидетельствовало об активации на всех этапах коагуляционного гемостаза. Это подтверждалось и повышением концентрации РФМК на 157 % ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения содержания фибриногена на 36 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с референтными значениями. На фоне активации процессов свертывания крови тридцатидневный курсовой прием пантогематогена приводил и к повышению антикоагулянтной активности плазмы крови, что характеризовалось увеличением, по сравнению с интактными животными, концентрации антитромбина III на 34 % ( $p < 0,05$ ). Также отмечалась активация фибринолитической системы плазмы крови, о чем свидетельствовало укорочение времени спонтанного эуглобулинового фибринолиза на 22 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, тридцатидневный прием пантогематогена активировал все звенья системы гемостаза.

### **Заключение**

Итак, предварительный курсовой прием элеутерококка, обладающий, по мнению многих авторов, антиоксидантной активностью [4, 8], возможно дает эффект, аналогичный многократным физическим тренировкам. Он проявляется в уменьшении свободнорадикального окисления в тканях, что, в свою очередь, может существенно сгладить те серьезные сдвиги в системе гемостаза, которые регистрируются при различных стрессорных воздействиях. Таким образом, жидкий экстракт элеутерококка обладает стимулирующим действием на антикоагулянтную систему плазмы крови и, следовательно, повышает уровень адаптированности организма к действию стрессорных факторов любой природы. Элеутерококк может быть использован с целью коррекции отклонений от нормы показателей антикоагулянтного звена гемостаза.

Курсовой прием пантогематогена в отличие от элеутерококка активировал все звенья системы гемостаза, не сдвигая в ней динамическое равновесие: при этом на фоне активации тромбоцитарного гемостаза и системы свертывания значимо повышается активность и противовесных им антикоагулянтной и фибринолитической систем плазмы крови.

На фоне приема пантогематогена система гемостаза находится в постоянном напряжении, и можно предполагать, что при более длительном приеме препарата возможно истощение системы. При этом выявленный эффект позволяет предположить, что меньшая реактивность системы гемостаза, зарегистрированная в ответ на действие сверхпороговых стрессоров на организм на фоне предварительного приема пантогематогена [2], обусловлена предварительной активацией всех звеньев системы гемостаза.

Таким образом, «чистое» влияние курсового приема адаптогенов растительного и животного происхождения имеет некоторые отличия в закономерностях реагирования системы гемостаза. Это позволяет расширить спектр их сочетанного и изолированного

применения с целью повышения адаптированности и выносливости как организма в целом, так и его отдельных систем, а также для оптимизации восстановительного периода организма после действия различных стрессоров. Также возможно использование гемостазиологических параметров в качестве критерия адекватности приспособления организма к воздействию стрессоров различного генеза на фоне приема адаптогенов растительного и животного происхождения.

### Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2008. – 292 с.
2. Блажко А.А., Шахматов И.И., Лычева Н.А. Снижение риска развития состояния тромботической готовности при воздействии сверхпороговой физической нагрузки у крыс на фоне предварительного приема пантогематогена // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24255>.
3. Момот А.П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А.П. Момот, Л.П. Цывкина, И.А. Тараненко и др. – Барнаул: Изд-во Алт. гос. ун-та, 2011. – 138 с.
4. Поветьева Т.Н. Особенности адаптогенного действия лекарственных растений / Т.Н. Поветьева, В.Г. Пашинский. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2005. – 172 с.
5. Рукавишникова С.А. Персонализированный лабораторный мониторинг эффективности применения адаптогенов в эксперименте и клинике / С.А. Рукавишникова, С.А. Иноземцев, А.М. Никифоров // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. академии им. И.И. Мечникова. – 2005. – № 1. – С. 248-250.
6. Семенов В.А., Латков Н.Ю., Кошелев Ю.А. Применение пантогематогена в спортивно-медицинской практике // Техника и технология пищевых производств. – 2014. – № 2. – С. 113-117.
7. Суслов Н.И. Продукция на основе пантогематогена. Механизмы действия и особенности применения. – Новосибирск: Сибирское университетское изд-во, 2008. – С. 27-38.
8. Федоров В.Н. Биохимические аспекты поиска средств с адаптогенной активностью / В.Н. Федоров, В.В. Попков, Н.А. Смирнов, В.Г. Стовичек и др. // Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств: Тез. 1-го съезда Российского научного общества фармакологов. – Волгоград, 1995. – С. 454.
9. Шахматов И.И., Алексеева О.В. Влияние многократного воздействия физической

нагрузки на систему гемостаза // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10-1. – С. 181-185.

10. Шахматов И.И., Вдовин В.М. Изменения в системе гемостаза в ответ на однократную физическую нагрузку различной интенсивности // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. XVIII, № 3. – С. 207-209.

11. Commission of the European Communities, 86/609/EEC, ISSN 03780 6978 (1986).