Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЦЕНТРАЛЬНА НАУКОВО-ДОСЛІДНА ЛАБОРАТОРІЯ

На правах рукопису

Цубанова Наталя Анатоліївна

### УДК 615. 454.1: 616.14: 615.276: 582.772.3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО

ВЕНОТОНІЧНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ

КОМПОНЕНТІВ - ВЕНОТРОПІНУ

14.03.05 – фармакологія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник: **Яковлєва Лариса Василівна**

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2004 ЗМІСТ

Стор.

ВСТУП…………………………………………………………………......................6

РОЗДІЛ 1. ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІСНУЮЧИХ ВЕНОТОНІЗУЮЧИХ ПРЕПАРАТІВ І ПЕРСПЕКТИВИ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ЦІЄЇ ГРУПИ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

(огляд літератури)…………………………………….………………………………12

* 1. Сучасні уявлення, стосовно до етіологічного та патогенетичного

аспектів захворювань вен..............……..………………...………….12

1.2. Фармакологічна регуляція венозної патології.……………………...24

1.3. Перспективи створення нового комплексного венотонічного препарату на основі гіркокаштану звичайного та пшеничних висівок............32

РОЗДІЛ 2. ОБ`ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.............................................36

РОЗДІЛ 3. ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОДИНАМІКИ ГРАНУЛ ВЕНОТРОПІНУ ТА ЙОГО СКЛАДОВИХ: НАТИВНОГО ПОРОШКУ ПЛОДІВ ГІРКОКАШТАНУ ЗВИЧАЙНОГО ТА ПШЕНИЧНИХ ВИСІВОК........................................................51

3.1. Скринінгові дослідження венотропіну за мембраностабілізуючою дією на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів.......................................51

3.2. Дослідження впливу венотропіну, його компонентів, препаратів порівняння аесцину та ескузану на сорбційну спроможність еритроцитів .................................................................................................................55

3.3. Вивчення впливу венотропіну, його компонентів: порошку плодів гіркокаштану, пшеничних висівок, та препаратів порівняння аесцину та ескузану на судинно-тканинну проникність шкіри щурів...................57

3.4. Вивчення впливу венотропіну, його компонентів, аесцину та ескузану на реактивність капілярів шкіри білих мишей під дією подразників ..............................................................................................................58

3.5. Дослідження протизапальної активності венотропіну, порошку плодів гіркокаштану, пшеничних висівок та препаратів порівняння на моделях з різним механізмом розвитку набряку...................................60

3.5.1. Вплив на транссудативний набряк при венозному застої у хвості щурів................................................................................................60

3.5.2. Фармакологічне дослідження антиексудативної та антиоксидантної дії венотропіну на моделі каррагенінового запалення у щурів….....................................................................................................63

3.5.3. Фармакологічне дослідження антиексудативної та антиоксидантної дії венотропіну на моделі зимозанового запалення у щурів.........................................................................................................69

3.5.4. Антиексудативна дія на моделі декстранового набряку..........74

3.6. Вивчення антиоксидантної та антицитолітичної дії венотропіну, порошку плодів гіркокаштану, пшеничних висівок, аесцину та ескузану на моделі тетрахлорметанового гепатиту у щурів..................................76

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ ВЕНОТРОПІНУ, ПОРОШКУ ПЛОДІВ ГІРКОКАШТАНУ, ПШЕНИЧНИХ ВИСІВОК ТА ПРЕПАРАТІВ ПОРІВНЯННЯ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТОРМБОФЛЕБІТУ ТА НА ФУНКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ..............................................................................81

4.1. Вплив венотропіну, порошку плодів гіркокаштану, пшеничних висівок, аесцину та ескузану на перебіг гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів........................................................................................................81

4.2. Дослідження впливу венотропіну на показники зсідаючої системи крові у здорових кролів методом коагулографії..................................112

4.3. Вплив венотропіну, порошку плодів гіркокаштану, пшеничних висівок, аесцину та ескузану на перебіг ізадринового міокардиту.........114

4.4. Гіполіпідемічна дія венотропіну, порошку плодів гіркокаштану, пшеничних висівок, аесцину та ескузану............................................. 123

РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

ВЕНОТРОПІНУ ......................................................................................129

5.1. Вивчення гострої токсичності гранул венотропіну у порівнянні з ескузаном...........................................................................................129

5.2. Вплив венотропіну на шлунково-кишковий тракт.........................132

5.3. Встановлення можливих алергізуючих властивостей гранул венотропіну та порошку плодів гіркокаштану.......................................135

5.4. Дослідження імунотоксичних властивостей гранул венотропіну та порошку плодів гіркокаштану.........................................................136

5.5. Вивчення впливу венотропіну на репродуктивну функцію у щурів

5.5.1. Вивчення можливої ембріотоксичної дії венотропіну.......138

5.5.2. Вивчення можливої гонадотоксичної дії венотропіну.......142

5.6. Вивчення можливих токсичних властивостей венотропіну при тривалому використанні у щурів...........................................................144

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ............150

ВИСНОВКИ.................................................................................................................175

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ....................................................................177

ДОДАТОК

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ- аланінамінотрансфераза;

АсАТ – аспартатамінотрансфераза;

АОС – антиоксидантна система;

АТФ – аденозінтрифосфат;

БАД – біологічно активні добавки;

БАР – біологічно активні речовини;

ВГ – відновлена форма глутатіону;

ВРО – вільнорадикальне окиснення;

ГПЛ – гідроперекиси ліпідів;

ДК – дієнові кон′югати;

ЖК – жовчні кислоти;

КВЧ – коефіцієнт видової чутливості;

ЛО – ліпооксигеназа;

ЛТ– лейкотриєни;

МКП – масовий коефіцієнт печінки;

МКС – масовий коефіцієнт серця;

ПГ – простагландини;

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;

ОФ – окиснювальне фосфорилювання;

СОД – супероксиддисмутаза;

ССЕ – сорбційна спроможність еритроцитів;

ТБК активні речовини – тіобарбітурової кислоти активні речовини;

Т – тромбоцити;

ТГВ – тромбоз глибоких вен;

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії;

ТБК – тіобарбітурова кислота;

ХВН – хронічна венозна недостатність;

ЦО – циклооксигеназа;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

**Актуальність теми.** За даними медстатистики близько 1/3 населення земної кулі має проблеми, пов′язані з порушенням гемостазу і тромбоемболіями [234,255]. В Україні, тромбоз глибоких вен (ТГВ) діагностований у 160 чоловік на кожні 100 тис. населення, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – у 70 чоловік на 100 тис. населення. Виняткову актуальність проблеми обумовлює те, що діагностика ТГВ та ТЕЛА дуже важка [90,104]. На сьогодні 80 % ТГВ протікає асимптомно і тільки у 20 % пацієнтів з ТГВ виражена клінічна картина. У 70 % випадків ТЕЛА визначається після смерті пацієнта [94]. Частота профілактики тромбоемболій у різних країнах коливається від 28 до 100 %.

Більше ніж 17 % населення України мають захворювання вен ніжніх кінцівок та отримують лікування у спеціалізованих клініках, в той час як 75 - 85 % хворих з порушенням венозного кровотоку спостерігається та лікується у непрофільних відділенях [60,61]. Частота розвитку ТГВ у травматології та ортопедії дорівнює 80 %, а ТЕЛА є причиною смерті 24 % померлих травматичних хворих [81]. Тобто, більш ніж кожен другий хворий терапевтичного чи хірургічного профілю, має діагностовану або ні венозну патологію.

За даними епідеміологічного дослідження, яке було проведене у Росії (Москва, 2003) [83] загальний відсоток хворих на ХВН склав 62 %, але тільки 8% хворих з різними стадіями хвороби отримували або отримують лікування.

Вищенаведені дані вказують на недостатню увагу до даної проблеми як пациєнтів, так і лікарів.

Високий рівень захворюваності на ХВН робить необхідною участь у її діагностиці та лікуванні лікарів різних фахів, в першу чергу терапевтів, так як основне значення у лікуванні ХВН мають консервативні методи – еластична компресія та фармакотерапія.

На цей час у комплексній терапії венозної патології застосовуються препарати різних фармакологічних груп: протизапальні, венотонізуючі, антиоксидантні, вітамінні засоби та ін. [92]. Схильність венозних патологій до хронізації, частих рецидивів передбачають застосування в їх патогенетичній терапії венотонічних препаратів, які відновлюють елементи порушеної структури, проявляють антиоксидантний, мембранопротекторний та антиатерогенний ефекти.

Препарати на основі рослинних компонентів практично не застосовуються як профілактичні засоби для уникнення тромботичних станів у хворих як хірургічного так і терапевтичного профілю.

Складна економічна ситуація в Україні обумовлює необхідність поповнення фармацевтичного ринку недорогими лікарськими засобами, що можливо за рахунок розширення асортименту вітчизняних препаратів. Вищезазначене є обґрунтуванням пошуку нових ефективних препаратів з венотонічною дією.

