

ДОСЛІДЖЕННЯ АНГІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КАПСУЛ “ФІТОВЕНОЛ” НА МОДЕЛІ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ D. ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Л.В.Яковлева, Ю.О.Томашевська*, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет
Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова*

Ключові слова: гіпервітаміноз; щури; фітотерапія; ангіопротекторна дія

Проведено морфологічне вивчення стану аорти, коронарних (вінцевих) артерій та інтрамуральних артерій серця, оболонки серця, нирок дослідних щурів на експериментальній моделі гіпервітамінозу D у порівнянні з таблетками “Ескувіт”. На підставі отриманих даних можна зробити висновки про те, що введення щурал високих доз вітаміну D призводить до обвапнення середньої оболонки аорти, появи дегенеративних змін у інтимі коронарних судин, відкладення вапна у медіа та схожих змін у інтрамуральних артеріях серця. В ендокарді та міокарді у різній кількості відкладаються вапняні метастази, у прямих каналцях нирок виникають ознаки нефрокальцинозу. Капсули “Фітовенол” у дозі 150 мг/кг при профілактично-лікувальному застосуванні протягом 30 діб на даній моделі патології виявляють виражену ангіопротекторну активність та мають переваги перед таблетками “Ескувіт”.

Враховуючи етіопатогенетичні дані захворювань вен, засоби для лікування венозних патологій повинні мати такі властивості: зменшувати проникність капілярів; збільшувати фібринолітичну активність крові та стінок судин; зменшувати адгезію та реактивність лейкоцитів; знижувати активність ряду гідролітичних ферментів; зменшувати агрегацію еритроцитів; поліпшувати мікроциркуляцію; підвищувати моторику і контрактильність венозної стінки; виявляти антиоксидантну, протизапальну, протинабрякову, протисклеротичну, видільну, гепато- та ангіопротекторну активність. З огляду на вищевикладене перспективним є створення нового фітовенолітичного засобу, який би комплексно впливав на різні ланки патогенезу хронічної венозної недостатності (ХВН). Увагу науковців в останні роки все більше привер-

тають препарати для лікування венозних патологій на основі рослинної сировини [1, 2, 7, 8, 9].

В ЦНДЛ НФаУ проводиться вивчення нових комбінованих засобів для профілактики та лікування судинної патології на основі плодів гіркокаштану звичайного. Вченими ТОВ “Лабораторія “Ірис”, м. Харків під керівництвом директора, докт. біол. наук І.В.Трутаєва було розроблено склад нового фітопрепарату для системного лікування хронічних запальних захворювань вен — капсули “Фітовенол”, який має забезпечити багатоспрямований позитивний вплив на патологічні стани — захворювання з вираженою судинною недостатністю і порушеннями в системі гемостазу. Препарат “Фітовенол” є подрібненою сумішшю лікарських рослин наступного складу: плодів каштану звичайного — 0,09 г; листя гаммелісу віргінського — 0,075 г; зер-

на вівса посівного — 0,03 г; плодів софори японської — 0,03 г; трави золотушника звичайного — 0,03 г; трави гадючника в'язолистого 0,03 г; трави буркуну лікарського — 0,015 г.

Для з'ясування ангіопротекторної дії капсул “Фітовенол” було проведено дослідження морфологічного стану аорти, коронарних (вінцевих) артерій та інтрамуральних артерій серця, оболонки серця, нирок дослідних щурів на експериментальній моделі гіпервітамінозу D у порівнянні з таблетками “Ескувіт”. Гіпервітаміноз D у тварин широко застосовується в експериментальній фармакології при вивченні ангіопротекторної (атерогенної та гіполіпідемічної) активності досліджуваних лікарських препаратів [4, 5, 12].

