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

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ′Я УКРАЇНИ**

**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**

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

**кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2004**

Дисертацією є рукопис.

Роботавиконана у Центральній науково – дослідній лабораторіїНаціонального фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров׳я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

 **ЯКОВЛЄВА Лариса Василівна**,

 Національний фармацевтичний університет,

 завідувачка Центральної науково – дослідної лабораторії

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **Риженко Ірина Михайлівна,**

 Національний фармацевтичний університет,

 професор кафедри фармакології

 доктор медичних наук, професор

 **Киричок Людмила Трохимівна,**

 Харківський державний медичний університет,

 професор кафедри фармакології та медичної рецептури

**Провідна установа:** Одеський державний медичний університет МОЗ України,

кафедра клінічної фармакології, м. Одеса

Захист відбудеться “\_3\_” грудня 2004 р. о 10 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті

за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м Харків, вул. Блюхера,4)

Автореферат розісланий “29” жовтня 2004 р.

Вчений секретар спеціалізованої

Вченої ради, д.біол.н., проф. Л.М.Малоштан

Підписано до друку 27.10.2004.р.

Формат 60x90 1/16. Ум. друк.арк.0,9

Обл.-вид. арк.0,8. Тираж 100. Зам. №

Надруковано ПП «Арзамаєв В.Р.»

61144, м.Харків-144, вул. Героїв Праці,17, к.284

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За даними медстатистики 17 % населення України мають захворювання вен нижніх кінцівок та отримують лікування у спеціалізованих клініках, у той час як 75 - 85 % хворих з порушенням венозного кровотоку наглядаються та лікуються у непрофільних відділеннях (Мишалов В.Г., 2003). Частота розвитку тромбозу глибоких вен (ТГВ) у травматології та ортопедії дорівнює 80 %, а тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є причиною смерті 24 % померлих травматичних хворих (Безюк Н.Н., 2003). Тобто, більш ніж кожен другий хворий терапевтичного чи хірургічного профілю, має діагностовану або не діагностовану венозну патологію. За даними епідеміологічного дослідження, яке було проведене у Росії (Сенглеева Л.М., 2003) загальний відсоток хворих на хронічну венозну недостатність (ХВН) склав 62 %, але тільки 8% хворих з різними стадіями хвороби отримували в різний час лікування. Вищенаведені дані вказують на недостатню увагу до даної проблеми як пацієнтів, так і лікарів. На цей час у комплексній терапії венозних патологій застосовуються препарати різних фармакологічних груп: протизапальні, венотонічні, антиоксидантні, вітамінні засоби та ін. (Кириенко А.И., Григорян Р.А., 2000). Патогенетично обґрунтованим у фармакотерапії венозних патологій є використання венотонічних лікарських препаратів, які б виявляли антиоксидантну, веноконстрикторну, мембранопротекторну дію, коригували порушення метаболічних процесів та проявляли антитоксичні властивості (Генык С.Н., Емельянов С.Ю, 1996).

Враховуючи тенденцію венозних хвороб до хронізації, актуальним є створення венотонічного препарату, який би поряд з вираженим фармакологічним ефектом не виявляв 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, низька токсичність і у багатьох випадках – невелика ціна. Враховуючи вищезазначене, як перспективну сировину для створення нового вітчизняного венотонічного засобу було вибрано нативний порошок плодів гіркокаштану звичайного (Aeskulus hyppocastanum, каштан конский) який містить стандартизовану кількість тритерпенового сапоніну – есцину, поліфенольні сполуки, амінокислоти та інші біологічно активні речовини (БАР), що забезпечують венопротекторну дію, а також пшеничні висівки, які містять рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В та мікроелементи. В Україні гіркокаштан звичайний широко розповсюджена культура, пшениця вирощується в нашій країні як сільськогосподарська культура, і є економічно вигідною сировинною базою для одержання висівок. На основі вищезазначених компонентів вченими НФаУ був створений лікарський препарат - венотропін та біологічно активна добавка (БАД) веносан.

**Зв′язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у рамках наукової програми Національного фармацевтичного університету “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 обґрунтування використання в медичній практиці нового венотонічного препарату венотропіну для патогенетичного лікування захворювань вен, а також БАД веносану, як профілактичного засобу для запобігання загострення венозних патологій.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Дослідити мембраностабілізувальні властивості БАД веносан, препарату венотропіну його компонентів та препаратів порівняння аесцину та ескузану.
2. Вивчити сорбційну дію БАД веносану, препарату венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння аесцину та ескузану.
3. Дослідити венотонічну дію венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння аесцину та ескузану.
4. Вивчити протизапальну активність венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння аесцину та ескузану.
5. Провести порівняльний аналіз ефективності венотропіну та препаратів порівняння аесцину та ескузану за їх впливом на основні патогенетичні ланки венозних патологій.
6. Дослідити ефективність венотропіну та препаратів порівняння на експериментальних моделях тетрахлорметанового гепатиту, ізадринового міокардиту, гіперхолестеринемії.
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.фарм.н. Спірідоновим С.В., під керівництвом проф. Чуєшова В.І.

*Предмет дослідження.*  Фармакологічна активність препарату венотропіну, його компонентів, препаратів порівняння на модельних патологіях. Сорбційна, мембранопротекторна дія БАД веносану.

*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.** Вперше вивчено фармакологічні властивості препарату венотропін, БАД веносану та їх компонентів: комплексу БАР нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок. Встановлена виражена венотонічна, антиоксидантна, мембраностабілізувальна, протизапальна, антиатерогенна, сорбційна активність венотропіну. 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. Новизна роботи підтверджена патентом № 63249 А від 15.01.2004 р. на венотонічний препарат венотропін та БАД веносан для профілактики венозних захворювань.

**Практичне значення одержаних результатів.** Закінчено повний комплекс доклінічних досліджень гранул венотропіну. Налагоджений випуск БАД веносану на ВАТ “Фармацевтична компанія “Здоров′я” (м.Харків), на що отримано акт впровадження у виробництво. Результати дисертаційної роботи є фрагментом доклінічного вивчення нового венотонічного препарату венотропіну та БАД веносану.

**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, автор провів аналіз і узагальнення отриманих даних під час написання статей.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладені і обговорені на науково-практичній конференції “Сучасні проблеми фармацевтичної науки і практики” (м. Харків, 2001); ІІ національному з’їзді 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); ІІІ міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (м. Харків, 2003); науково-практичної конференції “Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу” (м. Київ, 2003); науково-практичної конференції “Тромбози в клінічній практиці” (м. Київ, 2004); наукових семінарах ЦНДЛ НФаУ (2002-2004 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукова робота. З них - 13 статей (у тому числі 7 робіт у наукових фахових виданнях), 7 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 використаних джерел містить 267 найменувань, з яких 145 - іноземних авторів.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Об'єктами скринінгових фармакологічних досліджень були три композиції з різним процентним вмістом нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок (табл.1), і створені на їх основі гранульована лікарська форма венотонічного препарату венотропіну, та БАД веносану.

