

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ФИТОСРЕДСТВА НА ГЕМОСТАЗ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У БЕЛЫХ КРЫС

### Е.А. Убеева

аспирант, Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)  
E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

### С.М. Николаев

д.м.н., профессор, Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)

### И.П. Убеева

д.м.н., профессор, Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)

### Е.А. Ботоева

к.м.н., доцент, Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)

### В.Г. Банзаракшеев

к.м.н., доцент, Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)

### А.А. Торопова

к.б.н., Бурятский государственный университет (г. Улан-Удэ)

Рассмотрены изменения факторов гемостаза при повреждении печени у белых крыс гидрохлоридом D-галактозамина. Показано, что использование комплексного фитосредства в виде сухого экстракта, состоящего из *Hypercotum erectum* L. Papaveraceae; *Hedysarum alpinum* L., Leguminosae; *Calendula officinalis* L., Compositae; *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., Leguminosae; *Scutellaria baicalensis* Georgi, Lamiaceae; способствовало улучшению морфофункционального состояния печени. В ранние сроки опыта достоверно уменьшалась выраженность основных патогенетических синдромов повреждения печени – цитолиза, холестаза, увеличивалось содержание альбуминов, фибриногена, повышался протромбиновый индекс. Выраженное гепатопротективное действие изучаемого фитосредства при экспериментальном гепатите сопровождалось коррекцией проявлений гипокоагуляции.

**Ключевые слова:** комплексное растительное лекарственное средство, экспериментальный гепатит, гемостаз, гепатопротективный эффект.

**Для цитирования:** Убеева Е.А., Николаев С.М., Убеева И.П., Ботоева Е.А., Банзаракшеев В.Г., Торопова А.А. Влияние комплексного фитосредства на гемостаз при токсическом гепатите у белых крыс. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(3):15–20. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-03-03>

При определении тяжести течения заболеваний печени важное значение имеет выявление нарушений коагуляции, поскольку протромбин и другие факторы свертывания синтезируются гепатоцитами. Нарушения гемокоагуляции способны приобретать каскадный характер, индуцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание, нарушения микроциркуляции могут отягочать течение патологического процесса, определяя исход заболеваний печени. Коррекция повреждений печени сложна из-за ее участия в обменных процессах, выполнения детоксицирующей функции, участия в фармакокинетике и фармакодинамике медикаментозных средств [1, 2].

Получение новых гепатопротекторов является актуальной проблемой, определяющейся высокой частотой повреждений печени, связанной с распространением вирусных гепатитов, увеличением частоты токсических, медикаментозных и алкоголь-

ных повреждений печени, метаболических нарушений, тенденции к затяжному и хроническому течению [3–5]. Лекарственные средства растительного происхождения привлекают внимание исследователей ввиду широкого спектра фармакотерапевтического воздействия, низкой токсичности, возможности потенцировать эффект благодаря сочетанию различных биологически активных веществ, особенно в комплексных фитосредствах [4–6].

Цель работы – определение характера изменений коагуляционного гемостаза у крыс под влиянием нового комплексного растительного средства на модели токсического гепатита, вызванного введением D-галактозамина гидрохлорида.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемое средство с условным названием «гипелив» представляет собой комбинированный сухой экстракт, состоящий из сухих экстрактов

травы гипекоума прямостоячего (*Hypocotum erectum* L.; Papaveraceae), травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.; Leguminosae), цветков календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.; Compositae), корней солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.; Leguminosae) и корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi; Lamiaceae) в соотношении 5:5:4:4:2.

Количественную стандартизацию средства проводили методом ВЭЖХ-УФ с использованием микроколоночного жидкостного хроматографа Милихром А-02 («Эконова», г. Новосибирск, Россия), имеющего колонку ProntoSIL-120-5-C18 AQ (2×75 мм, Ø5 мкм; «Metrohm AG», Herisau, Швейцария); подвижная фаза: 0.2 М LiClO<sub>4</sub> в 0.006 М HClO<sub>4</sub> (А), MeCN (В). Для разделения компонентов применен градиентный режим элюирования (0–40 мин 5–100% В, 40–43 мин 100% В) со скоростью 100 мкл/мин при температуре 35 °С и УФ-детектировании при 270 нм. Расчет содержания соединений осуществляли с использованием коммерчески доступных образцов сравнения («Sigma-Aldrich»). Содержание маркерных компонентов в средстве составило: глицирризиновой кислоты 2,06±0,04%, байкалина 1,85±0,04%, протопина 1,09±0,03%, мангиферина 0,68±0,02%, суммы тифанеозида и нарциссина 0,27±0,01%.