Патогенетично обґрунтованим у фармакотерапії венозних патологій є використання венотонічних лікарських засобів, які б виявляли антиоксидантну, веноконстрікторну, мембранопротекторну дію, коригували порушення метаболічних процесів та проявляли антитоксичні властивості [6,185,191]. Враховуючи тенденцію венозних хвороб до хронізації та труднощі у виборі препаратів при тяжких порушеннях, адекватну фармакологічну регуляцію патологічного процесу можуть забезпечити препарати, які поряд з вираженим фармакологічним ефектом не виявляли б негативного впливу при тривалому вживанні.

Усім цим вимогам відповідають фітопрепарати, важливими особливостями яких є широкий діапазон терапевтичних доз, здатність активно впливати на уражені мембранно-клітинні структури і метаболічні процеси, висока біодоступність, м'яка дія на організм та фізіологічна корекція порушених функцій, низькі токсичність та алергенність і у багатьох випадках - ціна [38]. Враховуючи вищезазначене, як перспективну сировину для створення нового вітчизняного венотонічного засобу було вибрано нативний порошок плодів гіркокаштану, який містить стандартизовану кількість тритерпенового сапоніну – есцину, а також поліфенольні сполуки, амінокислоти та інші біологічно активні речовини (БАР), що забезпечують венопротекторну дію. Також до складу препарату введено пшеничні висівки які містять рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В та мікроелементи. Такий підхід пов’язаний з тим, що зараз рослинним волокнам надають велике значення в лікувально-профілактичній медицині, так як вони проявляють сорбційну дію, нормалізують обмін речовин, потенціюють активність супутніх БАР та підвищують неспецифічну резистентність організму [12,87]. В Україні гіркокаштан звичайний широко розповсюджена культура, пшениця широко вирощується в нашій країні як сільськогосподарська культура, і є економічно вигідною сировинною базою для одержання висівок – як компоненту лікарського препарату венотропіну та біологічно активної добавки “Веносан”.

**Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, у тому числі продуктів бджільництва, для дорослих та дітей” (№ Державної реєстрації 0198U007008).

**Мета і завдання дослідження**. Метою даної роботи стало експериментальне вивчення та обґрунтування використання в медичній практиці нового венотонічного препарату венотропіну для патогенетичного лікування захворювань вен, а також біологічно активної добавки “Веносан”, як профілактичного засобу для запобігання загострення венозних патологій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Дослідити мембраностабілізувальні властивості гранул венотропіну та веносану.
2. Вивчити сорбційну дію венотропіну та веносану.
3. Дослідити венотонічну дію венотропіну.
4. Вивчити механізми протизапальної активності венотропіну.
5. Дослідити ефективність венотропіну на експериментальних моделях тромбофлебіту, гіперліпопротеїнемії, міокардиту, гепатиту.
6. Провести порівняльний аналіз ефективності венотропіну та препаратів порівняння аесцину та ескузану за їх впливом на основні патогенетичні ланки венозних патологій.
7. Визначити показники гострої, хронічної та специфічної токсичності венотропіну.

*Об′єкти дослідження* − препарат венотропін та БАД веносан, що одержані з нативного порошку гіркокаштану та пшеничних висівок на кафедрі промислової технології ліків Національного фармацевтичного університету к.ф.н. Спірідо-новим С.В.

*Предмет дослідження.*  Фармакологічна активність венотропіну та його компонентів при венозних патологіях.

*Методи дослідження.* При виконанні дисертаційної роботи були використані фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гістологічні, електронно - мікроскопічні методи дослідження та методи математичної статистики. Усього використано 13 фармакологічних моделей, 8 токсикологічних, 15 біохімічних методів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше вивчені фармакологічні властивості комплексу БАР з нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок, розроблено препарат "Венотропін" і біологічно активну добавку “Веносан”. Встановлена виражена венотонічна, антиоксидантна, мембраностабілізувальна, протизапальна, антиатерогенна, сорбційна активність венотропіну і його спроможність нормалізувати судинну проникність. Зазначені фармакологічні властивості венотропіну обумовили його венопротекторну дію і ефективність при венозних захворюваннях. Доведено, що венотропін на відміну від препарату порівняння ескузану є відносно нешкідливою речовиною, не впливає на секрецію шлункового соку, знижує кислотність, та підвищує перистальтику кишечнику. Одержані результати підтверджують доцільність використання венотропіну, який не викликає диспептичних явищ, характерних для референс - препаратів аесцину та ескузану.

Новизна роботи підтверджена патентом № 63249 А від 15.01.2004 р. на венотонічний препарат венотропін та біологічно активну добавку веносан для профілактики венозних патологій [24].

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведено повний комплекс доклінічних досліджень „Венотропіну”. Налагоджений промисловий випуск БАД “Веносан” на ВАТ “Фармацевтична компанія “Здоров′я””.

Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення нового венотонічного препарату „Венотропін”, в ній представлені результати експериментального вивчення біологічно активної добавки “Веносан”.

**Особистий внесок здобувача**. Разом з науковим керівником визначені мета, завдання, розроблені методичні підходи, згідно з якими відібрані моделі та методи для виконання експериментальної частини дисертаційної роботи. Особисто проведені: патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів, сформульовані висновки дисертації. В наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом наведені результати власних експериментальних досліджень, а також проведено аналіз і узагальнення отриманих даних під час написання статей.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені і обговорені на IV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених (м.Тернопіль, 2000); V Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених, приуроченому до 10-ї річниці незалежності України, (м. Тернопіль, 2001); науково-практичній конференції “Сучасні проблеми фармацевтичної науки і практики” (м.Харків, 2001); республіканській науково-практичній конференції “Досягнення і перспективи розвитку у клініці внутрішніх хвороб”, (м. Харків, 2001); науково-практичній конференції «Лекарства – человеку», (м. Харків, 2001, 2002); ІІ національному зїзді фармакологів України (м. Дніпропетровськ, 2001); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов», (м. Харків, 2002); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фармація XXI століття”, (м.Харків, 2002); Х росийском национальном конгрессе “Человек и лекарство” (г. Москва, 2003); ІІІ міжнародній науково- практ. конф. “Наука і соціальні проблеми суспільства:медицина, фармація, біотехнологія” (м.Харків, 2003); науково-практ. конф. “Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу” (м.Київ, 2003); ІІ міжнародної науково-практ. конф. “Гепатопротектори в Україні: реалії та перспективи” (м.Харків, 2003), науково-практ. конф. “Ліки - людині” (м.Харків, 2003), І Українській конф. „Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування” (м.Київ, 2004), науково-практ. конф. «Актуальні питання нутріціології» (м.Дніпропетровськ, 2004), наукових семінарах ЦНДЛ НФаУ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових робіт. З них - 11 статей (в тому числі 8 робіт у наукових фахових виданнях), 16 тез доповідей, 1 патент.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу “Об’єкти та методи дослідження”, трьох розділів власних досліджень, розділу “Аналіз і узагальнення результатів досліджень”, загальних висновків, списку використанних джерел літератури. Робота викладена на 199 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 42 таблицями, 38 рисунками. Перелік використанних джерел містить 267 найменувань з яких 145 іноземних авторів.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Захворювання венозної системи – одна з важких патологій, лікування якої є актуальною проблемою сучасної медицини та фармації.

Важливість проблеми обумовлена тим, що розповсюдженість захворювань вен нижніх кінцівок, їх ріст і частота постійно збільшується. Нижня порожнинна вена та її магістральні притоки характеризуються великою кількістю патологій переважно тромботичного характеру. Кількість венозних тромбозів складає 130 – 160 на 10000 населення України (Мішалов В.Г., 2002)[60,61].

Незважаючи на значний прогрес у вивченні системи гемостазу, розробку та застосування великого арсеналу венотоніків, антикоагулянтів, засобів, що нормалізують мікроциркуляторні порушення, частота тромботичних уражень магістральних вен нижніх кінцівок не зменшується, а кількість тромботичних ускладнень (ТГВ, ТЕЛА) має в наш час тенденцію до зростання [78,100].

Згідно з аналізом численних паталогоанатомічних досліджень, у 50 – 80 % випадків ТЕЛА не розпізнається взагалі і лише у кожного третього діагностується прижиттєво. Основними причинами цього є недостатня настороженість лікарів, поліморфізм і невиразність клінічної симптоматики, мала інформативність традиційних методів діагностики і практично повна відсутність профілактичних консервативних заходів у хворих як хірургічного, так і терапевтичного профілю [94].

У переважної більшості пацієнтів тромбози нижньої вени сприяють формуванню хронічної венозної недостатності (ХВН) з переходом у посттромбофлебітичний синдром (ПТФС). Відомо, також, що варикозна хвороба завжди супроводжується розвитком ХВН [54,77]. Кількість випадків ХВН у людей працеспроможного віку складає 45 – 55 % (Мішалов В.Г., 2002)[60].

На цей час існують різні теорії розвитку венозних патологій, які можна об'єднати у декілька груп. До першої групи (гемодинамічна група) відносять недостатність клапанного апарату венозної системи [101]; до другої (механістична група) відносяться теорії, де головним пусковим моментом є механічні перетини току крові (пухлина, тромб) [77]; прихильники третьої групи вважають, що головним у розвитку патологій венозної системи є вроджені вади структурних елементів венозної стінки [105 ]; науковці, схильні до четвертої групи причин виникнення захворювань вен, надають перевагу нейроендокринним порушенням [26]; п’ятої – імунологічним розладам та алергічним реакціям [69], тобто венозна патологія є складним поліетіологічним захворюванням [19, 61,247].