Таблиця 1

 Фармацевтичні композиції на основі плодів гіркокаштану та пшеничних висівок:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Склад композиції | Серія А | Серія В “Венотропін” | Серія С БАД “Веносан” |
| Нативний порошок плодів гіркокаштану | 12,5 % | 12,5 % | 1,25 % |
| Сахарна пудра | 87,5 % | 50,0 % | 23,75 % |
| Пшеничні висівки | – | 37,5 % | 75,00 % |

Відомо, що одним із провідних факторів при лікуванні венозних патологій є відновлення проникності судинної стінки, яке залежить від стану клітинних мембран. Це обумовило проведення скринінгових досліджень на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів (Вороніна Л.М. та ін.,1996). Препаратами порівняння обрані аналоги венотропіну та БАД веносану за венотонічною дією, з основною діючою речовиною есцином – ескузан (Pharma Wernigerod, Аrznеіміttеlwеrк, Німеччина) та аесцин (Polfa, Польща). Також представлялось доцільним вивчити окремо фармакологічну активність кожного із компонентів гранул - нативного порошку плодів гіркокаштану і пшеничних висівок.

Сорбційну активність БАД веносан, препарату венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння аесцину, ескузану, вивчали за методом Тогайбаєва А.А. (1986). Венотропін, аесцин, ескузан, нативний порошок плодів гіркокаштану вводили у дозі 1,7 мг/кг за есцином, веносан – 0,17 мг/кг за есцином, пшеничні висівки – 135 мг/кг (відповідно до їх вмісту у венотропіні).

Подальші дослідження були спрямовані на вивчення впливу венотропіну на проникність судин за допомогою методів Голікова П.П. (1964) та Нуралієва Ю.Н., Медника Г.Л (1970).

Відомо, що есцин ефективний при транссудативних набряках (Bravo L**.**, 1998; Catheline J.M., 1999). У зв'язку з цим, була вивчена ефективність венотропіну в умовах транссудації, викликаної оклюзією хвосту у щурів, за методикою Nordman S., Dumont J.(1984). Ефективність препарату оцінювали за його здатністю зменшувати ступінь набряку та прискорювати процес його інволюції в порівнянні з контрольними тваринами.

Наявність запального процесу при захворюваннях вен обумовила вивчення протизапальної активності венотропіну, яку досліджували на моделях запалення з різними механізмами розвитку: карагенінового і зимозанового набряків та декстранового запалення (Дроговоз С.М. и др., 1994, Доклінічні дослідження лікарських засобів,2001).

Інтенсифікацію вільнорадикальних процесів на тлі карагенінового та зимозанового набряків оцінювали за кількісним вмістом продуктів ПОЛ: дієнових кон’югатів (ДК) та активних речовин тіобарбітурової кислоти (ТБК- активних речовин) з використанням загальновизнаних методик (Колб В.Г.1982). Ступінь антиоксидантного захисту визначали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ), використовуючи метод Beutler E.D. et al.(1963).

Для підтвердження антиоксидантних та антицитолітичних властивостей венотропіну була обрана модель тетрахлорметанового гепатиту у щурів (Доклінічні дослідження лікарських засобів,2001). Вплив венотропіну, його компонентів, аесцин та ескузану оцінювали за показниками печінки (швидкість секреції жовчі, масовий коефіцієнт печінки, АлАТ, ТБК-активні речовини, ДК, ВГ), жовчі (холестерин, жовчні кислоти) та сироватки крові (АлАТ, ТБК-активні речовини, ДК, ВГ).

Наступним етапом дослідження було вивчення активності венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння на перебіг експериментального тромбофлебіту, за методикою Малоштан Л.М. (2001). Вимірювали довжину тромбу (мм), площу крововиливу (мм2), досліджували біохімічні та гематологічні показники (протромбіновий час, вміст фібриногену та кількість лейкоцитів) (Меньшиков В.В.,1987). Вивчали інтенсивність процесів ПОЛ і стану АОС, визначали активність маркерних ферментів цитолізу АлАТ та АсАТ (набори реактивів фірми «Lachema»). Стан ліпідного обміну характеризували за рівнем холестерину, β – ліпопротеїдів та фосфоліпідів у сироватці крові (Камышников В.С.,2000). Для більш детальної оцінки інтенсивності патологічного процесу в судинній стінці вени і його корекції досліджуваними препаратами проводили гістологічні дослідження морфоструктури тканини вени уніфікованими методами світлової мікроскопії, ультраструктуру ендотеліального венозного шару вивчали електронно-мікроскопічним методом (Автандилов Г.Г., 1980, Волкова О.В., 1982).

Враховуючи те, що вплив венотонічного препарату є системним і не може бути ізольованим сферою судинної системи, вивчено активність венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння на тлі класичних патологій серцево-судинної системи – ізадринового міокардиту (Хилькин А.М., 1979) та гіперхолестеринемії (Доклінічні дослідження лікарських засобів,2001).

Поряд з фармакологічною активністю найважливішою характеристикою нових лікарських засобів є їх нешкідливість, що обумовило необхідність дослідження можливих токсичних властивостей. Вивчали гостру (Пастушенко Т.В., 1985, Порзоровский В.Б.,1962) та хронічну токсичність, алергізувальну, імунотоксичну дію (Доклінічні дослідження лікарських засобів,2001), вплив на рухову активність ШКТ (Sticknay I.S., 1951), вплив на секрецію шлункового соку у щурів (Андрєєва Н.І., Шарова С.Д., 1978). Для розширення спектру даних про нешкідливість венотропіну, було проведено вивчення можливого токсичного впливу на репродуктивну систему тварин (ембріотоксичність, гонадотоксичність) (Доклінічні дослідження лікарських засобів,2001). Статистичну обробку результатів проведених досліджень здійснювали за методом варіативної статистики з застосуванням коефіцієнту Ст′юдента (t) (Глянц С.В., 1998). Розрахунки проводили за допомогою спеціальної програми Statistica 5.0 for Windows на ПК Pentium 2000.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Комплекс скринінгових досліджень проводили на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів, яка дозволяє встановити мембранопротекторні властивості. Результати скринінгових досліджень показали високу мембранопротекторну активність венотропіну (Серія В) та БАД веносан (Серія С) (рис.1) і вибрати дозу венотропіну для подальших досліджень (1,7 мк/кг за есцином) (рис. 2).