Фармакотерапевтическую эффективность комплексного фитосредства гипелив определяли при токсическом гепатите, вызванном введением D-галактозамина гидрохлорида. Для выявления нарушений процесса коагуляции при повреждении печени гидрохлоридом D-галактозамина использовали общепринятые в гемостазиологии методы и определяли уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое отношение (ПО) в сыворотке крови белых крыс общепринятыми методами [7, 8]. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза исследовали с помощью серии тестов, выполненных с использованием стандартного набора реактивов АО «Абрис» и «Витал» на анализаторе «Витарей». Кроме того, были проведены биохимические исследования, позволяющие определить функциональное состояние печени общепринятыми методами.

Эксперименты проведены на 96 белых крысах обоего пола с исходной массой 180±20 г. Содер-

жание животных осуществляли согласно «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу МЗ РФ № 708Н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Лабораторные животные, соответствующие требованиям для включения в эксперимент, были разделены на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу выполняли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г). Протокол исследования согласован с комитетом по этике БГУ (№ 2 от 04.12.2016).

По мнению исследователей, D-галактозамина гидрохлорид вызывает нарушения синтеза РНК и белка, формирует острый гепатит, идентичный по морфологическим и биохимическим изменениям в печени вирусному гепатиту человека [9]. Повреждение печени D-галактозамином вызывалось однократным внутрибрюшинным введением в дозе 400 мг/кг белым крысам [9]. Гипелив, полученный в виде сухого экстракта, растворяли в очищенной воде и вводили внутрижелудочно трем группам белых крыс за 1 ч до введения гепатотоксина в дозах 100, 200, 300 мг/кг. В дальнейшем сухой экстракт продолжали вводить внутрижелудочно группам животных в указанных дозах 1 раз в сутки в течение 14 дней эксперимента. В качестве препарата сравнения использовали карсил (Carsil), с международным названием Силибинин (Silibinin) из расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Карсил вводили внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг в аналогичном режиме. Контрольной группе белых крыс после введения D-галактозамина гидрохлорида вводили эквивалентный объем очищенной воды в аналогичном режиме. Интактная группа животных состояла из белых крыс того же возраста и пола и получала по данной схеме в соответствующем объеме очищенную воду.

Фармакотерапевтическую эффективность исследуемого фитоэкстракта определяли через 7 и 14 суток от начала эксперимента. Статистическую обработку полученных данных осуществляли на основе современных пакетов прикладных математических программ с использованием критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При введении D-галактозамина гидрохлорида экспериментальным животным в ранние сроки опыта не наблюдалось резкого ухудшения их состояния, у них сохранялись двигательная активность и аппетит. Масса тела белых крыс опытных групп в течение первой недели опыта не менялась, а у интактных животных увеличилась на 20–25 г. На 7-е сутки эксперимента при введении гепатотоксина в контрольной группе (табл. 1) высокий уровень активности АЛТ и АСТ отражал цитолиз гепатоцитов. Комплексная оценка содержания холестерина, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) указывала на выраженный синдром холестаза. Гипоальбуминемия свидетельствовала о недостаточности синтетической функции гепатоцитов в данный срок наблюдения. Выявляемые отклонения биохимических показателей в контрольной группе животных на 7-е сутки опыта свидетельствовали о выраженном нарушении функционального состояния печени и развитии основных патогенетических синдромов повреждения при D-галактозамино-новом гепатите.