Матеріали та методи

В експерименті використовували білих нелінійних щурів масою 270-300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію [5]. Гіпервітаміноз D у щурів викликали шляхом внутрішньошлункового введення олійного розчину вітаміну D у дозі 100000 од/кг

Л.В.Яковлева — доктор фармац. наук, професор, завідувачка Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Ю.О.Томашевська — асистент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

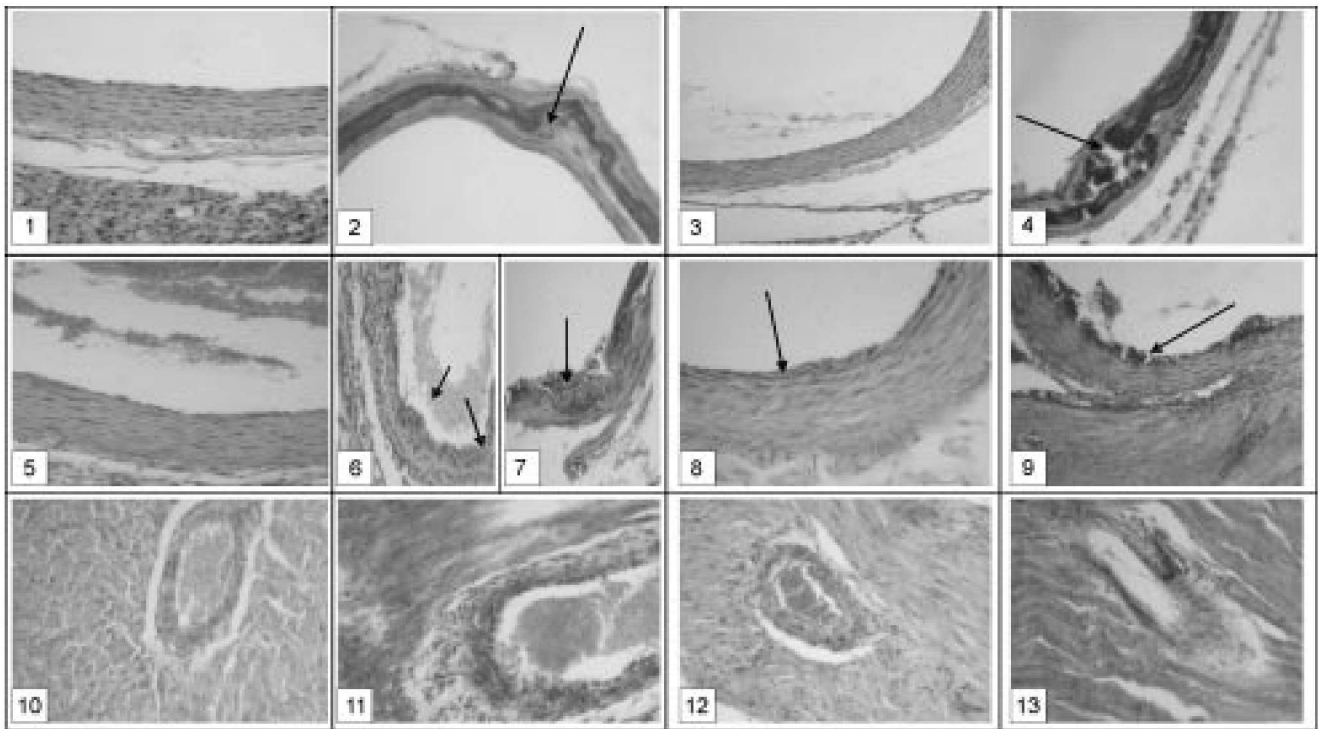


Рис. А. Аорта (1-4), коронарна артерія (5-9), інтрамуральна артерія серця (10-13): інтактного щура (1, 5, 10 — нормальний стан); щура, якому вводили вітамін D (2 — обвапнення середньої оболонки, 6-7 — проліферація ендотелію, відсутність меж з медіа, 11 — адгезія, потовщення стінки, вапно у медіа, збільшення клітин у перивазальній тканині); щура, якому вводили капсули "Фітовенол" (3 — відновлення стінки, 8 — незначне розпушення інтими, 12 — наблизений до норми стан судинної стінки); щура, якому вводили таблетки "Ескувіт" (4 — солі Са в медіа, 9 — деструкція, солі Са у інтими та верхніх шарах медіа, 13 — кальциноз стінки). Гематоксилін-еозин. x200.