Рис.1. Вплив фармацевтичних композицій на основі плодів гіркокаштану та референс – препарату ескузану на ступінь гемолізу еритроцитів, %

Рис. 2. Вплив різних доз гранул венотропіну на ступінь гемолізу еритроцитів

Примітка:

1.\* - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, Р<0,001;

 2.\*\* - відхилення показника достовірно по відношенню до ескузану Р<0,005

Поглиблене вивчення мембраностабілізувальної дії, дозволило встановити виражену мембранопротекторну активність венотропіну, яка у2-2,5 рази перевищує дію препаратів порівняння аесцину та ескузану. Це можна пояснити тим, що нативний порошок гіркокаштану, окрім есцину, який обумовлює мембранопротекторну дію препаратів порівняння аесцину та ескузану, вміщує поліфенольні сполуки (біофлавоноїди, дубильні речовини), які здатні вбудовуватися у гідрофільну фазу мембран і таким чином виконувати функцію антиоксидантного резерву, який найлегше мобілізується (Чекман І.С., 2000). Це позначається на збереженні і збалансованості компонентів системи ПОЛ – АОС і стабілізації фосфоліпідної матриці мембран. Дубильні речовини порошку гіркокаштану здатні утворювати комплекси з мембранними білками, що також приводить до стабілізації клітинних мембран зі збереженням їх структури та функції. Біофлавоноїди стимулюють у наднирниках процеси синтезу глюкокортикоїдів (Гичев С.В., 2002), які у свою чергу через гормонально опосередковані механізми регуляції стабілізують мембрани і підвищують їх механічну міцність (резистентність). Для БАД веносану також встановлена висока мембранопротекторна дія, яка обумовлюється фармакологічною активністю БАР нативного порошку плодів гіркокаштану.

Важливим ефектом венотонічного препарату є його спроможність до дезінтоксикаційної дії. Вона може проявлятися, якщо препарат має сорбційну активність, що і було встановлено для венотропіну та БАД веносану (табл.2). Сорбційна дія венотропіну та БАД веносану обумовлена комплексним впливом: безпосередньо сорбційною дією рослинних волокон нативного порошку плодів гіркокаштану і пшеничних висівок, які сорбують барвник, та стабілізацією БАР гіркокаштану мембрани еритроцита, яка стає менш проникною для барвника. Сорбційна активність препаратів порівняння - аесцину та ескузану суттєво поступається дії венотропіну та БАД веносану.

Таблиця 2.

Сорбційна активність венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Умови досліду | Доза мг/кг  | Кількість барвника, якийпоглинули еритроцити, % | Сорбційна активність препаратів, % |
| Інтактний контроль  | - | 75,81 ± 1,32 | - |
| Венотропін | 1,7 мг/кг  | 45,51 ± 2,91\*/\*\*\* | 40 |
| Порошок плодів гіркокаштану | 1,7 мг/кг  | 53,12 ± 7,19\* | 30 |
| Пшеничні висівки | 135 мг/кг | 33,34 ± 4,02\*/\*\*/\*\*\*  | 56 |
| Аесцин | 1,7 мг/кг  | 53,11 ± 5,39\* | 29 |
| Ескузан | 1,7 мг/кг  | 58,53 ± 1,78\* | 23 |
|  БАД Веносан | 0,17 мг/кг  | 37,13 ± 0,13 \* | 51 |

Примітка:

1.\* - відхилення показника достовірно по відношенню до інтактного контролю, Р < 0,001;

 2.\*\* - відхилення показника достовірно по відношенню до аесцин, Р < 0,005;

 3. \*\*\* - відхилення показника достовірно по відношенню до ескузану, Р < 0,005

Одним з провідних ефектів флебопротекторних препаратів є венотонічна дія, що стало обґрунтуванням для вивчення венотонічної активності венотропіну. Встановлено, що венотропін вірогідно перевищує активність препаратів порівняння аесцину та ескузану за венотонічною дією (табл. 3).

Таблиця 3

Веноконстрикторна активність венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння за величиною набряку, ∆V

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Умови досліду | Фаза развитку гострого венозного застою, години | Фаза інволюції набряку, години |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 1 | 2 | 17 | 24 |
| Контрольна патологія | ∆V | 6,83±0,48 | 10,67±0,42 | 12,17±0,48 | 13,50±0,62 | 14,33±0,56 | 11,67±0,61 | 10,17±0,60 | 5,33±0,43 | 2,50± 0,43 |
| Венотропін | ∆V | 2,50±0,43 \*/\*\*/\*\*\* | 4,83± 0,31 \*/\*\*/\*\*\* | 7,17± 0,31 \*/\*\*/\*\*\* | 9,00± 0,26 \*/\*\*/\*\*\* | 10,00± 0,26 \*/\*\*/\*\*\* | 5,17± 0,31 \*/\*\*/\*\*\* | 2,00 ±0 ,37 \*/\*\*/\*\*\* | 0,33±0,11 \*/\*\*/\*\*\* | 0,17± 0,07 \*/\*\*/\*\*\* |
| Акт. % | 63,39 | 54,74 | 41,08 | 33,30 | 30,31 | 55,69 | 80,33 | 93,80 | 93,20 |
| Порошок гіркокаштану | ∆V | 4,17±0,31 \* | 7,33±0,67 \* | 9,67±0,56 \* | 10,83±0,54 \* | 12,00±0,37\* | 5,33±0,33 \* | 2,50± 0,22 \* | 0,83±0,40 \* | 0,33± 0,11 \* |
| Акт. % | 38,94 | 31,30 | 20,54 | 19,77 | 16,26 | 54,32 | 75,42 | 84,43 | 86,80 |
| Пшеничні висівки | ∆V | 5,50± 1,14 \* | 9,17± 1,27 \* | 10,83± 1,13 | 11,83± 0,84 | 13,67± 0,94 | 9,67± 0,74 | 8,83 ±0,67 | 4,83±1,09 | 1,33± 0,55 \* |
| Акт. % | 19,47 | 14,05 | 11,01 | 12,37 | 4,60 | 17,13 | 13,17 | 9,38 | 46,80\* |
| Аесцин | ∆V | 5,33±1,02 \* | 7,83±0,60 \* | 10,17±0,48 \* | 11,33±0,42 | 12,50±0,43 | 6,17±0,40 \* | 2,67±0,33 \* | 1,17±0,48 \* | 0,50± 0,24 \* |
| Акт. % | 21,96 | 26,61 | 16,43 | 16,07 | 12,77 | 47,13 | 73,74 | 56,09 | 80,00 |
| Ескузан | ∆V | 4,97± 0,34 \* | 7,83± 0,67 \* | 10,67±0,56 | 11,83±0,54 | 13,00±0,57 | 5,83± 0,33 \* | 3,10± 0,22 \* | 0,88± 0,40 \* | 0,33± 0,11 \* |
| Акт. % | 27,23 | 26,61 | 12,32 | 12,97 | 9,28 | 50,04 | 69,52 | 83,48 | 86,80 |

Примітка:

1. \* - відхилення показника достовірно по відношенню до контрольної патології, Р < 0,001;

2. \*\* - відхилення показника достовірно по відношенню до аесцин, Р < 0,005;

3. \*\*\* - відхилення показника достовірно по відношенню до ескузану, Р < 0,005

На тлі транссудативного набряку проникність капілярів збільшується через розбіжність клітин ендотелію, ушкодження базальної мембрани, змін структури і стану основної речовини сполучної тканини (зокрема розпаду мукополісахаридів), внаслідок чого резистентність капілярів знижується головним чином у зв'язку зі змінами у периваскулярній тканині. Рослинні фенольні сполуки гіркокаштану в даних умовах патологічного підвищення крихкості капілярів, насамперед впливають на периваскулярну сполучну тканину, стимулюючи біосинтез колагену, та знижують активність гіалуронідази (Гичев С.В., 2002). В результаті такої дії відновлюється структура, проникність, еластичність та резистентність капілярів.