На 7-е сутки эксперимента в группе крыс, получавших гипелив, наблюдалось достоверное снижение активности маркеров цитолиза (АСТ и АЛТ) по сравнению с контрольной группой. На фоне приема исследуемого фитополиэкстракта в группе животных в меньшей мере развивалась гипоальбуминемия. В ранние сроки опыта при использовании данного фитополиэкстракта наблюдались достоверные изменения показателей содержания холестерина, ГГТП и ЩФ, характеризу-

ющих холестаза. У животных в группе сравнения, получавших эталонный гепатопротектор, в ранние сроки эксперимента достоверных изменений по сравнению с контрольной группой белых крыс не наблюдалось.

На 14-е сутки опыта при D-галактозамино-вом гепатите при введении исследуемого фитосредства у белых крыс биохимические показатели отражали отчетливую положительную динамику патологического процесса. Помимо снижения активности АЛТ и АСТ, отражающих цитолиз, у белых крыс достоверно снижался уровень холестерина и активности ГГТП и ЩФ по сравнению с контрольной группой животных. При этом существенно повышался уровень альбуминов у животных, получавших гипелив.

Результаты исследований показали, что формирование экспериментального гепатита, вызванного D-галактозамино-м гидрохлоридом, сопровождалось значительными нарушениями гемостаза (табл. 1 и 2). На 7-й день эксперимента содержание фибриногена, одного из важнейших показателей гемостаза, достоверно снижалось по сравнению с уровнем интактных крыс.

В контрольной группе животных показатель фибриногена оставался сниженным и на 14-е сутки опыта, указывая на сохранение гипокоагуляции. В группе сравнения на фоне введения карсила у большинства животных данный показатель сохранялся сниженным и отличался от контрольной группы не более чем на 10%. В группе животных, получавших гипелив, (табл. 1) уровень фибриногена повышался у шести из восьми крыс до 2,0 г/л и выше.

**Таблица 1. Состояние коагуляционного каскада крови у белых крыс при повреждении печени гидрохлоридом D-галактозамина при использовании комплексного растительного средства на 7-е сутки эксперимента ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

Биохимические показатели	Интактные крысы	Опытные группы животных				
		Контроль+H <sub>2</sub> O	Группа сравнения + карсил	Группа 1+ гипелив 100 мг/кг	Группа 2+ гипелив 200 мг/кг	Группа 3+ гипелив 300 мг/кг
Фибриноген, г/л	2,43±0,13	1,51±0,11* <sup>1</sup>	1,67±0,18	1,92±0,13* <sup>2</sup>	1,97±0,12* <sup>2</sup>	1,99±0,11* <sup>2</sup>
АЧТВ, с	23,04±1,9	34,24±1,7* <sup>1</sup>	31,4±1,53	28,9±1,4* <sup>2</sup>	28,2±1,3* <sup>2</sup>	27,89±1,25* <sup>2</sup>
ПИ, %	84,4±4,7	51,3±2,4* <sup>1</sup>	56,3±3,7	62,1±3,16* <sup>2</sup>	61,9±2,8* <sup>2</sup>	60,8±3,2* <sup>2</sup>
ПВ, с	19,5±1,6	33,7±1,7* <sup>1</sup>	27,8±1,9	26,8±1,9* <sup>2</sup>	25,9±1,7* <sup>2</sup>	26,3±2,1* <sup>2</sup>
МНО, усл. ед.	1, 22 ± 0,12	2,93 ± 0,14* <sup>1</sup>	2,57 ± 0,18	2,34 ± 0,17* <sup>2</sup>	2,32±0,19* <sup>2</sup>	2,16 ± 0,17* <sup>2</sup>
ПО, %	1,16±0,12	2,53±0,17* <sup>1</sup>	2,17±0,19	2,05±0,11 <sup>2</sup>	2,02±0,13* <sup>2</sup>	2,04±0,11* <sup>2</sup>

Примечание: \*<sup>1</sup> – различия статистически достоверны между интактной и контрольной группами животных при  $p < 0,05$ ; \*<sup>2</sup> – различия статистически достоверны между контрольной и опытной группами;  $n$  – число животных в группе.

