

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИАТЕРОГЕННОЇ ТА АНГІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КАПСУЛ “ВЕНОТОН” НА МОДЕЛІ ГІПЕРВІТАМІНОЗУ D

Ю.О.Томашевська, Л.В.Яковлева*, Л.В.Гладкова*, І.В.Трутаєв**

Вінницький національний медичний університет
Національний фармацевтичний університет*
ХФЗ “Червона зірка”**

Ключові слова: венотон; ескувіт; гіпервітаміноз D; щури; ангіопротектор

Представлені результати вивчення ангіопротекторної (протиатерогенної, гіполіпідемічної) та антиоксидантної дії капсул “Венотон” на експериментальній моделі гіпервітамінозу D у порівнянні з таблетками “Ескувіт”. В умовах гіпервітамінозу D препарат “Венотон” коригував порушені метаболічні процеси та проявляв антитоксичні властивості. Проведений порівняльний аналіз фармакотерапевтичної ефективності капсул “Венотон” та таблеток “Ескувіт” за найбільш інформативними показниками в умовах гіпервітамінозу D, а також оцінка особливостей їх впливу на обмін кальцію, ліпідний обмін та систему ПОЛ — АОС у лабораторних тварин дозволив виявити більш виражену ангіопротекторну (протиатерогенну, гіполіпідемічну) та антиоксидантну дію капсул “Венотон”. Фармакологічна активність капсул “Венотон” забезпечена комплексним складом біологічно активних речовин семи лікарських рослин, у той час як сухий екстракт плодів гіркокаштану звичайного як монокомпонент у складі таблеток “Ескувіт” не може забезпечити такої вираженої та всесторонньої фармакологічної дії.

Хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок є найпоширенішим захворюванням периферичних судин. Поширеність цього захворювання серед працездатної частини населення становить 40-50%, у зв'язку з чим ХВН є дуже важливою медико-соціальною проблемою [1, 14-19].

З успіхом застосовуються вже протягом півтора десятиріч для лікування локальних порушень венозного кровотоку та мікроциркуляції при варикозному розширенні вен препарати гіркокаштану звичайного. На фармацевтичному ринку України представлені такі лікарські засоби для системного застосування, що містять три-терпеновий сапонін есцин: аесцин,

ескузан, анавенол, L-лізину есцинат, ескувіт, есплант та ін. [8, 17].

У ЦНДЛ НФаУ проводиться вивчення нових комбінованих засобів для профілактики та лікування судинної патології на основі плодів гіркокаштану звичайного. Вченими ТОВ “Лабораторії “Ірис” під керівництвом директора д. б. н. І.В.Трутаєва було розроблено склад нового фітопрепарату для системного лікування хронічних запальних захворювань вен — капсул “Венотон”, який має забезпечити направлений позитивний вплив на патологічні стани — захворювання з вираженою судинною недостатністю і порушеннями в системі гемостазу.

Результати попередніх досліджень фармакологічної активно-

сті капсул “Венотон” свідчать, що препарат чинить венопротекторну, капілярпротекторну, протинабрякову та антиексудативну дію, а також захисний вплив на ендотелій капілярів, зменшує їх проникність та відновлює мікроциркуляцію [3, 11].

Лікарські рослини, що входять до складу капсул “Венотон”, широко застосовуються в зборах для лікування серцево-судинних захворювань, у тому числі атеросклерозу, а також володіють виразною антиоксидантною дією [7]. Крім того, дані про статистику захворювань вен свідчать, що пацієнти з ХВН часто страждають на атеросклероз [1].

Гіпервітаміноз D у тварин широко застосовується в експериментальній фармакології при вивченні ангіопротекторної (атерогенної та гіполіпідемічної) активності препаратів [4].

Системний атеросклероз з переважним ураженням вінцевих та мозкових судин є основною причиною смертності та інвалідизації. Згідно з даними літератури

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

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

І.В.Трутаєв — доктор біол. наук, директор з виробництва ХФЗ “Червона Зірка” (м. Харків)

велику роль у виникненні атеросклерозу відіграють насичені жири. Однак дотепер не було приділено уваги тому факту, що в жирах та продуктах тваринного походження, які вміщують жири, міститься і вітамін D, який володіє дуже високою біологічною активністю та атерогенними властивостями. Біохімічні, морфологічні і клінічні прояви атеросклерозу та хронічного гіпервітамінозу D ідентичні, що свідчить про єдність етіології патогенезу обох процесів [2].