Запалення та набряки, що розвиваються на тлі венозної патології (Miller W., 1995), обумовили вивчення антиексудативної активності венотропіну. Аналіз результатів дослідження на моделях карагенінового, зимозанового та декстранового набряків дозволив експериментально довести, що в механізмі антиексудативної дії венотропіну лежить пригнічення активності кінінів, гістаміну та ліпооксигенази. Ефект венотропіну перевершує дію аесцину і ескузану за рахунок БАР гіркокаштану, які підсилюють активність есцину. За даними літератури (Matsuda H., Li Y., Murakami T.,1997), БАР гіркокаштану інгібують активність кінінів, серотоніну, гістаміну та ліпооксигенази, що пояснює високу активність препаратів на перших годинах запалення. Висока фармакологічна активність венотропіну залишається і на фазі інволюції набряку.

Відомо, що карагенінове і зимозанове запалення є системною реакцією, яка викликає інтенсифікацію процесів вільно радикального окиснення (ВРО). Аналізуючи отримані дані, встановлено, що антиоксидантна активність венотропіну вірогідно перевищує дану активність як закордонних препаратів на основі есцину, так і ортофену – стандартного протизапального препарату. Виражену ефективність венотропіну можна пояснити комплексним складом препарату: стабілізація клітинних мембран та як наслідок протизапальна дія визначається антиоксидантними властивостями біофлавоноїдів гіркокаштану, які здатні виконувати функцію “пастки” вільних радикалів, гальмувати окиснення ліпопротеїдів низької щільності (Zhao J., Yang X., 2001). Біофлавоноїди виступають як екзогенні природні низькомолекулярні антиоксиданти з властивістю попереджати виникнення та знешкоджувати активні форми кисню (АФК) шляхом запобігання пероксидації ліпідів та утворення хелатних комплексів з металами. Антиоксидантна дія біофлавоноїдів венотропіну доповнюється та підсилюється мікроелементами пшеничних висівок та нативного порошку плодів гіркокаштану - селеном, цинком, міддю, марганцем та ін., які виступають антиоксидантами непрямої дії. Механізм їх дії включає здатність мікроелементів активувати ферменти фізіологічної антиоксидантної системи (супероксиддисмутазу та глутатіон-пероксидазу); відновлювати сульфгідрильні групи (Гичев С.В., 2001). Таким чином, рослинні поліфенольні сполуки гіркокаштану, стабілізуючи мембрани за рахунок антиоксидантних властивостей, здатні послаблювати і навіть усувати ексудативний компонент запальної реакції. Наявності антиліпооксигеназної активності у венотропіні сприяє присутність у комплексі БАР порошку плодів гіркокаштану інгібітора синтезу лейкотриєнів – кверцетину (Rehn D., Brunnauer H. Et all, 1996).

За даними літератури, ряд захворювань і клінічних станів може сприяти виникненню венозного тромбозу (Савельєв В.С.,2001). Однією із найбільш важливих причин тромбозів є захворювання печінки. Дисфункція фібринолітичної системи на тлі печінкових хвороб веде до дісемінованого внутрішньо судинного згортання крові (ДВЗ), синдрому який може проявлятися у вигляді мікротромбозів, тромбозів різної локалізації, стазу крові у судинах та мікросудинах, ТГВ і/або ТЕЛА (Мишалов В.Г., 2003). З іншого боку, підвищена проникність мембран, наявність підсилених процесів ВРО, порушення гемостазу, ішемія органів та тканин, ендогенна інтоксикація, порушення біохімічної рівноваги, атерогенез – явища, наявні при захворюваннях вен, безумовно здатні викликати функціональні зміни у стані печінки.

Вказане, поряд з даними про широку розповсюдженість у клінічній практиці дисфункції печінки на тлі венозних патологій, стало обґрунтуванням для вивчення активності венотропіну на моделі експериментального гострого тетрахлорметанового гепатиту. У проведених дослідах свідоцтвом прооксидантної дії тетрахлорметану були розвиток цитолітичного синдрому в печінці (підвищення у 2,5 рази рівня АлАТ у сироватці крові), збільшення в гомогенаті печінки продуктів ПОЛ – ТБК – активних речовин і ДК (відповідно у 2,9 та 1,9 рази), а також включення захисних механізмів АОС, про що свідчить виснаження системи глутатіону. Венотропін нормалізував вищенаведені показники до рівня інтактного контролю.

В основі нормалізації венотропіном обміну холестерину, ймовірно, лежить його здатність підвищувати синтетичні процеси в печінці і функціональні можливості монооксигеназної системи, що свідчить про метаболічні властивості венотропіну. Це дозволяє венотропіну втручатись у процеси метаболізму холестерину та стимулювати його трансформацію у жовчні кислоти. Суттєвий вклад у нормалізацію процесів жовчоутворення та жовчовиділення, вносять пшеничні висівки, які модифікують ліпідний обмін, підвищуючи екскрецію жовчних кислот та одночасно змінюючи всмоктування та перетворення ліпідів у тонкій кишці. Це відбувається за рахунок того, що рослинні волокна мають буферні властивості і здатні підвищувати рН у просвіті тонкої кишки, що приводить до інгібування всмоктування холестерину. Тобто пшеничні висівки стимулюють процеси жовчоутворення та жовчовиділення, а також проявляють виражену гіпохолестеринемічну дію. Препарати порівняння аесцин та ескузан не проявили суттєвого впливу на запалення (масовий коефіцієнт печінки), синдром цитолізу (рівень АлАТ), показники утворення та виділення жовчі. Значно слабіше венотропіну вони також впливали на дисфункцію системи ПОЛ- АОС.

Таким чином, на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту венотропін проявив виражену антиоксидантну, антицитолітичну, гіпохолестеринемічну дію, на відміну від препаратів порівняння аесцину та ескузану. Встановлена гепатопротекторна дія венотропіну надає йому значні переваги над відомими флебопротекторами (ескузан, діовенор) при лікуванні патологій вен.