Показатель АЧТВ, один из базовых показателей коагулограммы, зависящий от концентрации плазменных факторов (II, V, VIII, IX, X, XI, XII и фибриногена), позволяющий оценить эффективность внутреннего пути свертывания крови, отражал в группе опытных животных существенные изменения системы коагуляции. На 7-й день опыта в группе животных, получавших карсил, АЧТВ повышался на 8,21%, а при введении исследуемого полиэкстракта 15,6–18,5%, отражая уменьшение проявлений гипокоагуляции.

Протромбиновый индекс, используемый в клинических условиях в качестве объективного критерия тяжести повреждения печени и нарушения свертывания, значительно уменьшался при формировании D-галактозаминового гепатита. При введении эталонного гепатопротектора карсила белым крысам отмечалось повышение ПИ у трех из восьми животных (в среднем 9,75% на 7-е сутки опыта). При использовании исследуемого фитополиэкстракта увеличение показателя ПИ у белых крыс составило 20,6–23% при введении в дозах 100, 200, 300 мг/кг на 7-е сутки опыта.

Показатель протромбинового времени (ПВ) дает возможность быстро оценить не только внешнюю систему гемостаза, но и весь каскад реакций свертывания крови. При повреждении печени белых крыс D-галактозамином показатель ПВ значительно возрастал, причем существенные отличия от интактной группы сохранялись и на 14-й день опыта (табл. 2). На 7-е сутки опыта в группе сравнения, получавшей карсил, у половины животных отмечалась тенденция к повышению ПВ.

При использовании гипелива на 7-е сутки опыта в группах животных при остром гепатите в дозах 100, 200, 300 мг/кг, наблюдалось отчетливое снижение ПВ по сравнению с контрольной группой (21–23%).

При D-галактозаминовом гепатите протромбиновое отношение, неотъемлемая часть исследования протромбинового комплекса крови, значительно возрастало в группе контрольных животных. На фоне введения карсила белым крысам отмечалось снижение ПО по сравнению с контрольной группой (в среднем на 14,2%) у двух из восьми животных. Использование исследуемого полиэкстракта у белых крыс отчетливо уменьшало ПО; и проявление гипокоагуляции по сравнению с контрольной группой выявлялось у шести из восьми животных.

Для оценки состояния протромбинового комплекса при повреждении печени D-галактозамином использовали показатель международного нормализованного отношения, который подтверждал развитие значительных гипокоагуляционных нарушений в контрольной группе животных. В группе сравнения при введении карсила белым крысам в данные сроки отмечено отличие этого показателя от контроля на 12%. При использовании изучаемого фитосредства в дозах 100, 200, 300 мг/кг в трех группах животных в ранние сроки эксперимента отличие МНО от контроля составило 20% и более.

На 14-е сутки эксперимента в контрольной группе животных при повреждении печени D-галактозамином сохранялись значительные отличия

**Таблица 2. Состояние коагуляционного каскада крови у белых крыс при повреждении печени гидрохлоридом D-галактозамина при введении комплексного растительного средства на 14-е сутки эксперимента ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

Биохимические показатели	Интактные крысы	Опытные группы животных				
		Контроль+H <sub>2</sub> O	Группа сравнения + карсил	Группа 1 + гипелив 100 мг/кг	Группа 2 + гипелив 200 мг/кг	Группа 3 + гипелив 300 мг/кг
Фибриноген, г/л	2,43±0,13	1,64±0,11* <sup>1</sup>	1,85±0,19	2,01±0,10* <sup>2</sup>	2,04±0,12* <sup>2</sup>	1,99±0,11* <sup>2</sup>
АЧТВ, с	23,04±1,9	29,7±2,1* <sup>1</sup>	25,7±1,9	23,5±1,17* <sup>2</sup>	23,4±1,21* <sup>2</sup>	23,3±1,11 <sup>2</sup>
ПИ, %	84,4±4,7	62,1±3,4* <sup>1</sup>	75,4±6,4	79,5±3,9* <sup>2</sup>	80,7±6,2* <sup>2</sup>	79,8±5,7* <sup>2</sup>
ПВ, с	19,9±1,6	25,9±1,2* <sup>1</sup>	23,2±1,7	21,83±1,1* <sup>2</sup>	21,6±1,3* <sup>2</sup>	21,46±1,2* <sup>2</sup>
МНО, усл. ед.	1,22±0,12	2,13 ±0,15* <sup>1</sup>	1,97 ±0,19	1,58 ±0,12*	1,62 ±0,14* <sup>2</sup>	1,57 ±0,15* <sup>2</sup>
ПО, %	1,16±0,12	1,87±0,11* <sup>1</sup>	1,48±0,13	1,41±0,12*	1,38±0,13* <sup>2</sup>	1,37±0,10* <sup>2</sup>

Примечание: см. табл. 1.