Метою даного дослідження стало вивчення ангіопротекторної (протиатерогенної, гіполіпідемічної) та антиоксидантної дії капсул “Венотон” на експериментальній моделі гіпервітамінозу D у порівнянні з таблетками “Ескувіт”.

Матеріали та методи

Об'єктом досліджень послужив препарат “Венотон”, серія 010108, який являє собою подрібнену суміш лікарських рослин наступного складу у розрахунку на одну капсулу: плоди каштану звичайного — 0,09; листя гамамелісу віргінського — 0,075; плоди вівса посівного — 0,03; плоди софори японської — 0,03; трава золотушника звичайного — 0,03; трава гадючника в'язолистого — 0,03; трава буркуну лікарського — 0,015. До складу препарату порівняння таблеток “Ескувіт” входить сухий екстракт плодів гіркокаштану звичайного 0,04 г (у перерахунку на вміст есцину 50%).

В експерименті використовували білих нелінійних щурів масою 270-300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію [4]. Гіпервітаміноз D у щурів викликали шляхом внутрішньощункового введення олійного розчину вітаміну D у дозі 100000 од/кг маси тіла тварини протягом 1-го тижня експерименту за одну годину до введення досліджених зразків [4]. Тварин розділили на 4 групи: 1 — тварини негативного контролю; 2 — тварини позитивного контролю (контрольна патологія — нелікований гіпервітаміноз D); тварини третьої групи на тлі введення токсину внут-

рішньощунково отримували капсули “Венотон” у дозі 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 коефіцієнта стійкості за методом Риболвлева Ю.Р. [8].

Досліджувані препарати вводили щоденно протягом 30 діб.

Ознаками передозування вітаміну D є втрата апетиту і маси тіла. Прояви гіпервітамінозу пов'язані з посиленням усмоктування кальцію і розвитком гіперкальціємії. Залежно від тяжкості розвитку патології та віку знижується або підвищується активність лужної фосфатази. Відбувається кальциноз нирок та судин. Спостерігається кальциноз і інших внутрішніх органів. Встановлена прооксидантна дія надлишку вітаміну D на клітинні мембрани і ліпопротеїди, що у сполученні з uszkodженням епітелію судин може спричинити появу ліпоперекисей та розвиток атеросклерозу [5].

Параметри для оцінки загального стану тварин і впливу досліджуваних препаратів на перебіг патології були обрані з урахуванням патогенезу і клінічних проявів захворювання, а також динаміки лабораторних показників при розвитку гіпервітамінозу D у людини.

Оцінку розвитку патології та лікувальної дії препаратів проводили за клінічним станом тварин та динамікою маси тіла 1 раз на тиждень. Через 24 години після останнього введення препарату тварин декапітували під легким ефірним наркозом, збирали кров, видаляли тимус, наднирники, печінку, серце, нирки, селезінку для визначення масових коефіцієнтів (МК) та готували гомогенат печінки для проведення біохімічних досліджень.

Розвиток проявів гіпервітамінозу D та кальцинозу органів оцінювали за величиною МК органів [4], рівнем кальцію та лужної фосфатази в сироватці крові [7, 8].

Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-реактивних) [4] та дієнових кон'югатів (ДК) у гомогенаті печінки [2]. Визначення рівня відновленого глутатіону (ВГ) у гомогенаті печінки [9] дозволило характеризувати функціональний стан антиоксидантної системи організму тварин. Для вивчення гіполіпідемічної дії досліджуваного препарату виступали наступні показники: вміст загальних ліпідів, загального холестерину, α - та β -ЛП у сироватці крові. Біохімічні дослідження в сироватці крові проводили за допомогою тест-наборів “Lachema”, Чехія [6, 7]. Статистичну обробку результатів проводили параметричним методом з використанням коефіцієнта Ст'юдента [9].