Зважаючи на поліпатогенетичність та поліетіологічність венозних патологій, для їх лікування застосовують широкий спектр лікарських препаратів різних фармакологічних груп - це протизапальні та знеболювальні, дезагрегантні, антикоагулянтні та венотонічні засоби. Обов’язкове поєднання місцевого зовнішнього застосування препаратів із внутрішнім пероральним і/або парентеральним. Для антитромботичної терапії застосовують антикоагулянти прямої дії, зокрема нефракціонований гепарин, а в останні роки – низькомолекулярні препарати гепарину, отримані методом деполімеризації стандартного гепарину. Останні включають фрагментовані елементи глікозаміноглікану гепарину, на фармацевтичному ринку відомий під назвою “фраксіпарин”, є також еноксапарин натрій (“клексан”, “ловенокс”). Як дезагрегантні засоби використовують аспірин, дипирідамол (курантил), як венотонічні - призначають ескузан, аесцин (екстракт плодів гіркокаштану), гінкорфорт (екстракт гінко білобо), троксевазин, детралекс, вітамінні препарати, тощо [116,249].

З урахуванням вищенаведеного, зрозуміло, як важко уникнути поліпрагмазії та прицьому зменшити побічні ефекти, усунути небажану взаємодію препаратів при фармакокорекції захворювань вен.

У зв’язку з цим на даному етапі актуальним є пошук і створення нового комплексного лікарського препарату для лікування тромбогенних, деструктивно – запальних захворювань венозної системи.

В останні роки доведена важлива патогенетична роль активації вільнорадикального окиснення (ВРО) як фактору патогенетичного розвитку венозних патологій [60,61]. Через ланцюговий наростаючий ефект вільнорадикального окиснення підтримуються порушення клітинного метаболізму, дезінтеграція мембран, ушкоджуюча дія лізосомальних гідролаз, пригнічення регуляторів клітинного розділення, що поглиблює тромботичний процес у венах [112]. Через це обгрунтованим є пошук нового флебопротекторного препарату, який мав би виражений антиоксидантний ефект.

Серед флебопротекторів різного походження за призначенням в клініці більшість припадає на рослинні препарати [77]. Їх позитивними рисами є м′яка дія на організм, низька токсичність, висока біодоступність, широкий спектр дії та у багатьох випадках доступна ціна. Фітотерапевтичні препарати здатні активно впливати на мембрано-клітинні й метаболічні процеси у венах, що обумовлено наявністю у їх складі суми фармакологічно активних речовин – поліфенолів, вітамінів, амінокислот, мікроелементів та інших, які підсилюють фармакологічну дію один одного. Безпосередньо втручаючись у біохімічні процеси, препарати рослинного походження впливають на обмін речовин і енергії в клітинах, не порушуючи перебіг фізіологічних процесів в організмі [113].

На сьогодні в Україні арсенал існуючих флебопротекторів рослинного походження складається в основному з імпортних препаратів. Перелік вітчизняних венотонізувальних пероральних препаратів дуже обмежений, так, наприклад, з препаратів на основі гіркокаштану зареєстровано L-лізіну есцинат та ескувіт (Галичфарм) (дані надані фармакологічним центром НФаУ, вересень 2004р.). З огляду на вищезазначене, доцільним є розширення асортименту флебопротекторів шляхом їх розробки на основі БАР рослин і впровадження в Україні.

З точки зору наукового пошуку, привертає увагу комплекс біологічно активних речовин плодів гіркокаштану, хімічна структура яких, окрім вираженої венотонічної дії (тритерпеновий сапонін есцин), обумовлює капіляропротекторну (ескулетин, ескулін, фраксін), антиоксидантну (кверцетин, кемпферол, дубильні речовини), антикоагулянтну (есцин) та інші властивості. [34,39,86,87].

Об’єктом наших досліджень був обраний новий фармакологічний препарат венотропін та біологічно активна добавка веносан, створені на основі нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок. Пшеничні висівки містять рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В і мікроелементи. Включення до складу препарату висівок пов’язане з тим, що рослинні волокна проявляють сорбційну, антиатерогенну дію, нормалізують обмін речовин, потенціюють активність супутніх біологічно активних речовин (БАР) та підвищують неспецифічну резистентність організму.

Економічно вигідним є безвідходне виробництво венотропіну та БАД веносан, складові яких - нативний порошок плодів гіркокаштану та пшеничні висівки - використовуються повністю. Обидва інгредієнта подрібнюють на муку, після чого зволожують водою, та формують у гранули [24,97].

Метою роботи стало фармакологічне вивчення нового комплексного препарату венотропіну й експериментальне визначення доцільності його використання для лікування венозних патологій.

Поліпатогенетичний характер венозних патологій, який схематично наведений на схемі А, обумовив комплекс проведених фармакологічних досліджень.

Найважливішим фактором при лікуванні судинних патологій є здатність препарату до мембранопротекторної дії, у зв`язку з цим комплекс скринінгових досліджень проводився на моделі гемолізу еритроцитів, яка дозволяє встановити мембранопротекторні властивості.

Результати скринінгових досліджень дозволили встановити високу мембранопротекторну активність венотропіну та БАД веносан і вибрати дозу венотропіну для подальших досліджень.