показателей, указывающих на нарушения коагулограммы (табл. 2). При введении карсила у животных наблюдалась тенденция к повышению протромбинового индекса, фибриногена и АЧТВ, но достоверных значений в данной группе животных не выявлялось.

На второй неделе наблюдения при введении исследуемого полиэкстракта в дозах 100, 200, 300 мг/кг у белых крыс содержание фибриногена повышалось на 27–30% по сравнению с контрольной группой. Использование гипелива способствовало повышению протромбинового индекса (табл. 2) на 25–27% по сравнению с контролем. На 2-й неделе опыта уровень АЧТВ снижался на 21,5% и у большинства животных приближался к уровню интактной группы. При этом показатели ПО и МНО достоверно снижались, подтверждая уменьшение гипокоагуляционных нарушений в группе животных, получавших гипелив.

## ВЫВОДЫ

1. Экспериментальный гепатит, вызванный введением D-галактозамина гидрохлорида, характеризовался развитием основных патогенетических синдромов повреждения печени: цитолиза, холестаза, гипоальбуминемии. При этом выявлялось развитие гипокоагуляционных нарушений, связанных со снижением уровня фибриногена, факторов протромбинового комплекса ввиду нарушений синтезирующей функции гепатоцитов. Динамика дополнительных показателей коагулограммы (АЧТВ, ПИ, ПО и МНО) подтверждала нарушения свертывания.
2. При тяжелом течении патологического процесса в печени особое значение приобретает возможность развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), имеющего общебиологическую направленность и способного приобретать каскадный характер. Как известно, ДВС может протекать не только в выраженной клинической форме, но и в виде компенсированного или субкомпенсированного процесса, существенно отягощать течение патологического процесса. Выявляемые гипокоагуляционные нарушения у экспериментальных животных соответствуют второй фазе ДВС-синдрома. Следовательно, нарушения гемо-

стаза при повреждении печени D-галактозамином гидрохлорида могут вызываться сочетанием недостаточности синтетической функции гепатоцитов в образовании факторов свертывания и возможностью развития ДВС-синдрома. Определение коагуляционных нарушений свидетельствует о диагностической ценности данных отклонений в оценке степени тяжести, вероятном прогнозе и необходимости коррекции при повреждениях печени.

3. При использовании эталонного гепатопротектора карсила в группе экспериментальных животных с D-галактозаминовым гепатитом можно отметить отчетливую тенденцию к уменьшению проявлений нарушений свертывания, но достоверных отличий не наблюдалось. Введение гипелива приводило к достоверному уменьшению гипокоагуляции (причем на ранних сроках эксперимента), но отчетливого дозозависимого эффекта при этом не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 1056 с.
2. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2002. 864 с.
3. Убеева Е.А., Николаев С.М., Торопова А.А. Гепатопротекторные свойства комплексного растительного средства при экспериментальном гепатите // Сб. науч. трудов Пятой научно-практич. конф. с междунар. участием «Молодые ученые и фармация XXI века». М.: ВИЛАР. 2017. С. 196–200.
4. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. М.: Медицина. 2014. Ч. 1. 214 с.; ч. 2. 684 с.
5. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. Улан-Удэ. 2012. 286 с.
6. Дашинамжилов Ж.Б., Туртуев Ц.Д. Гепатозащитное действие растительного экстракта «Сэ-год 5» при экспериментальном алкогольном гепатите // Фармация. 2014. № 2. С. 46–48.
7. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО. 1999. 290 с.
8. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические нормы экспериментальных животных / СПб: Изд-во «Лема». 2013. 116 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М. 2012. 832 с.

Поступила 25 декабря 2018 г.