маси тіла тварини протягом 1-го тижня експерименту за одну годину до введення досліджених зразків [12]. Тварин розділили на 4 групи: 1 — тварини негативного контролю; 2 — тварини позитивного контролю (контрольна патологія — гіпервітаміноз D), де щурам вводили тільки розчин вітаміну D; тварини третьої групи на тлі введення токсину внутрішньошлунково отримували капсули "Фітовенол" дозою 150 мг/кг, яка була отримана як умовно-терапевтична в попередніх скринінгових дослідженнях; тварини 4-ї групи отримували препарат порівняння таблетки "Ескувіт" у дозі 50 мг/кг — доза перерахована з дози людини на дозу для щурів з використанням коефіцієнту стійкості за методом Риболвлева Ю.Р. [11]. Досліджувані препарати вводили щоденно протягом 30 діб. Матеріал для дослідження фіксували в 10%-ному розчині формаліну, заливали в целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином [4,

10]. Огляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Micros 400. Мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснено цифровим фотоапаратом Nikon Col Pix 4500. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою програми Nikon View 5.

Результати та їх обговорення

Результати морфологічних досліджень показали, що у тварин групи негативного контролю стінка аорти (у черевному відділі), коронарні артерії, інтрамуральні судини серця і сам серцевий м'яз мали типову структуру (рис. А-1, 1-5, 1-10, 2-1).

У нирках тварин негативного контролю стан фільтраційного та каналцевого апарату (як звивистих каналців, так і прямих) відповідав нормі (рис. Б-7).

Введення щурам групи позитивного контролю вітамін D протягом 7 днів викликало обвапнення середньої оболонки аорти, дуже чітко простежене на 30-й день

експерименту. У більшості щурів вапно відкладалося дифузно рівною стрічкою по всій середній зоні медіа, не зачіпаючи інтиму. Іноді ця стрічка немов би розшаровувалася (рис. А-2). У коронарних артеріях мікроскопічна картина була іншою. Значних змін набувала інтима судин. Вона дегенеративно змінена, розпушена, потовщена, ендотеліальні клітини проліферують. Спостерігали адгезію (прилипання) різних клітинних елементів крові до ендотелію, який разом з налиплими клітинами відшаровувався від прилеглої медіа. Місцями видно проникнення клітинних проліфератів вглиб середньої оболонки. Межа між оболонками зникає. У деяких щурів дегенеративні зміни ендотелію супроводжувалися відкладенням вапна у середній оболонці. Адвентиція та перивазальна тканина більш насичені клітинами (рис. А-6, А-7). Змін, схожих із такими у коронарних артеріях, зазнавали й інтрамуральні артерії серця (рис. А-11).