Виражену мембранопротекторну активність венотропіну, яка вірогідно перевищує дію препаратів порівняння, можна пояснити різноманіттям БАР його складу. Нативний порошок гіркокаштану, окрім стандартизованої кількості есцину, який обумовлює мембранопротекторну дію препаратів порівняння аесцину та ескузану, вміщує поліфенольні сполуки (біофлавоноїди, дубильні речовини). Барабой В.А. та співав. [8] описали мембранотропність рослинних поліфенолів, яка обумовлена їх здатністю вбудовуватися у гідрофільну фазу мембран і таким чином виконувати функцію антиоксидантного резерву, який найлегше мобілізується.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. L-лизина эсцинат: Препарат, который спасает жизнь // Провизор.-2000.-№12.-С.26-27.
2. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию.- М.: Медицина, 1980.- С. 216.
3. Андреева А.И., Шарова С.А. Определение влияние веществ на секрецию соляной кислоты в желудке // Фармакология и токсикология.- 1978.- № 4.- С. 428 – 432.
4. Антонюк В.О. Одержання лектину з насіння гіркокаштана звичайного (*Aesculus hippocastanum L*.) та взаємодія його із вуглеводами та глікопротеїнами // Укр. біохім. журн.-1992.-Т.64.- №5.-С.47-52.
5. Артюнян А.В., Дубина Е.Е. Методы оценки СРО и антиоксидантной системы организма // Метод. реком. СПб.: Фолиант. 2000.- 104 с.
6. Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Влияние антиоксидантного препарата на основе биофлавоноидов на антиоксидантную активность плазмы крови //Вопросы питания.- 1999.- № 3. -С.9-11.
7. Балуда В.П., Деянов И.И. Этиология и патогенез тромбозов // Гематология и трансфузиология.-1982.- №2-С.3-8.
8. Барабой В.А. Биологическое действие растительних фенольних соединений. Киев: 1976.-С.65.
9. Безюк Н.Н. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей в практике терапевта // Здоров'я України. -2003.- №9 (70).- С.15-16.
10. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.- 1963.- С. 81-106.
11. Березан О.І. Удосконалення фармакологічного забезпечення пологів у жінок з варикозною хворобою / Клінічна фармація. 2003.- Т.7. №3.-С.122- 124.
12. Більська І.В., Воронко А.А. Природні злакові і вуглецеві волоконні ентеросорбенти в комплексній терапії цукрового діабету//Фармацевтичний журнал. -1997.- №3. С.127-134.
13. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. – М.-1982.- 350с.
14. Булич П., Косіків А., Бабич Н. Вивчення ефективності мелоксикаму в профілактиці тромбоемболічних ускладнень // Ліки України.- 2004.- № 2.-С.37-39.
15. Внепеченочные проявления при хронических гепатитах // Доктор.-2001. № 2(6).- С.34-36.
16. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии и гистологической техники. – М., 1982. – 304 с.
17. Воспаление. Руководство под редакцией В.В.Серова, В.С.Паукова / М., Медицина, 1995.-640 с.
18. Гацура В.В. Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии // М. Медицина.- 2000.-325 с.
19. Геник С.М., Ємельянов С.Ю., Геник І.А. Патогенез венозних тромбозів// Лікарська справа.- 1996.- №10-12. -С.9-14.
20. Генык С.Н., Емельянов С.Ю. Проблема лечения и профилактики острых венозных тромбозов// Хирургия.- 1996.- № 2.-С.138-140.
21. Голиков А.П., Бойцов С.А. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий врач.-2003.-№4. С.70-74.
22. Голиков П.П. К методике одновременного изучения противовоспалительного эффекта у белых крыс при разных видах воспаления//Фармакология и токсикология.- 1964.-№ 6.- С. 742-743.
23. Горбачев A.Г., Агулянский Л.И. Эскузан в лечении пациентов с хроническим простатитом // Вестн. дерматол. венерол.-1988.-№8.-С.63-66.
24. Деклараційний патент на винахід : Фармацевтична композиція для лікування і профілактики венозних патологій Спіридонов В.М., Черних В.П., Яковлєва Л.В., Чуешов В.І., Спіридонов С.В., Цубанова Н.А., Беліков В.В., Кобзар Г.І./ UA 63249 А.- Бюл. № 1 від 15.01.2004. 16 с.
25. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. //За ред. О.В.Стефанова.- Київ: Авіцена.- 2001.-– 528 с.
26. Дудка П.Ф. Сучасні погляди на порушення гемостазу, зумовленного якісною неповноцінністю та дисфункцією тромбоцитів// Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині.- Київ.- 2003.-С.23-25.
27. Дудкин М.С., Черно Н.К., Казанская И.С. Пищевые волокна. / Киев: Урожай, 1988.- 152 с.
28. Западнюк В.И., Купраш Л.П. Аминокислоты в медицине/ Киев: Здоров`я. 1982.- 200 с.
29. Западнюк М.П., ЗападнюкВ.И., Захария Е.А. Лабароторные животные. Использование в експерименте / Киев: Высш.школа.- 1983.-878 с.
30. Застосування препарату аесцин в лікуванні хронічної венозної недостатності // Ліки України.-2000.-№6.-С.42-44.
31. Захаревский А.С. 1962 Влияние некоторых производных индола на нервную систему. - Дисс. канд. мед. наук.- Минск-1962.- С. 78-80.
32. Золотарева А.М., Чиркина Т.Ф., Цыбикова Д.Ц. Пектинове вещества пшеничних отру бей // Химия растительных волокон.-1998.- № 2. С.3-6.
33. Золотухин И.С., Омельченко И.А., Шемякова М.А., Митюков В.А. Применение эскузана для лечения и профилактики варикозной болезни и ее осложнений в акушерстве // Укр. мед. часопис.-2000.-№5.-С.57-61.
34. Иванов Л.В., Хаджай А.И., Чуева И.И., Васеловский В.Ю. Воздействие эсцина на биологические мембраны // Хим.-фарм. журн.-1988.-Т.22.-№12.-С.1417-1421.
35. Ільницький Р.І., Сахарчук І.І., Дудка П.Ф. Особливості діагностики інфаркт- пневмонії тромбоемболічного генезу /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.39-42.
36. Иммунологические методы/Под ред. Х.Фримеля.- М.:Медицина.- 1987.472 с.
37. Кириенко A.И., Кошкин В.М.Консервативное лечение тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей // Терапевтич. архив.-1995.-Т.67, №4.- С.53-55.
38. Кириенко А.И., Григорян Р.А. Фармакотерепия хронической венозной недостаточности нижних конечностей //Consilium medicum.-2000.- Т.2.- №4. - С.15-19.
39. Киселева Т.Л. Конский каштан обыкновенный // Медицинская помощь.-1995.-№1.-С.54-57
40. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии // Врачебная практика,1997.- № 5.- С.3-9.
41. Коагулографическое исследование. Руководство к электрокоагулографу./ Москва.-1986.- 36с.
42. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.- Минск: Беларусь, 1982.- 366 с.
43. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. Фитотерапия антиоксидантами – биофлавоноидами // 5-ый Российский нац. конгресс «Человек и лекарство». М.: 21-25 апреля 1998 г. С.374.
44. Комиссаренко С.Н. Биологически активные вещества *Aesculus hippocastanum L*. и создание препаратов на их основе // Фармаком.-2001. №4. С. 4- 12.
45. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы// Лабораторное дело.1988.- № 1.- С. 17.
46. Кудинов С.А.Новый подход и лекарственный препарат для тромболитической терапии без системных осложнений /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-с.50-51.
47. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.- М.: Медицина.- 1979.- С. 488.
48. Курган М.Г. Набута коагулопатична кровотеча та її лікування /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.52-54.
49. Куцик Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. Каштан конский // Провизор.- 2002.- № 4.- С.28-33.
50. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник/ Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.: Под ред. В.В.Меньшикова.- М.: Медицина.- 1987.- С. 122, 179-180.
51. Ланкин В.З., Тихадзе В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / М., 2001.-78 с.
52. Лапач С.М., Чубенко А.В., Бабіч П.М. Статистичні методи в медіко- біологічних дослідженнях із застосуванням Exel // К.: Моріон. 2001.-408 с.
53. Лахно І.В., Дудко В.Л. Використання препарату ”Діовенор” у вагітних// Клінічна фармація. 2003.- Т.7. №3.-С.125- 127.
54. Луценко Н.С., Милиця К.Н. Варикозне розширення вен у вагітних з ожирінням: епідеміологія, причини, особливості терапії / Клінічна фармація. 2003.- Т.7. №3.-С.101- 103.
55. Майнсков А.В., Киселева Т.Л. Лекарственные средства растительного происхождения в терапии хронческой венозной недостаточности //М.: Марс.- 1999.-34 с.
56. Малоштан Л.Н., Должикова Е.В. Специфическое действие антикоагулянтного препарата апивен на модели переферического тромбообразования//Сб. «Лекарства – человеку» 2001.- Т. XVI. - № 1-2.- С. 348-351.
57. Машковский М.Д. Лекарственные средства Пособие по фармакотерапии для врачей. 1997.-Ч.2.- Вильнюс, 542с.
58. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях. / Е.Н.Буркацкая, В.Ф.Бейер и др.- Киев.- 1980.- 47 с.
59. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ предлагаемых в качестве НПВС / Дроговоз С.М., Мохорт Н.А., Зупанец И.А. и др.-К.: ФКМЗ Украины.- 1994.- 40с.
60. Мишалов В.Г., Осадий А.И., Селюк В.М. Тромбоз вен нижних конечностей лечение и профилактика / Хірургія України. 2002.- № 2.- С.92-94.