Результати та їх обговорення

В умовах гіпервітамінозу D (позитивний контроль) у тварин спостерігали виражені зміни клінічного стану. Після 1-го тижня введення вітаміну D та протягом всього терміну експерименту щури виглядали млявими та неохайними. На 30-день експерименту маса тіла вірогідно знизилась на 20% відносно вихідних даних, у той час як у щурів негативного контролю зросла на 14% (табл. 1). Аналіз показників МК внутрішніх органів (табл. 2) показав, що передозування вітаміну D викликає вірогідне збільшення маси досліджуваних органів, це вказує на розвиток порушень метаболізму кальцію та розвиток стану гіперкальціємії. За даними біохімічних досліджень (табл. 3) рівень кальцію в сироватці крові групи тварин контрольної патології вірогідно підвищувався в 1,5 рази відносно показників негативного контролю. Відзначається також вірогідне зниження в 1,5 рази ЛФ, що також характерно для явищ гіперкальціємії [5].

Встановлена прооксидантна дія вітаміну D на клітинні мембрани та на рівень ліпопротеїдів, яка проявилась активацією процесів ПОЛ, а саме — вірогідним накопиченням ТБК-активних продук-

Таблиця 1

Динаміка маси тіла щурів при лікувально-профілактичному режимі введення капсул “Венотон” і таблеток “Ескувіт” ($\bar{X} \pm SX$, n=24)

Група, №	Умови досліджу	Маса, г				
		вихідні дані	7-й день	14-й день	21-й день	30-й день
1	Негативний контроль	286,67±4,41	298,33±5,27	310,00±3,42	319,16±3,27	327,50±5,27*/**
2	Позитивний контроль (гіпервітаміноз D)	288,33±4,80	270,00±4,47	256,66±5,42	245,00±6,71	230,83±5,07*
3	Гіпервітаміноз D + “Венотон” 150 мг/кг	290,00±3,65	303,33±4,21	311,16±3,07	313,33±3,35	322,50±4,41**
4	Гіпервітаміноз D + “Ескувіт” 50 мг/кг	285,83±5,83	286,66±7,92	289,16±6,38	304,16±5,27	313,33±4,55*/**

Примітки:

1) * — відхилення статистично значущі щодо даних негативного контролю, $p \leq 0,05$;2) ** — відхилення статистично значущі щодо даних групи позитивного контролю, $p < 0,05$

Таблиця 2

Вплив капсул “Венотон” і таблеток “Ескувіт” на масові коефіцієнти органів в умовах гіпервітамінозу D ($\bar{X} \pm SX$, n=24)

Орган	Негативний контроль	Позитивний контроль	“Венотон”	“Ескувіт”
Печінка	3,15±0,046	4,23±0,093*	3,23±0,049**	3,52±0,061**/**
Права нирка	0,26±0,004	0,40±0,006*	0,28±0,006**	0,29±0,007**
Ліва нирка	0,24±0,011	0,38±0,016*	0,27±0,014**	0,29±0,006**
Серце	0,25±0,004	0,36±0,001*	0,28±0,008**	0,29±0,007**
Селезінка	0,28±0,013	0,45±0,017*	0,32±0,011**	0,35±0,024**
Наднирники	0,02±0,001	0,04±0,002*	0,02±0,001**	0,03±0,001**/**
Тимус	0,11±0,002	0,14±0,009*	0,11±0,005**	0,12±0,002**

Примітки:

1) * — відхилення статистично значуще щодо групи негативного контролю, $p < 0,05$;2) ** — відхилення статистично значуще щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$;3) *** — відхилення статистично значуще щодо групи “Венотон”, $p < 0,05$.