Серед захворювань венозної системи найбільш важким перебігом характеризуються тромбози та тромбофлебіти. У зв’язку з цим, для вивчення специфічної фармакологічної активності нового венотонічного препарату венотропіну, нами була використана модель комбінованого тромбофлебіту, яка дозволяє отримати порушення кровотоку внаслідок стазу і запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини (Ферстрате М., Фермилен Ж., 1986). На тлі експериментального тромбофлебіту у тварин групи контрольної патології зафіксовані всі патологічні зміни, які характерні для цього захворювання: тромб, крововилив, набряк, загальна запальна реакція, венозний стаз, підвищена швидкість зсідання крові, активація процесів ПОЛ та пригнічення активності АОС, зрушення ліпідного профілю у бік атерогенезу. За даними гістологічних досліджень відмічена запальна реакція епідермісу – акантоз, просвіт вени обтурований тромбом, порушена структура венозної стінки. Деструктивні зміни ендотелію венозної стінки були підтверджені результатами електронної мікроскопії: цитоплазма ендотеліоцитів мала низьку електронну щільність і утримувала невелику кількість рибосом і полісом.

Схематично дія венотропіну на тлі тромбофлебіту надана у таблиці 4.

Таблиця 4.

Вплив венотропіну на патогенетичні прояви тромбофлебіту

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Прояви тромбофлебіту | Показники, які вивчали | Фармакологічна дія венотропіну |
| Підвищене зсідання крові  | Протромбіновий час | Антикоагулянтна дія |
| Тромбоутворення | Розмір тромбу, фібріноген | Антитромботична дія |
| Гемодинамічні порушення (стаз, уповільнення току крові) | Розмір тромбу, площа крововиливу | Веноконстрикторна дія |
| Цитолітичний синдром | АлАТ, АсАТ | Антицитолітична дія |
| Запалення, набряк |  Лейкоцити, площа крововиливу | Протизапальна, антиексудативна та, дезінтоксикаційна дії. |
| Посилення ПОЛ, пригнічення АОС | ТБК- активні речовини, ДК, ВГ | Антиоксидантна, антирадикальна дія, відновлення АОС |
| Атерогенез | Фосфоліпіди, β- ліпопротеїди, холестерин | Антиатерогенна дія |
| Деструкція тканин | Гістологічні дослідження, електронна мікроскопія | Відновлення енергетичних, та репаративних процесів |

Венотропін виявив продуктивний вплив на всі патогенетичні прояви тромбофлебіту. Фармакологічна активність венотропіну за всіма показниками перевершила дію препаратів порівняння аесцину та ескузану.

Венотропін за рахунок суми активностей: антиоксидантної, мембранопротекторної, антикоагулянтної та сорбційної вже на 7 добу тромбофлебіту розчинює тромби та сприяє зникненню проявів крововиливу та набряку. Фраксін та есцин (БАР гіркокаштану), виступають прямими антикоагулянтами (Куцик Р.В., Зузук Б.М., 2002), протидіють активації ХІ фактора РТА (Plasma tromboplastin antecedent), під час пригнічення дії плазмового попередника тромбопластину гальмується внутрішній каскад коагуляції.

Ескулозид, завдяки пригніченню активності гіалуронідази та стабілізації капілярів стимулює антитромботичну активність крові, блокує пригнічення синтезу антитромбіну клітинами ретикуло-ендотеліальної системи. Есцин поліпшує реологічні властивості крові. БАР гіркокаштану сприяють венозному відтоку, нормалізують мікроциркуляцію, протидіють виникненню стазу у капілярах. До складу венотропіну входять ненасичені жирні кислоти: лінолева, ліноленова та ін., які впливають на активність багатьох ферментів, а також знижують зсідання крові. Компоненти пшеничних висівок сприяють реканалізації вен, за рахунок сорбційної дії відбувається виведення ендотоксичних речовин, останні утворюються внаслідок тромбозу та збільшують патологічні процеси. Венотропін дозволяє відновити “ідеальний” ліпопротеїновий плазматичний профіль шляхом зниження рівня ЛПНЩ (β- ліпопротеїди) з одночасним підвищенням вмісту ЛПВЩ (про що свідчить кількість фосфоліпідів), нормалізує рівень холестерину та тригліцеридів. Біофлавоноїди гіркокаштану перешкоджають перекисній модифікації ЛПНЩ та підвищенню вмісту високоатерогенних ліпопротеїдів. Поряд з флавоноїдами ненасичені жирні кислоти венотропіну також суттєво впливають на атерогенні фактори: знижують рівень загального холестерину, вміст ЛПНЩ. Необхідно відзначити гіполіпопротеїнемічну дію рослинних волокон, які гальмують всмоктування і перетворення ліпідів. Результати гістологічних досліджень дозволили встановити, що лише при введенні венотропіну стінка наружної вени не порушена, клітинна запальна реакція знижена, а у просвіті вени кров, а не тромб, на відміну від тварин інших дослідних груп. Це підтвердило і електронно - мікроскопічне дослідження.

В цілому, на моделі тромбофлебіту встановлено, що венотропін має значні переваги перед препаратами порівняння аесцином та ескузаном за всіма виучуваними показниками.

Венозні захворювання досить часто супроводжують та ускладнюють патології серцево-судинної системи. Внаслідок цього, було доцільним вивчити вплив флебопротекторного препарату на міокард на тлі класичних патологій серцево-судинної системи – ізадринового міокардиту та гіперхолестеринемії.

Міокардит характеризувався розвитком ексудативних, проліферативних змін та цитолізом кардіоміоцитів. Під час вивчення гістоструктури серцевого м’язу встановлено наявність осередків деструкції: порушення форми м'язевих волокон та їх дегенерація. У патогенезі вказаних змін відмічається активація процесів ПОЛ та виснаження АОС. Розвиток патології маніфестувався порушенням функцій міокарду, про що свідчили достовірні зміни показників ЕКГ. Спостерігали розвиток тахікардії (підвищення ЧСС) і ішемії міокарду (відхилення ST від ізолінії). Встановлено збільшення передсердної (PQ) та шлуночкової провідності (QRS) і зменшення часу збудження шлуночків під час сістоли (QT) та зменшення потенціалу деполяризації шлуночків (R), який забезпечує скорочуваність м'язу, що можна розцінити як розвиток адаптації серцевого м'язу до збільшеного навантаження. Аналіз результатів показав значні переваги венотропіну над препаратами порівняння за всіма виучуваними показниками. Застосування венотропіну достовірно зменшувало процеси цитолізу та проліферації в міокарді. Мало місце вірогідне зменшення концентрації продуктів ПОЛ: ТБК активних речовин, ДК, з одночасним вірогідним підвищенням рівня ВГ. Гістоморфологічні дослідження міокарду підтверджують, що введення венотропіну в значній мірі попереджувало та ослабляло ушкоджуючу дію ізадрину на міокард та інтенсифікувало репаративні процеси. Зберігалась поперечна покресленість міофібрил кардіоміоцитів, спостерігали лише незначні осередки деструкції. Клітинний склад був представлений в основному молодими фібробластами, які вбудовувались в місцях фрагментації кардіоміоцитів. Захисний вплив аесцину та ескузану на міокард, був значно менш виразним, ніж венотропіну. Мали місце осередки ушкодження тканини міокарду, деяка частина ядер кардіоміоцитів була лізована, поперечна покресленість міофібрил значно знижена. Таким чином, гістоморфологічні дослідження дозволили встановити кардіопротекторну дію венотропіну, на відміну від препаратів порівняння аесцину та ескузану, які останню практично не виявили. Під час аналізу отриманих даних, було з’ясовано, що кардіопротекторна дія не притаманна есцину, який є основною діючою речовиною виучуваних референс - препаратів. Кардіопротекторну дію венотропіну обумовлюють БАР нативного порошку плодів гіркокаштану. Це, у першу чергу, флавоноїди: кемпферол, юглан, астрагалін, кверцетин, авікулярин, кверцитрин, ізокверцитрин, полістахозид;дубильніречовини: катехінові таніни; а також кумарини, оксикоричні кислоти, пектини та ін. (Куцик Р.В., Зузук Б.М., 2002)