61. Мишалов В.Г. Хроническая венозная недостаточность – когда тайное становится явным / Здоров`я України.- 2003.-№ 7 (68). с.3.
62. Мищенко Т.С. Антитромботическая терапія у больных с инсультом// Укр. мед. часопис. 2000.- № 6 (20). С.38-42.
63. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография.- М.: Медицина, 1991.- 288 с.
64. Нетяженко В.З., Мишалов В.Г., Шумаков В.А. Современные возможности тромболитической терапии / Здоров`я України.- 2003.-№ 7 (68). С.6-7.
65. Никонов В.В. Лечение нарушений коагуляционного потенциала в клинике внутренних болезней// Укр. Мед. Часопис.- №4(30).-2002.-с.5-7.
66. Нуралиев Ю.Н., Медник Г.Л. Методика изучения реактивности капилляров кожи белых мышей к воздействию воспалительных раздражителей.// Фармакол. и токсикология.- 1970.- № 8: С.34-35.
67. Определение содержание холестерина и желчных кислот в желчи / Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. // Лабораторное дело.- 1978.- №3. С.149-153.
68. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А.// Гигиена и санитария.- 1985.- № 6.- С. 46-49.
69. Петровский Б.В., Чазов Е.И. Актуальные проблемы гемотрансфузиологии / М.: Наука. 1981. 240 с.
70. Пизова Н.В., Вербицкая Е.И. Динамика клинических симптомов у больных с хронической венозной дисгемией // Мат. Х Рос.нац. конгресса «Человек и лекарство» Москва 7-11 апреля. 2003.- С.310.
71. Поворознюк В., Шеремет О. Використання L-лізіну есцинату // Ліки України.- 2004.- № 2.-С.42-44.
72. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії : Навч. метод. Посібник для вузів / Вороніна Л.М., Десенко В.Ф., Кравченко В.М., Сахарова Т.С.// Під. ред. Десенко В.Ф. – Х.: Основа,1996. 432 с.
73. Прозоровский В.В.// Фармакология и токсикология.- 1962, № 1.- С. 115-119.
74. Радзіховський А., Сюта Л. Застосування ліотон 100 гелю для профілактики тромботичних ускладнень // Ліки України.- 2004.- № 2.-С.40-41.
75. Рибачук О., Калашников А. Клінічні аспекти застсосування препарату L-лізину есцинат для ін’єкцій // Ваше здоров’я.-2001.-№21(595).-С.7.
76. Саенко В.Ф., Сухарев И.И., Викторов A.П., Голопыхо Л.И. Опыт клинического использования геля «Эссавен» при лечении заболеваний вен // Клинич. хирургия.-1996.-№7.-С.13-14.
77. Савельєв В.С. Флебология/ М.:Медицина.-2001.-662 с.
78. Сахарчук І.І., Дудка П.Ф., Ільницький Р.І. Основні принципи діагностики та консервативної терапії ТЕЛА /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.71-76.
79. Сенглеева Л.М., Окороков А.А. Использование КОК женщинами с венозной патологией нижних конечностей // Мат. Х Рос.нац. конгресса «Человек и лекарство» Москва 7-11 апреля. 2003.- С.343.
80. Сенчук А.Я., Юрковская Т.В. Профилактика акушерских осложнений у женщин с варикозной болезнью /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.78-80.
81. Сенчук А.Я., Юрковська Т.В., Платонова Т.М. Застосування фраксіпаріну для профілактики тромбоемболічних ускладнень у вагітних з варикозною хворобою /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.81-83.
82. Сидоров К.К. О классификации токических ядов при парентеральных способах введения // Токсикология нових промышленных хипических веществ.-М.: Медицина 1973.- Вып.13.-С.47-57.
83. Симонова О.В., Маджуга А.В. Профілактика и лечение тромботических осложнений // Мат. Х Рос.нац. конгресса «Человек и лекарство» Москва 7-11 апреля. 2003.- С.357.
84. Спасіченко П. Клінічні аспекти застосування L-лізину есцинату при черепно-мозкових травмах // Ліки України.-2001.-№7-8.-С.33-36.
85. Спиридонов С.В., Яковлєва Л.В., Беліков В.В., Чуєшов О.В. Рослинні волокна та перспективи їх використання у фармації // Вісник фармації. 1999.- №1.-С. 74-77.
86. Спиридонов В.Н., Кобзар А.И., Чуешов В.И. Сушка и деконтаминация гранул на основе активированных порошков семян каштана конского и отру бей пшеничних // Фармаком – 2002.- № 2.-С.97- 100.
87. Спіридонов С.В. Розробка складу та технологій венотропних препаратів на основі натуральних порошків рослин / Диссер.на здобуття наукового ступеня к.ф.н. Харків.-НФаУ.-2001.
88. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н.Ореховича.- М.: Медицина, 1977.- С. 42-44.
89. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н.Ореховича.- М.: Медицина, - 1977.- С. 66-68.
90. Стан здоров′я населення. Статистичний бюлетень. Державний комітет статистики// Київ. 2002. 132 с.
91. Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности в стадии трофических расстройств//Consilium medicum.-2001.- Т.3.-№7.С.18-24.
92. Сук Л.Л., Галига Т.М. Сучасні погляди на лікування гострих тромбофлебітів підшкірних вен нижніх кінцівок /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.89-92.
93. Сумароков А.Б., Михайлов А.А. Клиническая электрокардиология.- М.: Медицина, 1975.- 224 с.
94. Супрун Ю.О. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у разі хірургічного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.93-94.
95. Суховій М.В., Ющенко П.В., Семенка В.І. Клініко-лабораторні особливості синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з тромбофлебітами поверхневих вен нижніх кінцівок /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.95-96.
96. Талалаенко Ю.А., Кабанько Т.П., Галалу С.И. Новые подходы к диагностике и лечению острого тромбоза в акушерской практике /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.103-104.
97. Технічні умови виробництва БАД Веносан
98. Тихонов А.И., Соболева В.А, Пухир Н.В. Каштан конский и его применение в медицине // Провизор.-1999.-№22.-С.37-38.
99. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В.// Лаб.дело.1986, №2.-С.22-24.
100. Тодуров Б.М., Ковтун Г.И., Гончаренко Н.В. Хирургическое лечение ТЭЛА в сочетании с трмбозом нижней полой вены /Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.106 -107.
101. Тодуров Б.М., Шныркова Е.В., Шевченко В.А. Комплексное лечение массивной и субмассивной ТЭЛА / Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.108-110.
102. Трахтенберг И.М., Сова Р.В., Шефтель В.О. Проблема нормы в токсикологии.- М.: Медицина.- 1991.- 204 с.
103. Трахтенберг И.М., Тимофеевская Л.А., Квятковская И.Я. Методы изучения действия химических и биологических загрязнителей.- Рига: Зинатне, 1987.- 172 с.
104. Україна у цифрах. Статистичний довідник. За ред. Осауленка О.Г.// Київ. 2001.- 271 с.
105. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы / М.:Медицина.1986.-333 с.
106. Филатов А.Н., Котовшиков М.К. Свертывающая система крови в клинической практике.- Л.: Медгиз., 1963.- С. 196.
107. Хилькин А.М., Светлов В.А. Моделирование поражений сердца и сосудов в эксперименте // М. Медицина.- 1979.-376 с.
108. Хлынова О.В., Миронова А.И. Оценка венотропного действия тенорика // Мат. Х Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство» Москва 7-11 апреля.- 2003.- С.398.
109. Хухліна О.С., Воєвода О.С. Особливості стану системи гемостазу у разі хронічного гепатиту //Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-с.113-114.
110. Чайка Л.А., Хаджай И.И. Мембраностабилизирующий эффект медицинских препаратов, использующихся для лечения хронической венозной недостаточности // Фармакол. токсикол.-1977.-Т.40, №3.-С.306-309.
111. Чекман І.С. Флавоноїди- клініко-фармакологічний аспект // Фітотерапія в Україні. 2000.- №2.-С.3-5.
112. Черепок А.А., Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как инструмент оценки функции сосудистого ендотелия //Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.115-117.
113. Чернов М.Ю., Башура А.Г., Хаджай Я.І. Застосування препаратів каштана кінського та інших лікарських рослин для лікування судинних захворювань // Фармац. журн.-1986.-№5.-С.33-37.
114. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. Влияние растительных волокн на различные процессы в организме и их использование в лечении заболеваний // Провизор.-1999.- №7. -С.36-37.
115. Чуешов В.И., Спиридонов С.В. Растительные волокна и их терапевтическое применение // Провизор.-1999.-№5. -С.41.
116. Шашков В.С., Модин А.Ю., Шашков А.В. Вопросы експериментальной и клинической фармакологии венотропных лекарственных стредств // Экспериментальная и клиническая фармакология. -1998.- Т.6.-№ 3. С.3-9.
117. Шовковый А.В., Шеин А.Т. Исследование состава биологически активного природного вещества эсцин // Провизор.-1999.-№12.-С.42-43.
118. Юдина Л.В., Нагорнова Л.Ф. Тромбоємболия легочной артерии //Мат. науково-практ. конф. Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині. Київ.- 2003.-С.118-120.
119. Яблоков Е.Д. Лекарственная терапия хронической венозной недостаточности // Терапе втический архив .-1996.-№ 68 (10). С.80-81.