тів в 1,5 рази (рис. 1) та ДК в 3,4 рази (рис. 2) в тканині печінки. Виразність патологічного процесу підтвердилась і включенням

захисних механізмів АОС організму експериментальних тварин, які перешкоджають ініціації вільнорадикального ПОЛ. На це вка-

зувало вірогідне зниження в 1,9 рази ВГ у гомогенаті печінки тварин в порівнянні з негативним контролем (рис. 3). Виснаження

Таблиця 3

Вплив капсул “Венотон” і таблеток “Ескувіт” на біохімічні показники у сироватці крові в умовах гіпервітамінозу D, $\bar{X} \pm SX$, n=24

Показники	Умови досліджу			
	негативний контроль	позитивний контроль	“Венотон”	“Ескувіт”
Загальні ліпіди, ммоль/г.л	1,82±0,11	3,27±0,15*	2,35±0,12**/**	2,94±0,18**/**
β-ЛП, ммоль/л	0,44±0,04	0,76±0,02*	0,51±0,02**	0,57±0,03**
α-ЛП, ммоль/л	1,08±0,07	1,79±0,07*	1,48±0,09**/**	1,59±0,08*
Холестерин, ммоль/л	1,52±0,12	3,04±0,09*	1,34±0,08**	1,80±0,10**/**
Рівень кальцію, ммоль/л	2,29±0,14	3,39±0,08*	2,14±0,07**	2,70±0,10**/**
ЛФ, мк/мольсек.л	1,42±0,06	0,95±0,03*	1,40±0,03**	1,23±0,03**/**

Примітки:

1) * — відхилення статистично значуще щодо групи негативного контролю, $p < 0,05$;2) ** — відхилення статистично значуще щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$;3) *** — відхилення статистично значуще щодо групи “Венотон”, $p < 0,05$.

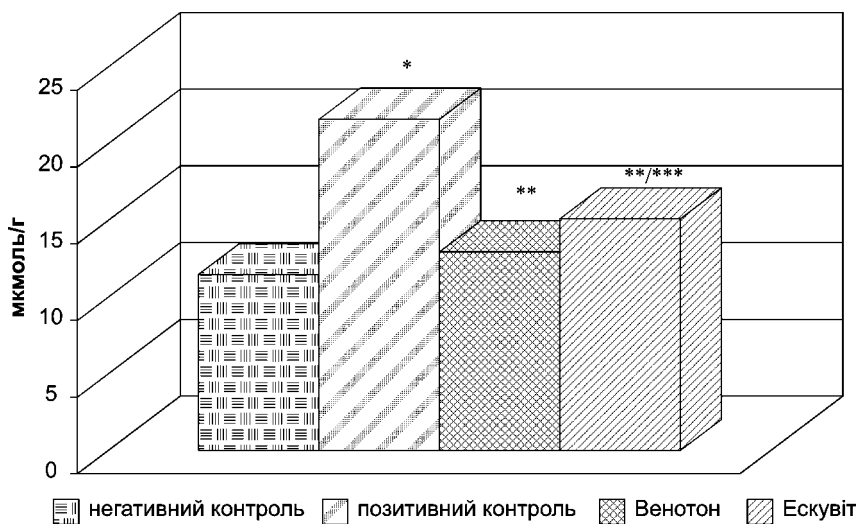


Рис. 1. Рівень дієвих кон'югатів

Примітки (тут та в рис. 2, 3):

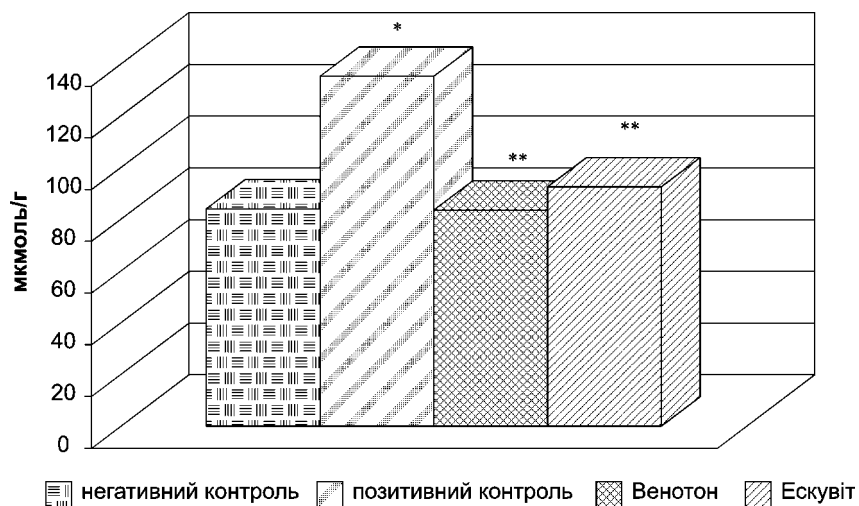
* — відхилення статистично значуще щодо групи негативного контролю, $p < 0,05$;** — відхилення статистично значуще щодо групи позитивного контролю, $p < 0,05$;*** — відхилення статистично значуще щодо групи "Венотон", $p < 0,05$ 