Антиатерогенна дія венотропіну вивчалась на моделі гіперхолестеринемії. Виявлено вірогідний позитивний вплив венотропіну на стан АОС, порушеної надлишковим надходженням холестерину, відновлення ліпідного і ліпопротеїдного обмінів на відміну від препаратів порівняння аесцину та ескузану. Останнє ще раз підкреслює, що есцин як діючий монокомпонент препаратів порівняння не забезпечує їх антиоксидантної і відповідно гіполіпідемічної дії. В той же час комплексний склад венотропіну забезпечує його різнонаправлену фармакологічну активність та виражену ефективність на моделях досліджених патологій.

Підсумовуючи результати описаних досліджень, (табл. 5) можна зробити висновок, що венотропін є високоефективним флебопротекторним препаратом. Фармакологічна дія венотропіну обумовлена взаємодоповнюючими ефектами його компонентів: завдяки комплексу БАР нативний порошок плодів гіркокаштану проявляє виражений антиоксидантний, мембраностабілізувальний ефект, зменшує судинно-тканинну проникність. За рахунок цього венотропін має високу активність при венозному стазі, тромбофлебіті, запаленнях та набряках різного генезу, проявляє венотонізувальний та антикоагулянтний ефекти. Пшеничні висівки відповідні за прояви високої сорбційної здатності та антиатерогенної дії венотропіну. Як видно з таблиці 5 незаперечною перевагою венотропіну є здатність впливати на всі ланки патогенезу венозних захворювань, на відміну від препаратів порівняння аесцину та ескузану. Виражена мембранопротекторна, антиоксидантна, венотонізувальна дії, наявність сорбційної (дезінтоксикаційної), антиатерогенної, кардіотонічної, гепатопротекторної активності роблять новий венотонічний засіб венотропін перспективним для впровадження у промислове виробництво та для широкого медичного застосування.

Таблиця 5

Фармакологічна активність венотропіну, його компонентів та препаратів порівняння

аесцину та ескузану.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Фармакологічний ефект | Венотропін | Порошок гірко-каштану | Пшенич-ні висівки | Аесцин | Ескузан |
| Мембраностабілізувальна активність за Ягером | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| Сорбційна здатність |  3 | 2 | 3 | 1 | 1 |
| Зменшення судинно-тканинної проникності | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| Вплив на венозний застій у хвості щурів | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| Антиекссудативна активність (карагеніновий, зімозановий, декстрановий набряк)  | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
|  CCl 4 гепатит : антицитолітична та антиоксидантна дія  | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
|  антиатерогенна та гепатопротекторна дія | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 |
| Тромбофлебіт: зменшення розміру тромбу та S крововиливу | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 |
|  нормалізація зсідання крові | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
|  антицитолітична та антиоксидантна дія  | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 |
|  антиатерогенна дія | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 |
|  відновлення клітинних та субклітинних структур | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Кардіопротекторна дія | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Антиатерогенна дія (гіперхолестеринемії) | 3 | 2 | 3 | 0 | 0 |
|  |
| **Загальна сума балів** | **42** | **37** | **25** | **18** | **18** |

Примітка:

фармакологічна активність у балах : 0 - відсутність дії ; 1 - малоефективна дія;

 2 - ефективна дія; 3 - високоефективна дія

Дослідження токсичних властивостей показало, що препарат за класифікацією токсичності речовин Сидорова К.К. (1973) належить до групи „відносно нешкідливих” (ЛД50 >15000 мг/кг, щури, внутрішньошлункове введення) а препарат порівняння ескузан до класу більш токсичних „практично нетоксичних” речовин (ЛД50 = 9378 (9058 ÷ 9698) мг/кг, щури, внутрішньошлункове введення). Не встановлено токсичної дії венотропіну на органи та системи тварин при вивченні хронічної та всіх видів специфічної (алергізувальна дія, імунотоксичність, ембріотоксичність, гонадотоксичність, вплив на ШКТ) токсичності.

**Показання до застосування у медичній практиці**. Завдяки виразній венотонічній, мембранопротекторній, антиоксидантній, протизапальній, сорбцій ній, антиатерогенній дії венотропін може застосуватися в патогенетичній терапії захворювань вен, на всіх стадіях та при всіх формах хронічної венозної недостатності. Рекомендується для розширення асортименту вітчизняних флебопротекторів.

БАД веносан призначена для профілактики венозних захворювань і може застосовуватись у клініці в період ремісій тромбофлебітів, флебітів та на тлі варикозів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення даних про перспективність пошуку нових флебопротекторних засобів з антиоксидантним механізмом дії і запропоновано нове вирішення наукового завдання, що виявляється в експериментальному дослідженні рослинного препарату веноконстрикторної дії венотропіну та БАД веносану, які одержані з нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок.

1. Скринінгові дослідження, проведені на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів за Ягером, дозволили виявити оптимальне співвідношення нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок у препараті венотропін та встановити ефективність БАД веносану. Показано, що венотропін у дозі 1,7 мг/кг за есцином проявляє виражену мембранопротекторну активність, яка у 2-2,5 рази перевершує активність препаратів порівняння аесцину та ескузану у еквівалентній за есцином дозі.

Для БАД веносану також встановлено високу мембранопротекторну активність.

2. Виявлена висока сорбційна здатність венотропіну та БАД веносану проявляється переважно за рахунок введення пшеничних висівок і у 1,5-2 рази перевершує сорбційну здатність референc – препаратів.

3. Встановлено високу венотонічну дію венотропіну, яка перевершує дію аесцину та ескузану, за рахунок підсилення веноконстрикторної дії есцину БАР гіркокаштану звичайного.

4. Показано, що протизапальний ефект венотропіну обумовлений його антиоксидантними властивостями, інгібуючим впливом на синтез медіаторів запалення – гістаміну, лейкотриєнів, кінінів і серотоніну та зниженням судинної проникності.