120. Яковлева Л.В. Изыскание и изучение новых нестероидных противовоспалительных средств – производных дикарбоновых кислот: Дис... д-ра фарм.наук. - Купавна, 1992. – 442 с.
121. Яковлева Л.В. Поиск нестероидных противовоспалительных средств и изучение зависимости антифлогистической активности от химического строения в рядах производных 2-оксоиндолина и N-гетерилсукцинаминовых кислот: Дис.. канд. фарм. наук. - Х., 1984. – 190с.
122. Яхонтов В.Н., Каминка М.Э. Лейкотриены и антилейкотриеновые препараты: направление поиска и применение в медицине // Хим.-фармац. журн. - 1987. - Т.21, №10. - С.1173-1185.
123. Agrati A. M., G. De Bartolo, G. Palmiery Heparan sulphate: efficacy and safety in patient affected by chronic venous disease. // Minerva Cardiongiol.-1991.-№10.(39). P.395-400.
124. Amati C. Advantage of a micronised flavonoidic fraction Daflon 500 mg in comprison with nonmicronised diosmin // Angiology. – 1994. Vol. 45 (6). P. 531-536.
125. Ambrogini P., Cuppini R., Bruno C., Bombardelli E. Effects of proanthocyanidin on normal and reinnervated rat muscle // Bollettino - Societa Italiana Biologia Sperimentale.-1995.-Vol.71, № 7-8.-Р.227-234.
126. Annoni F., Mauri A., Marincola F., Resele L.F. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein // Arzneim.-Forsch.-1979.-Bd.29, № 4.-S.672-675.
127. Arnold M., Przerwa M. Possible therapeutic influences on experimentally induced edemas // Arzneim.-Forsch.-1976.-Bd.26, № 3.-S.402-409.
128. Arnould T., Janssens D., Michiels C., Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells // Eur. J. Pharmacol.-1996.-Vol.315, №2.-Р.227-233.
129. Arpaia M.R. et al. Effects of Centella asiatica eztract on mucopolysac-charids metabolism in subjects with varicose veins. // Int.J. Clin. Pharmacol. Res.- 1990.- №10 (4). P.229-233.
130. Auer L. A contribution to the pathophysiology of post-traumatic brain oedema // Wien. Klin. Wochenschr.-1975.-Bd.87, №17.-S.556-560.
131. Autery A., et al. Pharmacodynamics and pharmacocinetics of Veliten (rutine, alfa-tocopherol and ascorbic acid) in patients with chronic venous insufficiency.// Int. J. Clin. Pharmacol. Res.-1994. № 14(3).P.95-100.
132. Bachmann P.F.Place des anticoagulants et de la fibrinolyse dans le treitment de la thrombose veineuse profonde(TVP). //Rev.Med. Suisse Romande.-1991.№ 111.- P. 1007-1012.
133. Belearo G., Grimaldi R., Guidi G. Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. //Angiology.- 1990. № 41. - P. 533-539.
134. Berti F., Omini C., Longiave .The mode of action of aescin and the release of prostaglandins // Prostaglandins.-1977.-Vol.14, № 2.-Р. 241-249.
135. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M.// J. Lab. Clin. Med.- 1963.- V.- 61. № 5.- P. 882.
136. Bielanski T.E., Piotrowski Z.H. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency // J. Fam. Pract.-1999.-Vol.48, № 3.-Р.171-172.
137. Bisler H., Pfeifer R., Kluken N., Pauschinger P. Effects of horse-chestnut seed extract on transcapillary filtration in chronic venous insufficiency // Dtsch. Med. Wochenschr.-1986.-Bd.111, № 35.-S.1321-1329.
138. Boada J. et al. Clinical effectiveness off venotonic drugs: a metaanalysis. //Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1996.-№18.-Suppl.B.-P.15-18.
139. Boisseau M.R., Taccoen A., Gerrean C., Vergnes C., Roudaut M.F., Garrean-Gomes B. Fibrinolusis and hemorheology in chronic venous insufficiency: double blind study of troxerutin efficiency. //Cardiovasc. Surg. (Torino).- 1995.- №36 (4 ).- P. 369-374.
140. Bougelet C., Roland I.H., Ninane N., Arnould T., Remacle J., Michiels C. // Effect of aescine on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium // Eur. J. Pharmacol.-1998.-Vol.345, №1.-Р.89-95.
141. Bromse N.L., Burnarde K.G.The cause of venous ulceration. //Lancet-1982.- № 6. - P.243-245.
142. Bravo L**.** Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance // Nutr. Rev. – 1998. - №56. - P.317-333.
143. Brian J. Fitzsimmons, Joshua Rokach. Leukotriene and lipoxygeneses: Chem., Biol. And Clin. Aspects. – 1989. – P.427-502.
144. Brunner F., Hoffmann C., Schuller-Petrovic S. Responsiveness of human varicose saphenous veins to vasoactive agents // Br. J. Clin. Pharmacol.-2001.-Vol.51.- №3.-Р.219-224.
145. Calabrese C., Preston P. Report of the results of a double-blind, randomized, single-dose trial of a topical 2% escin gel versus placebo in the acute treatment of experimentally-induced hematoma in volunteers // Planta Med.-1993.-Vol.59.- № 5.-Р.394-397.
146. Carpentier P., Priollett P. Epidemiologie de L’Insuffisance Veineuse Chronique. // Presse Med.-1994. -Vol. 23. -№5.-P.197-205.
147. Catheline J.M., Tuener R., Galliard J.//Surg. Laparosc. Endosc.-1999.-Vol.92.- Р.135-139.
148. Cerisoli M., Ruggeri F., Amelio G.F., Giuliani G., Bernardi B., Giulioni M. Experimental cerebral “no-reflow phenomenon” // J. Neurosurg. Sci.-1981.-Vol.25.- №1.-Р.7-12.
149. Cesarone M.R., Laurora G. Activity of Centella in venous insufficiency. // Minerva Cardioangiology.- 1992. №40 (4 ). P. 137-143.
150. Cesarone M.R., Laurora G. Centella asiatica in venous insufficiency//Minerva Cardioangiol. –1994.- № 42. - P. 299-304.
151. Chauveau M. Drug tretment of chronic venous insufficiency. Pharmaco-clinical evaluation. //Press Med.- 1994-.№32(5).-P.243-249.
152. Cheatle T. R., Stible E., Colerdge Smith P.D., Scurr J.H.Coleridgesmith P.D., Scuri J.H. Vasomotion in venous diseases. // J. Roy. Soc. Med. – 1991.- №84. -P. 261-263.
153. Cheatle T.R., Scurr J.H., Colerige Smith P.D.Drug treatment of chronic venous insufficiency and venous ulceration: areview. // J.R.Soc. Med. –1991-.№84.- P.354-358.
154. Chen X., Salvinski S. and Lee T.J-F. Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway//Clin.Exp.Pharmacol. Physiol.-1997.-№ 24 -P.958-959.
155. Coleridge Smith P.D., Thomas P., Scurr J.A., DormandyJ.A Causes of venous ulceration: a new hypothesis//BMJ-1988.-№ 296.- P.1726-1727.
156. Colgan M.P., Dormandy J.A., Jones P.W, Schraimann I.G. Shanik D.G Oxpentifillin treatment of venous ulcer of the legs // BMJ.-1990.- №300.- P.972-975.
157. Cortellaro G., Bray F. Usefulness of a preparation for the ano-rectal varicose syndrome in pregnancy and the puerperium // Clin. Ter.-1979.-Vol.90, №1.-Р.75-81.
158. Crielaard J.M., Franchimont P. Value of using Reparil-gel in sports traumatology // Acta Belg. Med. Phys.-1986.-Vol.9.- №4.-Р.287-298.
159. Diehm C., Trampisch H. J., Lange S., Schmidt C. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. //Lancet. –1996. № 5- P. 292-294.
160. Diemath H.E. Treatment and follow-up treatment in head injuries // Wien. Klin. Wochenschr.-1981.-Bd.131.- Suppl.-S.1-8.
161. Diemath H.E., Spatz H. Treatment of skull and brain damaged patients by the general practitioner // Wien. Med. Wochenschr.-1976.-Bd.126.- №8-9.-S.97-99.
162. Dini D., Bianchini M., Massa T., Fassio T. Treatment of upper limb lymphedema after mastectomy with escine and levo-thyroxine// Minerva Med.-1981.-Vol.72.- №35.-Р.2319-2322.
163. Di Rosa M., Giround J.P., Williughby D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different siles by carrageenen and turpentine // J. Pathol. – 1971. – Vol. 104- № 15. – P. 29.
164. Dormandy J.A. Importance of red cell aggregation in venous patology// Clin. Hemorheol. – 1987. -№7. -P.119-122.
165. Ernst E., Matrai A., Marschall M. Limited blood fluidity as a contributery factor to venous stasis in chronic venous insufficiency//Phlebologe.-1989.- № 4. - P. 107-111.
166. Ernst E., Saradeth T. Konservative therapie der chronich venosen Insuffizienz. // Wien. Med. Wochenschr. -1992. -V.142. -№1.-P.16-22.
167. Facino R.M., Carini M., Stefani R., Aldini G., Saibene L. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency // Arch. Pharmazie.-1995.-Vol.328.- №10.-Р.720-724.
168. Facino R.M., Carini M., Stefani R.et al. Anti-elastase and antihyaluronidase activities of saponins and sapogenins from Hedera helix, Aesculus hippocastanum and Ruscus aculeatus : Factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency//Arch.Pharmazie ( Weinheim ).- 1995. -№ 328 -. P. 720-723.
169. Feine-Haake G., Neiss A., Weinert W. The treatment of cerebrovascular insufficiency: Their evaluation in a double-blind study // Mnch. Med. Wochenschr.-1975.-Bd.117.- №26.-S.1131-1132.
170. Frick R.W. Three treatments for chronic venous insufficiency: Escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon // Angiology.-2000.-Vol.51- №3.-Р.197-205.
171. Gado K., Gigler G. Zymosan inflammation: A new method suitable for evaluating new anti-inflammatory drags / Agents and Actions.- 1991.- № 1-2 (32).- P. 119-121.