Рис. 2. Рівень ТБК-активних речовин

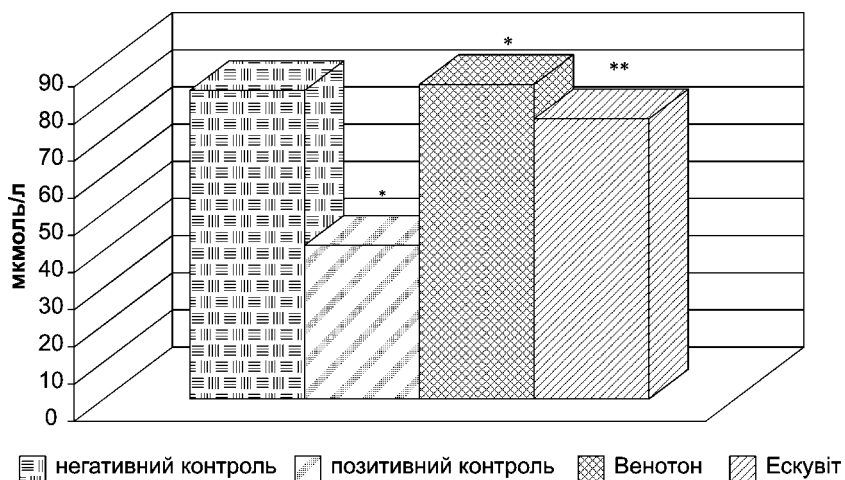


Рис. 3. Рівень відновленого глутатіону

системи фізіологічного антиоксидантного захисту сприяло компенсаторному зростанню фракції α -ЛП в 1,6 рази. Вірогідно збільшується в 1,6 рази вміст загальних ліпідів, у 2 рази — загального холестерину та в 1,7 рази — атерогенних β -ЛП.

Таким чином, вищевикладене підтверджує розвиток патології, яка характерна для отруєння вітаміном D [5]. На тлі стану гіперкальціємії спостерігали виражену гіперліпідемію та активацію процесів перекисного окиснення ліпідів з дисбалансом антиоксидантної системи.

Під впливом капсул "Венотон" у дозі 150 мг/кг при застосуванні протягом 30 днів на тлі розвинутого гіпервітамінозу D у щурів відновлюються всі досліджені показники. Тварини, що отримували капсули "Венотон", по зовнішньому вигляду, поведінці та масі тіла (табл. 1) не відрізнялись від тварин негативного контролю. Масові коефіцієнти (табл. 2) внутрішніх органів дослідних тварин майже дорівнювали показникам у тварин групи негативного контролю.

Не менш виражено проявляється вплив капсул "Венотон" на систему ПОЛ-АОС. Нормалізується рівень продуктів ПОЛ: ТБК-активних речовин та ДК, збільшується активність ендогенної антиоксидантної системи, про що свідчить підвищення рівня ВГ у гомогенаті печінки (рис. 3). Під дією препарату "Венотон" нормалізувалась концентрація кальцію та активність ЛФ в сироватці крові (табл. 3).

Визначена виражена гіполіпідемічна дія капсул "Венотон". Препарат вірогідно зменшує вміст загальних ліпідів в 1,4 рази, загального холестерину — в 2,3 рази, α -ЛП — в 1,5 та атерогенних β -ЛП — у 2,3 рази. Знижується вміст атерогенних β -ЛП та збільшується вміст протиатерогенних α -ЛП у порівнянні з показниками негативного контролю (табл. 3). Мішенню для атерогенних β -ЛП є судинна стінка. Тому згідно з одержаними результатами досліджений препарат захищає стінку

судин від розвитку атероматозного процесу, тобто є ангіопротектором.