5. Встановлено переваги венотропіну над препаратами порівняння аесцином та ескузаном, до складу яких входить екстрагований сапонін есцин, за впливом на всі патогенетичні ланки венозних патологій, а саме: за веноконстрикторною, антиоксидантною, мембраностабілізувальною, протизапальною, антиатерогенною активністю, відновленням функції вен, стимуляцією процесів синтезу та внутрішньоклітинної регенерації, що пояснюється оригінальним складом венотропіну: присутністю поряд з веноконстриктором тритерпеновим сапоніном есцином - поліфенолів, амінокислот, полісахаридів, макро- та мікроелементів, які обумовлюють метаболічну дію препарату.

6. Венотропін на модельних патологіях гіперліпопротеїнемії, ізадринового міокардиту, тетрахлорметанового гепатиту, за функціональними, біохімічними, морфологічними показниками перевищує активність референс-препаратів аесцину та ескузану.

7. Встановлена значно менша токсичність венотропіну у порівнянні з ескузаном, що є позитивною відмінністю нового венотонічного препарату венотропіну від існуючих лікарських форм на основі есцину. Венотропін не викликає патологічних змін органів та систем тварин при дослідженні хронічної та всіх видів специфічної (алергізувальна дія, імунотоксичність, ембріотоксичність, гонадотоксичність, вплив на ШКТ) токсичності.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Яковлева Л.В., Цубанова Н.А., Спиридонов С.В., Спиридонов В.Н. Фармакологическая активность новой пищевой добавки – "Каштан" // Физиологически активные вещества.- 1999.- № 2(28).- С.107 – 110. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів).
2. Цубанова Н.А., Яковлєва Л.В. Вивчення гострої та специфічної токсичності гранул венотропіну// Фармацевтический журнал.- № 2.- 2001.- С.93-98.
3. Цубанова Н.А. Дослідження сорбційних властивостей нового венотонізуючого препарату-гранул венотропіну// Вісник фармації.- 2001.- № 3 (27).- С.164.
4. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Вивчення токсичних властивостей венотропіну в гострому та хронічному експерименті //Фізіологічно активні речовини.-2002.- № 2(34).- С.128 – 132.
5. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Протизапальна активність нового препарату венотропіну з контролем показників ПОЛ та АОС// Вісник фармації.- 2003.- №2 (34).- С.73-77.
6. Цубанова Н.А., Горбань Є.М., Яковлєва Л.В. Фармакологічна активність венотропіну на тлі експериментального міокардиту // Клінічна фармація.- 2003.-Т.7.-№ 4.- С.41-45. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів).
7. Цубанова Н.А. Антиоксидантна активність венотропіну в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту// Клінічна фармація.- 2004.-Т.8.-№3.-С.60-63.
8. Спірідонов В.М., Черних В.П., Яковлєва Л.В., Чуешов В.І., Спірідонов С.В., Цубанова Н.А., Беліков В.В., Кобзар Г.І. Деклараційний патент на винахід: Фармацевтична композиція для лікування і профілактики венозних патологій/ UA 63249 А.- Бюл. № 1 від 15.01.2004. 16 с.
9. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Изучение некоторых показателей фармакологической активности гранул венотропина// Сб. “Лекарства-человеку”.- 2001.- Т. XV.- № 1-2.- с.583-589.
10. Цубанова Н.А. Скрининговые фармакологические исследования нового венотонического препарата на основе каштана конского// Сб. “Лекарства-человеку”.- 2001.-Т. XVI.- № 1-2.- С.494-498.
11. Цубанова Н.А. Изучение венотонизирующей активности гранул венотропина// Сб. “Лекарства-человеку”.- 2002.-Т. XVII.- № 1.- С.386-391.
12. Цубанова Н.А., Спірідонов С.В. Вивчення фармакологічної активності венотропіну при експериментальному ізадриновому міокардиті// Сб. “Лекарства-человеку”.- 2003.-Т. XVIIІ.- № 2.- С.162-164. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів).
13. Цубанова Н.А., Яковлєва Л.В. Вплив нового венотонічного препарату венотропіну на деякі гастроентерологічні показники// Сб. матеріалов конференції „Нові вітчизняні розробки лікарських засобів для гастроентерології”.-Харків.-2004.- С.149-156.
14. Цубанова Н.А., Беркало Н.Н. Корекція порушень ліпідного профілю на тлі тромбофлебіту новими препаратами для лікування патологій вен// Кровообіг та гемостаз. Додаток. Перша Укр. конф. „Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування” Київ, 27-28 травня, 2004р. С.220 – 221. (Особистий внесок здобувача: проведення експериментальних досліджень, аналіз та узагальнення результатів).
15. Цубанова Н.А. Експериментальне вивчення нової харчової добавки "Каштан"// Тези доповідей V Національного з′їзду фармацевтів України: „Досягнення сучасної фармації”, 6-9 вересня 1999р., Х.- 1999.- С.622.
16. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Вивчення деяких показників специфічної токсичності гранул венотропіну// Тези доповідей ІІ Національного з′їзду фармакологів України:”Фрамакологія 2001 – крок у майбутнє”, 1-4 жовтня 2001р., м. Дніпропетровськ.-2001.- С.298.
17. Цубанова Н.А. Фармакотерапия венозных заболеваний вентропином при сопутствующих гастроэнтерологических патологиях// Тезисы докладов конференции «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов», 30-31 мая 2002г.-г.Харьков.-2002.-С.109-110.
18. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Протизапальна активність венотропіну на моделі карагенінового набряку// Тези доповідей науково- практичої конференції:” Фармація ХХІ століття” 23-24 жовтня 2002 р. м. Харків.-2002.- С.202-203.
19. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Фармакокоррекция экспериментального тромбофлебита венотропином// Тези доповідей науково- практичної конференції: “Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині” 20 березня, 2003 р., м. Київ.-2003.-С.124-125.
20. Цубанова Н.А.Фармакокорекція дисбалансу системи ПОЛ-АОС венотропіном на тлі тромбофлебіту// Тези доповідей наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю.- Вінницький національний медичний університет.- 2004.- С. 334.
21. Яковлєва Л.В., Цубанова Н.А. Вивчення активності венотропіну на фоні судинних патологій// Тези доповідей ІІІ міжнародної науково-практичної конференції: ”Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія”, 21-23 травня 2003р., м. Харків. -2003.-С.361.

 Цубанова Н.А. „Експериментальне вивчення нового комплексного венотонічного препарату на основі рослинних компонентів – венотропіну „.- Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05.- фармакологія.- Національний фармацевтичний університет, Харків, 2004.

Проведено фармакологічне вивчення БАД веносан та препарату венотропіну, отриманих з нативного порошку плодів гіркокаштану та пшеничних висівок. Встановлено, що венотропін у дозі 1,7 мг/кг за есцином має широкий спектр фармакологічної активності: антиоксидантну, мембрано- та судиностабілізувальну, протизапальну, веноконстрікторну, антикоагулянтну, за якими він перевищує препарати порівняння аесцин та ескузан. БАД веносан проявляє виражену сорбційну, мембраностабілізувальну активності.