172. Geroulacos G. Controllelled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency// Angiology. – 1994. -№ 45 (6).- P. 549-553.
173. Gerova Z., Stvrtinova V., Sefranek V., Illek B. Beta-aescin in the treatment of chronic venous insufficiency // Cas Lek esk.-1991.-Vol.130.- №1.-S.15-19.
174. Golden G.J. Venoruton in chronic venous insufficiency (letter) //Ugeskr. Leager.- 1993. -№ 155 (3 ). -P. 182-183.
175. Gorini S., Caponi R. Evaluation of the pharmacological action of escin in experimental cerebral edema produced by carniotomy// Minerva Neurochir.-1967.-Vol.11- №3.-Р.357-359.
176. Greeske K. und Pohlmann K. Horse chestnut seed extract- an effective therapy principle in genaral practice. Drug therapy of chronic venous in- sufficiency// Fortschr. Med. – 1996. - № 144 (15 ).- P. 196-200.
177. Griton P.et al.Classification of varicis and venous insufficiency//J.Mal.Vasc. -1992.-№ 17.-Eppl.B.- P.102-108.
178. Guillaume M., Padioleau F. Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract // Arzneim.-Forsch.-1994.-Bd.44.- №1.-S.25-35.
179. Hagen B. The action mechanism of aesculus extract // Med. Klin.-1970, Bd.65, №35.-S.1534-1537.
180. Hemmer R. Therapy of brain edema in craniocerebral trauma // Unfallchirurg.-1985.-Bd.88.- №2.-S.93-96.
181. Hentschel C., Schossler W., Liebrich G., Brattstrom A. Enzyme immunoassay for quantitative determination of beta-aescin in human serum // Pharmazie.-1994.-Bd.49.- №12.-S.929-930.
182. Heppner F., Lanner G., Auer L. The treatment of traumatic brain edema // Wien. Med. Wochenschr.-1976.-Bd.126.- № 8-9.-Р.105-109.
183. Herbage D.,Willems R. et Flandin F. evaluation de L´Extait de Ginkgo biloba et de ses costituants sur la fibrillogenese et la stabilite des fibrilles de collagene in vitro //Phlebologie.- 1991. -№44. (4347).- P. 873-880.
184. Hitzenberg G. The therapeutic effectiveness of chestnut extract. // Wien Med. Wochenschr.- 1989. №139 (17 ).- P.385-389.
185. Hyers T.M., Agnelli G., Hull R.D. Antitrombotic threrapy for venous thromboembolic desisse. Chest.-1998.- P.561-578.
186. Janackova E. Importance of Reparil in plastic surgery // Rozhl. Chir.-1977.-Vol.56, № 2.-S.153-155.
187. Kamath S.A., Narayan K.A.// Analyt. Biochem.- 1972.- V. 48.- № 1.-Р.53-61.
188. Kiesewetter H., Jung F., Mrowietz I., Wenzel E. Hemorheological and cilculatory effects of Gincosan. //Int. J. Clin. Pharmacol.Ther. Toxicol.-1992. №30(3).P.97-102.
189. Kim S.J., Lim M.H., Cun I.K. and Won Y.H. Effects of flavonoids of Ginkgo biloba on proliferation of human skin fibroblasts. //Skin. Pharmacol.- 1997.- №10-. P. 200-205.
190. Konoshima T., Lee K.H. Antitumor agents, 82. Cytotoxic sapogenols from *Aesculus hippocastanum* // J. Nat. Prod.-1986.-Vol.49.- №4.-P.650-656.
191. Kose K., Dogan P. In vitro antioxidant effects of Ginkgo biloba extract (Egb761 ) on lipoperoxidation induced by hydrogen peroxide in erythrocytes of Behcet´s patients. // JPN. J. Pharmacol.-1997. № 75/3. P.253-258.
192. Kreczko R., Garlicki J., Pielinski M. Evaluation of usefulness of Reparil in orthopedics and traumatology // Chir. Narzadow. Ruchu Ortop. Pol.-1979.-Vol.44.- №3.-S.239-243.
193. Ku Edmond C., Lee Warren, Kothari Himanshy V. et all. Effect of diclorphenac sodium on the arachidonic acid cascade // Amer. J. Med., 1986.- № 4 (80).- P.18-23.
194. Lang W. Studies on the percutaneous absorption of 3H-aescin in pigs // Res. Exp. Med. (Berlin).-1977.-Bd.169.- № 3.-S.175-187.
195. Leach R.D. Venous ulceration, fibrinogen and fibrinolysis. //Ann. R. Coll. Surg. Eng.-1984.- № 66. -P.258-263.
196. Lehtola T., Huhtikangas A. Radioimmunoassay of aescine, a mixture of triterpene glycosides // J. Immunoassay.-1990.-Vol.11.- № 1.-Р.17-30.
197. Longiave D., Omini C., Nicosia S., Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF2α // Pharmacol. Res. Commun.-1978.-Vol.10.- № 2.-Р.145-152.
198. Losonczy H. et. Al. Management of chronic venous insufficiency with the combination of coumerin (sycoummar) and oral pentosan polysulfate // (PPSSP 54) Preliminary Report. Orv. Hetilap.-1993.-№ 134(6).- P.291-295.
199. Ludwig M., Glanzer K. Determination of the cross-sectional area and blood flow velocity in the femoral vein using duplex sonography − a possibility for assessing the effect of drugs acting on veins // Vasa.-1987.-Suppl.20.-Р.290-293.
200. Mac Lennan W.J., Wilson J.hydroxyethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency : its efficacy and tolerability// Gerentology. –1994. -№ 40 (1).- P. 45-52.
201. Marhuenda E., Alarcon de la Lastra C., Martin M.J. Antisecretory and gastroprotective effects of aescine in rats // Gen. Pharmacol.-1994.-Vol.25.- №6.-Р.1213-1219.
202. Martin M.J., Alarcon C., Motilva V. Effects of aescine and aesculine on kidney excretion of water and electrolytes in rats // Ann. Pharm. Fr.-1990.-Vol.48.- № 6.-Р.306-311.
203. Matsuda H., Li Y., Murakami T., Ninomiya K., Yamahara J., Yoshikawa M. Effects of escins Ia, Ib, IIa, and IIb from horse chestnut, the seeds of *Aesculus hippocastanum L*., on acute inflammation in animals// Biol. Pharm. Bull.-1997.-Vol.20.- №10.-Р.1092-1095.
204. Matsuda H., Li Y., Yoshikawa M. Gastroprotections of escins Ia, Ib, IIa, and IIb on ethanol-induced gastric mucosal lesions in rats // Eur. J. Pharmacol.-1999.-Vol.373, № 1.-Р.63-70.
205. Matsuda H., Murakami T., Li Y., Yamahara J., Yoshikawa M. Mode of action of escins Ia and IIa and E,Z-senegin II on glucose absorption in gastrointestinal tract // Bioorg. Med. Chem.-1998.-Vol.6.-7.-Р.1019-1023.
206. Michel C.C. Aetiology of venouse ulceration.// Br. J. Surg.-1990. № 77. P.1071.
207. Miller W. J. Chorinic venous inssufficience //Curr. Opin. Cardiol.-1995.-V.13.- №5.-P.67-72.
208. Mingrino S, Scanarini M, d'Avella D.Treatment of benign intracranial hypertension // Acta Neurochir. (Wien).-1980.-Vol.51.- № 3-4.-Р.187-192.
209. Mingrino S., Scanarini M. Anti-edema effect of escin at the cerebral level // Minerva Anestesiol.-1978.-Vol.44.- №6.-Р.355-360.
210. Montecchio G.P., Samadan A., Carbone S. Centella asiatica triterpenic fraction (CATTF) reduces the number of circulating endothelial cells in subjects with post-phlebitic syndrome// Haematoiogica.- 1991.- №76. - P. 256-259.
211. Monti P.M. L’Insuffisance veineuse chronique: Tests fonstionnels cliniques et examens paraclinique non invasifs. //Rev. Med. Suisse Romande. –1991.- №11.-P.1013-1019.
212. Murakami N., Kitagawa I. Escins-Ia, Ib, IIa, IIb, and IIIa, bioactive triterpene oligoglycosides from the seeds of *Aesculus hippocastanum L*.: their inhibitory effects on ethanol absorption and hypoglycemic activity on glucose tolerance test// Chem. Pharm. Bull.-1994.-Vol.42.- № 6.-Р.1357-1359.
213. Myers O.S. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemmoroidal disease // Angiology. – 1994.- № 45 (6). -P. 579-584.
214. Nappi R. A new non-corticoid preparation with an escin base in topical treatment of the ano-rectal varicose syndrome // Clin. Ter.-1978.-Vol.86.- № 3.-Р.219-228.
215. Neuman H.A.et al. A comparative clinical trial of graduted compression and O-( beta-hydroxyethyl )- rutocides (HR) in the treatment of patients with chronic venous insufficiency //Z.Lymphol.- 1995.- №19(1).-P. 8-18.
216. Neumann-Mangoldt P. Experiences in the use of Essaven capsules in the treatment of venous leg diseases: Results of a double-blind study // Fortschr. Med.-1979.-Bd.97, № 45.-S.2117-2119.
217. Nini G., Di Cicco C.O. Controlled clinical evaluation of a new anti-hemorrhoid drug, using a completely randomized experimental plan // Clin. Ter.-1978.-Vol.86 - № 6.-Р.545-559.
218. Nordman S., Dumont J. Wirkunder von Venosen Stanung and der Ratte // Swiss. Med. 1984. -Vol.6.- № 40. -P. 63-66.
219. Pabst H., Kleine M.W. Prevention and therapy of sports injuries: Experiences with an escin-containing gel // Fortschr. Med.-1986.-Bd.104.- №3.-S.44-46.
220. Pabst H., Segesser B., Bulitta M. Efficacy and tolerability of escin/diethylamine salicylate combination gels in patients with blunt injuries of the extremities // Int. J. Sports Med.-2001.-Vol.22.- № 6.-Р.430-436.
221. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'Aesculus hippocastanum L. Parte II: Farmacodinamica dell'escina (Capitolo II)//Bollettino Chimico Farmaceutico.-1992.-Vol.131.- № 7.- Р.284-293.
222. Panigati D. Farmacologia dell'escina, saponina dell'*Aesculus Hippocastanum L*. Parte III: Farmacocinetica e tossicologia // Bollettino Chimico Farmaceutico.-1992.-Vol.131.- № 8.-Р.320-321.
223. Par Michele Depairon. La thrombophlebite superficielle//Rev. Med. Suisse Romande.-1991.- № 111.- P.1021-1206.