Препарат порівняння таблеток "Ескувіт" справляли менш виражений вплив на прояви гіпервітамінозу D, про що свідчить вірогідно підвищений рівень кальцію (табл. 3), загальних ліпідів, холестерину (табл. 3) та ДК (рис. 1), а також МК печінки та наднирників (табл. 2) відносно показників групи тварин, що одержували капсули "Венотон".

Ангіопротекторна дія капсул "Венотон" була підтверджена гістоморфологічним дослідженням. Капсули "Венотон" практично усувають морфологічні прояви каль-

цинозу судин, серця, зменшують їх у нирках у переважній більшості шурів. За потужністю позитивного впливу на морфологічний стан вивчених органів капсули "Венотон" значно перевищують препарат порівняння таблетки "Ескувіт" [12].

ВИСНОВКИ

1. В умовах гіпервітамінозу D препарат "Венотон" коригував порушені метаболічні процеси та проявляв антитоксичні властивості.

2. Проведений порівняльний аналіз фармакотерапевтичної ефективності капсул "Венотон" і таблеток "Ескувіт" за найбільш інформативними показниками в умо-

вах гіпервітамінозу D, а також оцінка особливостей їх впливу на обмін кальцію, ліпідний обмін та систему ПОЛ — АОС у лабораторних тварин дозволили виявити більш виражену ангіопротекторну (протиатерогенну, гіполіпідемічну) та антиоксидантну дію капсул "Венотон".

3. Фармакологічна активність капсул "Венотон" перевищує дані ефекти таблеток "Ескувіт" завдяки комплексному складу біологічно активних речовин, у той час як сухий екстракт плодів гіркокаштану як монокомпонент у складі таблеток "Ескувіт" не забезпечує такої вираженої всебічної дії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альбицкий А.В., Каралкин В.А., Кузнецов А.Н. //Флебол. — 2004. — №10. — С. 63-68.
2. Гапон Л.П. //Врачебное дело. — 1992. — №2. — С. 6-11.
3. Гладкова Л.В., Трутаев І.В., Сілаєв А.О., Томашевська Ю.О. //Матер. VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спец. "Клінічна фармація в Україні", 2008. — С. 102.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. — К., 2001. — С. 139-152.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. — С.Пб., 2000. — С. 390-398.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2-х т. — Мн: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
7. Кобзар А.Я. Фармакогнозия в медицине: Навч. посіб. — К.: Медицина, 2007. — 544 с.
8. Куцук Р.В., Зузук Б.М., Дьячок В.В. //Провизор. — 2002. — №4. — С. 28-33.
9. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000.— С. 349-354.
10. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. //Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.
11. Яковлева Л.В., Гладкова Л.В., Литвиненко Г.Л. та ін. //Тези доп. Всеукр. конгр. "Сьогоднішня та майбутня фармація", 16-19 квітня 2008 р. — Х., 2008. — С. 445.
12. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Гладкова Л.В. та ін. //Тези доп. Всеукр. конгр. "Сьогоднішня та майбутня фармація", 16-19 квітня 2008 р. — Х., 2008. — С. 445.
13. Beutler E.D., Duron Q., Kelly B.M. //J. Laboratories Clin. Med. — 1963. — Vol. 61, №5. — P. 882.
14. Brunner F., Hoffmann C., Schuller-Petrovic S. //Br. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — Mar; 51 (3). — P. 219-224.
15. Carpentier P.H., Cornu-Thenard A., Uhl J.F. et al. //J. Vasc. Surg. — 2003. — Vol. 37v. — P. 827-833.
16. Flemming K., Cullum N. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
17. Frick R.W. //Angiol. — 2000. — Mar; 51 (3). — P. 197-205.
18. Kahn S.R., Ginsberg J.S. //Arch. Intern. Med. — 2004. — Jan 12; 164 (1). — P. 17-26.
19. Robert T. Eberhardt and Joseph D. Raffetto //Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 2398-2409.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 714-27-15. Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.