При вивченні специфічної фармакологічної активності венотропіну на модельних патологіях тромбофлебіту, тетрахлорметанового гепатиту, ізадринового міокардиту, гіперхолестеринемії, виявлені переваги нового препарату перед аесцином та ескузаном за всіма виучуваними показниками. Венотропин є „відносно нешкідливим”, не чинить токсичної дії на органи та системи тварин при вивченні хронічної та специфічної токсичності.

Венотропін рекомендується як венотонічний засіб для патогенетичного лікування венозних патологій. БАД веносан рекомендується як профілактичний засіб при захворюваннях вен. Венотропін характеризується широким спектром активності і вигідними економічними характеристиками.

*Ключові слова*: експериментальне дослідження, венотонічна дія, речовини рослинного походження, нативний порошок плодів гіркокаштану, пшеничні висівки, венотропін, БАД веносан.

Цубанова Н.А. „Экспериментальное изучение нового комплексного венотонического препарата на основе растительных компонентов – венотропина „.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05.- фармакология.- Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2004.

Проведено фармакологическое изучение БАД веносана и препарата венотропина, полученных из нативного порошка плодов каштана и пшеничных отрубей, предназначенных для профилактики (БАД веносан) и лечения (венотропин) заболеваний вен. Оригинальность венотропина и БАД веносана заключается в использовании нативных веществ: нативного порошка плодов каштана, который помимо стандартизованного количества основного действующего вещества эсцина, содержит кумарины, флавоноиды, аминокислоты, аллантоин, оксикоричные кислоты, дубильные вещества, фосфолипиды, каритиноиды и пшеничных отрубей. Последние содержат растительные волокна, витамины, моно- и дисахариды, органические кислоты и целый спектр минеральных веществ.

На основании скрининговых исследований, проведенных на модели спонтанного гемолиза эритроцитов, установлено, что венотропин максимально эффективен в дозе 1,7 мг/кг по эсцину. Высокой мембраностабилизирующей активностью обладает также и БАД веносан. Выраженное мембранопротекторное действие венотропина и БАД веносана, превышающее данную активность препаратов сравнения аэсцина и эскузана, проявляются за счет введения нативного порошка плодов каштана. Проявлению сорбционной активности выше чем у интактного контроля, аэсцина и эскузана, венотропин и БАД веносан обязаны введению в свой состав пшеничных отрубей. По венотонизирующей и антиэкссудативной активности венотропин также превышает препараты сравнения аэсцин и эскузан.

Изучена эффективность венотропина, его компонентов и препаратов сравнения на модели експериментального тромбофлебита у кролей. Установлено, в группе контрольной патологии резко увеличивается содержание фибриногена, уменьшается протромбиновое время и фиксируется лейкоцитоз. Венотропин нормализует эти показатели до уровня интактного контроля в отличие от препаратов сравнения. Учитывая определяющую роль в развитиисосудистых патологий атеросклеротического повреждения, обусловленных окислительно-модификационной перестройкой липопротеинов, изучали некоторые показатели липидного обмена. У животных группы контрольной патологии, на фоне тромбоза, уменьшается количество фосфолипидов, возрастает содержание ЛПНП и холестерина. Венотропин нормализует эти показатели до уровня интактного контроля в отличии от препаратов сравнения. Экспериментальный тромбофлебитсопровождается активацией процессов ПОЛ. Венотропин проявляет выраженный антиоксидантный эффект достоверно уменьшая количество продуктов ПОЛ и восстанавливает активность антиоксидантной системы. Антиоксидантный эффект венотропина связан с наличием биофлавоноидов, которые уменьшают количество свободных радикалов и продуктов ПОЛ, стимулируют синтез нуклеиновых кислот и белков, восстанавливают тиоловые группы ферментов.

 Таким образом, венотропин на модели експериментального тромбофлебита, восстанавливает клинические и биохимические показатели до уровня интактного контроля, проявляет выраженную антиоксидантную, антиатерогенную, фибринолитическую и противовоспалительную активность в отличие от препаратов сравнения аэсцина и эскузана.

При изучении фармакологической активности венотропина на модельных патологиях тетрахлорметанового гепатита, изадринового миокардита, гиперхолестеринемии, также установлены преимущества нового препарата перед аэсцином и эскузаном по всем изучаемым показателям.

Венотропин является „относительно безопасным” препаратом, не проявляет токсического действия на органы и системы животных при изучении хронической и всех видах специфической (аллергизирующее действие, иммунотоксичность, эмбриотоксичность, гонадотоксичность, влияние на ЖКТ) токсичности.

Анализируя полученные данные, можно сделать выводы, что оригинальный состав венотропина, включающий нативный порошок плодов каштана и пшеничные отруби, дает препарату значительные преимущества перед аналогичными препаратами, созданными на основе каштана конского и содержащие экстрагированный эсцин. Введение нативного порошка плодов каштана и пшеничных отрубей в состав гранул венотропина достоверно повышает фармакологическую активность препарата по сравнению с препаратами сравнения эскузаном и аэсцином.

Венотропин рекомендуется как венотонический препарат для патогенетического лечения венозных патологий. БАД веносан рекомендуется как профилактическое средство при заболеваниях вен.

*Ключевые слова*: экспериментальное исследование, венотоническое действие, вещества растительного происхождения, нативный порошок плодов каштана, пшеничные отруби, венотропин, БАД веносан.

Tsubanova N.A. „ The Experimental study new complex venotonic preparation on base phytogenic substanse – venotropinum „.- Manuscript.

Thesis for scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences in speciality 14.03.05.- pharmacology.- National University of Pharmasy, Kharkiv, 2004.

The study of BAА venosanum and preparation venotropinum obtained from a native powder of fetuses of a chestnut and wheaten bran was carried out. Venotropinum in dosage 1,7 mg/kg of escinum was proved to have a wide range of pharmacological activity, namely antioxidant, membrane- and vasostabilizing, antiinflammatory, venotonical, anticoagulation, exceeding that of the preparation of comprasion – aescinum and escuzanum. BAА venosanum has significant sorbtcioning, membranestabilizing activity.

The study specific pharmacological activity venotropinum on models of pathological tromboflebit, tetrachloromethane hepatit, izadrinum miocardit, hypercholesterinemia, fixed advantages new preparation venotropinum as preparation of the comparison aescinum and escuzanum in all indications. Venotropinum is «relatively innocouous», carried out gave the possibility to set the absence of the obvious toxic influence on the functions of life important organs and systems of animals on the studies of toxic properties of venotropin in specific toxic and chronic experiment.

Venotropinum is recommended asvenotonic preparation for pathogenetic treatment of venous affection. BAА venosanum is recommended asprophylacticremedy of venous affection. Venotropinum is characterized by the wide range of pharmacological activity and beneficial economic characteristics.

*Key words*: experimental study, venotinical actuvity, phytogenic substanse, native powder of fetuses of a chestnut, wheaten bran, venotropinum, BAА venosanum.

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