224. Pedersen F.M. et al. Effect of O-( beta-hydroxyethyl ) rytosides ( venoruton ) on symptomatic venous insufficiency in the lower limbs // Ugeskr. Laeger.- 1992. - №154 (38 ). - P.2561-2563.
225. Pedrini L., Cifiello B.I. Modification of venous function after pharmacologic treatment: Plethysmographic study // Clin. Ter.-1983.-Vol.106.- № 4.-Р.271-277.
226. Pittler M.H., Ernst E. Horse-chestnut seed extract for chronic venous insufficiency: A criteria-based systematic review // Arch. Dermatol.-1998.-Vol.134.- № 11.-Р.1356-1360.
227. Popp W., Horak F., Jager S., Reiser K., Wagner C., Zwick H. Horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) pollen: a frequent cause of allergic sensitization in urban children // Allergy: Eur. J. Allergy Clin. Immunol.-1992.-Vol.47.- №4.- Р.380-383.
228. Poynard T. and Valterio C. Meta-analises of hydroxyethylrutosides in the treatment of chronic venous insufficiency. //Vasa.- 1994.- № 23. - P. 244-250.
229. Prexl H.J., Suppan G., Kronberger D., Fueger G.F. A prospective study on the occurrence of postoperative thrombosis of leg-veins and the possible influence of aescin in its prevention // Wien. Klin. Wochenschr.-1976.-Bd.88.- № 10.-S.326-329.
230. Put T.R. Advances in the conservative treatment of acute traumatic cerebral edema: Controlled clinical trial with follow-up examination // Mnch. Med. Wochenschr.-1979.-Bd.121.- № 31.-S.1019-1022.
231. Ramelet A. Traitement ambulatoire de inssufficience chronique// Rev. Med. Suisse Romande.-1991.- № 111. - P.989-992.
232. Rehn D., Brunnauer H., Diebschlag W. and Lehmacher. Investigation of the therapeutic equivalence of different galenical preparation of O-(beta-hydroxyethyl )-rutosides following multiple dose peroral administration//Arzneim.-Forsch. Drug.Res.- 1996.- № 46(1). -P. 488-492.
233. Rehn D., Uncauf M.,Rehn D., Klein P., Jost V., Lucker P.W. Comparative clinical efficacy and tolerability of oxerutins and horse chestnut extract in patients with chronic venous insufficiency // Arzneimitt. Drug Res.- 1996.- № 46 (1). -P. 483- 487.
234. Renton S. et al. The effect of hydroxyethylrutosides on capillary filtration in moderate venous hypertension: a double blind study //Angiol.- 1994. - №1313. - P. 259-262.
235. Ricchi E., Pezcoller C., Saviano M., Carrero A., Vincenzi G. Drug therapy possibilities in non-complicated hemorrhoid disease // Clin. Ter.-1986.-Vol.116.- № 5.-Р.399-402.
236. Rivano C., Rosadini G. Escin in the treatment of cerebral edema: Clinical and electroencephalographic study with correlographic analysis and spectrum of action // Minerva Neurochir.-1969.-Vol.13,.- №1.-Р.92-94.
237. Rocco P. Evaluation of the effectiveness of treatment with phlebotropic drugs, using dynamic telethermography // Minerva Med.-1980.-Vol.71.- №29.-Р.2071-2078.
238. Rothkopf M., Vogel G. New findings on the efficacy and mode of action of the horse chestnut saponin escin // Arzneim.-Forsch.-1976.-Bd.26.- № 2.-S.225-235.
239. Rothkopf-Ischebeck M., Vogel G..The effect of prostaglandin E1 (PGE1) on the plasma-lymph barrier of the hind limb of rabbits and its antagonization by aescin and indomethacin // Lymphology.-1980.-Vol.13.- №1.-Р.47-52.
240. Rudofsky G. Intravenos prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcer. A double-bling, placebo-controlled trial // Vasa.- 1989. -Suppl.28. -P.39-43.
241. Samama M. Prevention of venous thromboembolism//Congr. of Europ. Soc. of Anaesthesiology.- Amsterddam.- 1999.- P.39-43.
242. Saviano M., Liguori L., Lampugnani R. Double blind double dummy, randomized, multicentre clinical assessment of efficacy, tolerability and dose effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency//Curr. Med. Res. Opin.-1993.- № 13.(2). P.96-108.
243. Scott H.J., Mc Mullin G. M., Colerdge Smith P.D., ScurrJ.H., ColeridgesmithP.D., ScuriJ.H.Venous ulceration: the role of the white blood cells. //Phlebologie.-1989. №4.- P.153-159.
244. Senatore F., Mscisz A., Mrugasiewicz K., Gorecki P. Steroidal constituents and anti-inflammatory activity of the horse chestnut (*Aesculus hippocastanum L*.) bark // Bollettino - Societa Italiana Biologia Sperimentale.-1989.-Vol.65.- №2.-Р.137-141.
245. Serra G.C., Gagliardi B., Chiaradia M.O. Emergencies due to spinal injuries and especially of the cervical spine: Possibilities of the use of escin // Minerva Anestesiol.-1969.-Vol. 35.- № 2.-Р.121-128.
246. Severin E., Mladovan G. Evaluation of the efficacy of a phlebotropic drug by the Doppler // Minerva Cardioangiol.-1988.-Vol.36- № 7-8.-Р.375-376.
247. Steiner M. Conservative therapy of chronic venous insufficiency. The extent of the edema-preventive effect of horse chestnat seed extract // Vasa.-1991. suppl.133. - P. 312-318.
248. Sticknay J.S., Van Liere E.J., Narthub D.W. Correlation between progressive motility and length of the small intenstine in albino rats and dogs // Amer.J. Physiol. -1951.- Vol. 167. - № 2. – Р. 24-36.
249. Strukmann J.R., Nicolaides A.N. Flavonoids – a reviev of the pharmacology and therapeutic in patients with chronic venous insufficiency and related disorders // Angiology. – 1994. - № 45 (6). -P. 419-428.
250. Taccoen A., Chabanel A. Hemorheologie et stase veineuse. // Arteres et veines. – 1991.- № 10. - P. 331-336.
251. Tokarowski A., Utracki A., Papiez A. Etiopathogenesis and treatment of lumbosacral pain syndromes with reparil // Chir. Narzadow. Ruchu Ortop. Pol.-1985.-Vol.50 - № 4.-S.306-310.
252. Travis J., Fuller S., Ligush J. Diagnosis and treatment of paradoxical embolus|//J. of Vascular Surgery. -2001.- Vol.34.- № 5. -Р.860-865.
253. Tumino G., Berni A., Tromba L. Evaluation of the therapeutic effect of a phlebotropic drug with a new noninvasive method: rheography by reflected light// Clin. Ter.-1987.-Vol.122- № 3.-Р.189-194.
254. Ulicna O., Volmut J., Kupcova V. Biochemical indicators in the blood and liver in rats after administration of beta-escin // Bratisl. Lek. Listy.-1993.-Vol.94- № 3.-S.158-161.
255. Uncauf M., Rehn D., Klinger J. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placedo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings// Arzneim.-Forsch. Res.- 1996.- № 46 (1). - P. 478-482.
256. Vatorello G., Ceretta G. Contribution of a combination of alfa and betabensopyrones , flevonoids snd natural terpenes in the treatment of lymphedema of the lover limbs at 2-d stage of the surgical classification// Minerva Cardioangiol.-1996- № 444 (9).- P.447-455.
257. Vin F. Clinical criteria of chronic venous insufficiency//Phlebologie.-1992.- №45 (1).-P.127-134.
258. Wandwordt A.N. Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders// Drugs.- 1992.- №44 (6 ). -P. 1013-1032.
259. Wauwe van J.P., Goosens J.G. Arabinogalactan and dextran – indused ear inflammation in mice // Agent and Action.-1989.- Vol.28. - № 1-2.- P. 78-82.
260. Wilhelm K., Feldmeier C. Thermometric investigations about the efficacy of beta-escin to reduce postoperative edema // Med. Klin.-1977.-Bd.72.- №4.-S.128-134.
261. Yang X.W., Zhao J., Cui Y.X. Anti-HIV-1 protease triterpenoid saponins from the seeds of *Aesculus chinensis* // J. Nat. Prod.-1999.-Vol.62.- №11.-Р.1510-1513.
262. Yoshikawa M., Murakami T., Matsuda H. Bioactive saponins and glycosides. III. Horse chestnut. (1): The structures, inhibitory effects on ethanol absorption, and hypoglycemic activity of escins Ia, Ib, IIa, IIb, and IIIa from the seeds of *Aesculus hippocastanum L*. // Chem. Pharm. Bull.-1996.-Vol.44- №8.-Р.1454-1464.
263. Yoshikawa M., Murakami T., Otuki K. Bioactive saponins and glycosides. XIII. Horse chestnut. (3): Quantitative analysis of escins Ia, Ib, IIa, and IIb by means of high performance liquid chromatography //Yakugaku Zasshi.-1999.-Vol.119.- №1.-Р.81-87.
264. Yoshikawa M., Murakami T., Yamahara J. Bioactive saponins and glycosides. XII. Horse chestnut. (2): Structures of escins IIIb, IV, V, and VI and isoescins Ia, Ib, and V, acylated polyhydroxyoleanene triterpene oligoglycosides, from the seeds of horse chestnut tree (*Aesculus hippocastanum L*., Hippocastanaceae) // Chem. Pharm. Bull.-1998.-Vol.46.- № 11.-Р.1764-1769.
265. Zarzycki D., Zarzycka M., Dobrogowski J. Value of the preparation reparil in orthopedic surgery and traumatology//Chir. Narzadow Ruchu. Ortop. Pol.-1980.-Vol.45.- № 4.-Р.379-381.
266. Zhao J., Yang X.W., Hattori M. Three new triterpene saponins from the seeds of *Aesculus chinensis* // Chem. Pharm. Bull.-2001.-Vol.49.- № 5.-Р.626-628.
267. Zuccarelli F., Chabanel A., Taccoen A. Agregation erythrocytaire et stadies evolutifs de l´insuffisance vieneuse des members inferieurs // J. Mal. Vasc.- 1992. №17. (Suppl. B).- P. 97-101.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>