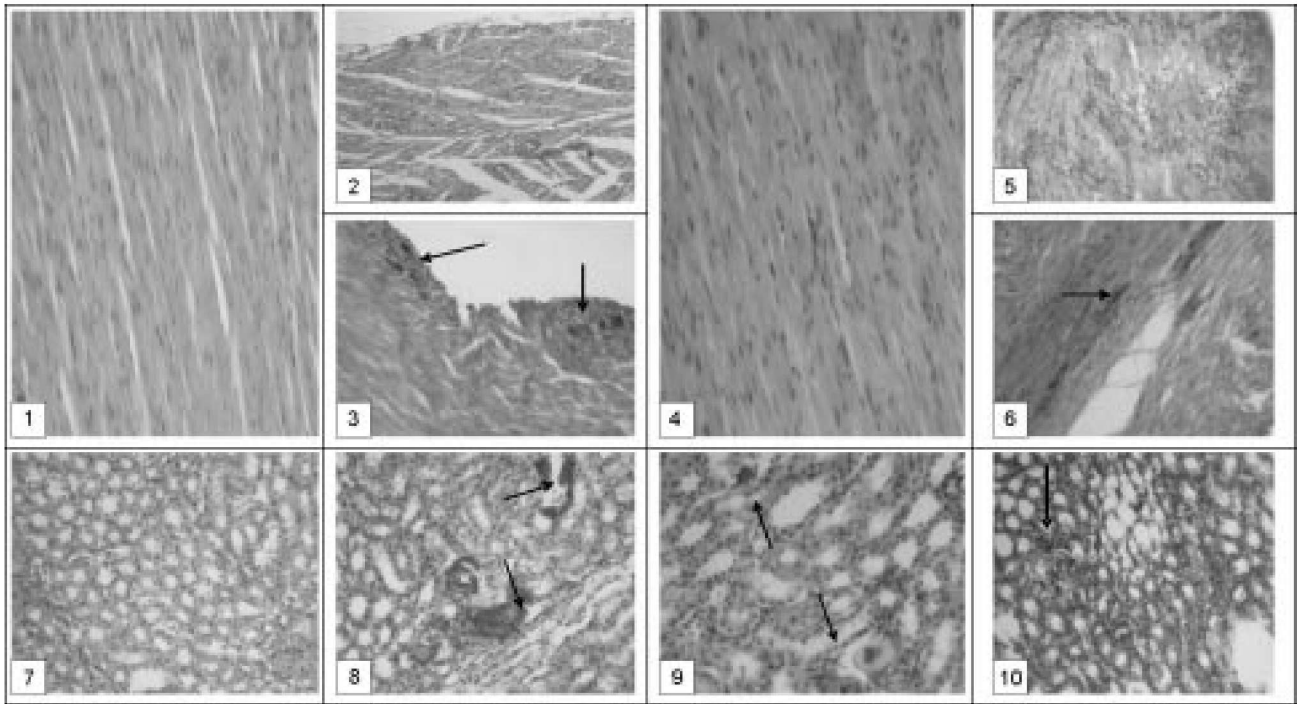


Рис. Б. Міокард та нирка: а — інтактного щура (1 — серцево-м'язові волокна нормального виду, 7 — прямі каналці неушкоджені); щура, якому вводили вітамін D (2 — дифузна клітинна інфільтрація міокарда біля волокон з вапном; 3 — вапнові метастази, клітинна інфільтрація, 8 — аморфні маси вапна у просвіті прямих каналців та у стромі); щура, якому вводили капсули "Фітовенол" (4 — нормальний стан серцево-м'язових волокон, 9 — дрібні вапняні відкладення, ознаки тубулогідрозу відсутні); щура, якому вводили таблетки "Ескувіт" (5 — клітинна реакція; 6 — вапняні метастази, 10 — дрібні вапняні відкладення, ознаки тубулогідрозу відсутні). Гематоксилін-еозин. х200.

В ендокарді та міокарді вогнищево у більшості щурів цієї групи в окремих волокнах та групах волокон видні так звані вапняні метастази. В залежності від ступеня концентрації вапна інтенсивність фарби коливалася від червоно-фіолетової до синьо-фіолетової. Дистальніше таких ділянок, а іноді навіть у них, доволі часто спостерігали дифузні чи вогнищеві клітинні інфільтрати (рис. Б-2, Б-3).

У нирках у окремих прямих каналцях та у стромі також помічали відкладення невеликих аморфних мас вапна. Іноді додавалося злущення епітелію каналців. Вогнищево помічені ознаки тубулогідрозу різної виразності (поширення просвіту) прямих каналців, очевидно, внаслідок порушення прохідності каналців для сечі (перекриття вапном та клітинним детритом) десь на іншій ділянці (рис. Б-8).