## EFFECTS OF COMPLEX PLANT SUPPLEMENT ON HEMOSTATIC FUNCTION IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS

© Authors, 2019

**E.A. Ubeeva**

Post-graduate Student, Buryat State University (Ulan-Ude)

E-mail: ubeeva.ip@mail.ru

**S.M. Nikolaev**

Dr.Sc. (Med.), Buryat State University (Ulan-Ude)

**I.P. Ubeeva**

Dr.Sc. (Med.), Buryat State University (Ulan-Ude)

**E.A. Botoeva**

Ph.D. (Med.), Buryat State University (Ulan-Ude)

**V.G. Banzaraksheev**

Ph.D. (Med.), Buryat State University (Ulan-Ude)

**A.A. Toropova**

Ph.D. (Biol.), Buryat State University (Ulan-Ude)

Evaluation of coagulopathy helps to assess severity of liver damage since prothrombin and other coagulation factors are produced by the liver. The present study aimed to investigate the effect of complex plant supplement on hemostasis in rats with D-galactosamine/hydrochloride -induced hepatitis. The mentioned model of liver damage is known to be identical in its biochemical and morphological features to viral hepatitis in human. The studied complex plant supplement consists of *Hypocoum erectus* L., *Hedysarum dauricum*, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Calendula officinalis* and *Scutellaria baicalensis* dry extracts. In order to analyze the morphofunctional state of the liver a set of histological, histochemical and histoensymological methods was applied. The results demonstrated significant growth of albumin, fibrinogen and prothrombin index levels evident of the improvements in synthetic function of the liver starting from the first point of the control on the 7<sup>th</sup> day of the experiment in addition to ALT, AST, GGTP and ALP decrease. The degree of hypocoagulation was estimated by comparison of fibrinogen level, partial thromboplastin time (PTT), prothrombin time (PT) along with prothrombin ratio (PR) and international normalized ratio (INR) between control and experiment groups both exposed to D-GalN.

**Key words:** complex plant supplement, D-galactosamine, hemostasis, hepatoprotective effect.

**For citation:** Ubeeva E.A., Nikolaev S.M., Ubeeva I.P., Botoeva E.A., Banzaraksheev V.G., Toropova A.A. Effects of complex plant supplement on hemostatic function in rats with toxic hepatitis. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(3):15-20. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-03-03>

### REFERENCES

1. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / Pod red. N.D. Yushchuka, Yu.Ya. Vengerova. M.: GEHOTAR-Media. 2010. 1056 s.
2. Sherlock Sh., Duli D. Zabelevaniya pecheni i zhelchnyh putej: Per. s angl. / Pod red. Z.G. Aprosinoj, N.A. Muhina. M.: GEHOTAR-MED. 2002. 864 s.
3. Ubeeva E.A., Nikolaev S.M., Toropova A.A. Gepatoprotektornye svojstva kompleksnogo rastitel'nogo sredstva pri ehksperimental'nom gepatite // Sb. nauch. trudov Pyatoj nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem «Molodye uchenye i farmaciya XXI veka». M.: VILAR. 2017. 196-200.
4. Lesiovskaia E.E. Dokazatel'naya fitoterapiya. M.: Medicina. 2014. CH. 1. 214 s.; ch. 2. 684 s.
5. Nikolaev S.M. Fitofarmakoterapiya i fitofarmakopro-filaktika zabelevanij. Ulan-Udeh. 2012. 286 s.
6. Dashinamzhilov Zh.B., Turtuev C.D. Gepatozashhitnoe dejstvie rastitel'nogo jekstrakta «Sje-god 5» pri jeks-perimental'nom alkogol'nom gepatite // Farmaciya. 2014. № 2. S. 46-48
7. Barkagan Z.S., Momot A.P. Osnovy diagnostiki narushenij gemostaza. M.: N'yudimed-AO. 1999. 290 s.
8. Spravochnik. Fiziologicheskie, biohimicheskie i biometricheskie normy ehksperimental'nyh zhivotnyh / Spb: Izd-vo «Lema».2013. 116 s.
9. Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyh farmakologicheskikh veshchestv / Pod red. R.U. Habrieva. M. 2012. 832 s.