Лікувально-профілактичне введення капсул "Фітовенол" значно покращило стан судинної стінки аорти у переважної більшості щурів. Ендотелій інтими не ушкоджений. У медіа вапно або зов-

сім відсутнє у гладком'язових клітинах, або видні його слабкі відкладення в окремих гладком'язових клітинах. Межа між оболонками доволі чітка (рис. А-3).

У коронарних судинах зміни інтими значно менші, майже відсутня проліферація ендотеліальних клітин, адгезія клітин крові. Лише поодинокі гладком'язові клітини медіа містили слабку кількість вапна. Адвентиція та перивазальна тканина практично відповідають таким у щурів негативного контролю (рис. А-8). Стан інтрамуральних артерій серця також наближений до негативного контролю (рис. А-12). Лише в одному випадку у стінці аорти простежено відкладення вапна у коронарних артеріях та зміни інтими на рівні позитивного контролю.

Усі оболонки серця у всіх щурів мали звичайну структуру, ознаки вапняних метастазів та клітинної інфільтрації відсутні (рис. Б-4).

У нирках щурів, яким вводили капсули "Фітовенол", у поодиноких прямих каналцях видно дуже обмежене відкладення солей

Са. Ознаки невиразні (рис. Б-9). У щура з виразними вапнистими відкладеннями у судинах більш виразна також присутність вапна у прямих каналцях нефронів.

Аналогічне за схемою введення таблеток "Ескувіт" на відміну від капсул "Фітовенол" не призводило до покращення стану судинної стінки як аорти і коронарних судин, так і інтрамуральних артерій серця. Патологічні зміни практично співпадали з негативним контролем за ступенем виразності, а у деяких тварин навіть перевищували контрольні дані (рис. А-4, А-9, А-13). В ендокарді та міокарді також відмічали вапняні метастази і клітинну реакцію (рис. Б-5, Б-6).

У нирках виразність вапняних відкладень у прямих каналцях та стромі також практично була на рівні контрольної патології. У деяких щурів картина ускладнювалася клітинною інфільтрацією (рис. Б-10). В той же час ознаки тубулогідрозу зменшувалися.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити вис-

новки про те, що введення шурам високих доз вітаміну D призводить до обвапнення середньої оболонки аорти, появи дегенеративних змін у інтимі коронарних судин та відкладення вапна у медіа

аорті), схожих змін у інтрамуральних артеріях серця. У ендокарді та міокарді у різній кількості відкладаються вапняні метастази, у прямих каналцях нирок виникають ознаки нефрокальцинозу.

Капсули "Фітовенол" у дозі 150 мг/кг при профілактично-лікувальному застосуванні протягом 30 діб на даній моделі патології виявляють виразну ангіопротекторну активність та мають переваги перед таблетками "Ескувіт".

ЛІТЕРАТУРА

1. Большакова И.В., Лозовская Е.Л., Сапенинский И.И. //Биофизика. — 1997. — Т. 42, №2. — С. 480-483.
2. Бунятян Н.Д. Экспериментальное обоснование клинического применения растительных антиоксидантов полифенольной природы: Дис. ... докт. фарм. наук.: 14.03.05. — М., 1999. — С. 270.
3. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. — М., 1982. — С. 304.
4. Гапон Л.П. //Врачебное дело. — 1992. — №2. — С. 6-11.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К., 2001. — С. 139-152.
6. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — С.Пб., 2000. — С. 390-398.
7. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині: Навч. посіб. — К.: Медицина, 2007. — 544 с.
8. Ковальов В.М., Павлій О.І., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії рослин / За ред. проф. В.М.Ковальова. — Х.: Прапор, 2000. — 704 с.
9. Лікарські рослини: Енциклопед. довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. — К., 1991. — 543 с.
10. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. — М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. — 424 с.
11. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. //Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
12. Саркисов Д.С., Ремизов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте / Под ред. проф. А.А.Вишневого. — М., 1960. — 793 с.

Адреса для листування: 01002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.04.2011 р.