

## ВПЛИВ ГЕЛЮ «ЖИВІТАН»® НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ В УМОВАХ ГОСТРОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ ВЕНИ ВУХА У КРОЛІВ

**О.В. Ткачова**

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### **Вступ**

Хронічна венозна недостатність (ХВН) нижніх кінцівок є найбільш розповсюдженим захворюванням периферичних судин. Кількість хворих з даною патологією збільшується у всьому світі, незважаючи на різноманітність методів лікування. Різні прояви венозної недостатності виявляються у 50-70% населення, проте лише 8% хворих своєчасно отримують лікування [1]. Така ситуація призводить до того, що ХВН приймає характер важливої медичної проблеми, оскільки наслідками несвоечасної медичної допомоги стають ускладнення венозних захворювань - трофічні виразки та тромбоемболія легеневої артерії, що потребують тривалого і досить витратного лікування [2].

Лікування ХВН повинно бути комплексним, спрямованим на всі патогенетичні ланки завдяки поєднанню консервативних методів (компресійної терапії, фізіотерапії, фармакотерапії) та хірургічного лікування [2]. Консервативне лікування ХВН відіграє вирішальну роль, оскільки хірургічне втручання, яке застосовують у 10% хворих не дає гарантії від повторного рецидиву захворювання. У комплексному лікуванні ХВН важливу роль відводять венотропним препаратам, що знижують венозний тиск у варикозно-розширених венах, чинять капіляррозміцнюючу дію та покращують кровообіг уражених тканин [4].

Сучасні комбіновані венопротекторні засоби повинні не лише нормалізувати структуру та функції венозної стінки, а й стимулювати лімфатичний дренаж, покращувати реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, пригнічувати запальні процеси в м'яких тканинах кінцівок, покращувати трофіку та стимулювати репарацію тканин. Поєднання різних видів фармакологічної дії можливо лише при створенні комбінованих препаратів.

Враховуючи сучасні тенденції розвитку фармакотерапії ХВН, співробітниками ЦНДЛ НФаУ сумісно з науковцями ВАТ «ХФЗ «Червона зірка» був створений новий комбінований препарат – гель «Живітан»®. До складу гелю «Живітан»® входить екстракт насіння каштана кінського і екстракт коріння живокосту лікарського. Комбінація двох екстрактів дозволить розширити фармакодинаміку препарату та показання до застосування: як для місцевого лікування ХВН, так і для профілактики та лікування трофічних виразок.

**Мета** даної роботи – вивчення впливу гелю «Живітан»® на біохімічні показники крові на моделі гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів.

### **Матеріали та методи дослідження**

Експеримент проводили на безпородних кролях самцях з масою тіла 2,0–2,5 кг. Для відтворення тромбофлебіту кролям на крайову вену вуха, після попередньої депіляції та дезінфекції накладали лігатуру, вище якої у порожнину вени вводили 0,2 мл розчину Люголя. Лігатуру знімали через 2 години [3]. Модель дозволила отримати порушення кровотоку внаслідок стазу і запалення венозної стінки, що характерно для більшості тромботичних станів у людини.

В експерименті використовували 30 кролів, розділених на 6 груп по 5 тварин у групі: 1 – інтактний контроль; 2 – позитивний контроль – неліковані тварини з відтвореною патологією; 3 – тварини, які на тлі тромбофлебіту отримували лікування гелем «Живітан»®; 4–6 групи – тварини, які на тлі тромбофлебіту отримували лікування референс препаратами. Як препарати порівняння використовували м'які лікарські засоби компанії «Др. Тайсс Натурварен ГмБХ» (Німеччина): 1) «Венен Тайсс гель», що містить у своєму складі екстракти насіння кінського каштана 3% і суцвіть календули 0,4%; 2) «Гель живокосту Др. Тайсс», що містить екстракт коріння живокосту лікарського 5%; 3) «Мазь живокосту Др. Тайсс», що містить настоянку коріння живокосту 10% і вітамін Е 1%.

Досліджуваний препарат та препарати порівняння наносили тонким шаром на уражену ділянку вуха кролів двічі на день (зранку та ввечері) в умовнотерапевтичній дозі 930 мг/кг, що була встановлена у попередніх дослідженнях [5]. Виведення тварин з експерименту проводили на 10-у добу після розвитку тромбофлебіту шляхом повітряної емболії. Параметри для оцінки загального стану тварин і впливу препаратів на перебіг патології були обрані з урахуванням патогенезу і клінічних проявів тромбофлебіту.

Оцінку клінічних показників та фармакологічної дії препаратів проводили на основі вимірювання динаміки довжини тромбу. З метою підтвердження системного розвитку патологічного процесу на 7-у та 10-у добу у сироватці крові за допомогою набору реактивів «BIOLA-TEST» досліджували біохімічні показники: аспартатамінотрансферазу (АсАТ), загальний білок, сечовину, загальні ліпіди.

Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням гідних етичних принципів (Страсбург, 1986). Отримані результати обробляли за програмою Statistica 6.0 на основі дисперсійного аналізу для даних з повторними вимірюваннями з використанням критеріїв Крускала-Уоліса, Ньюмена-Кейлса при рівні вірогідності  $p < 0,05$ .

#### Отримані результати та їх обговорення

Відтворення патології у тварин супроводжувалось розвитком тромбозу крайової вени вуха. Довжина тромбу на початку спостережень була близько 49 мм у тварин всіх дослідних груп, що свідчить про гемодинамічні порушення у тварин (табл. 1).

Під впливом гелю «Живітан»<sup>®</sup> підвищився темп лізису тромба – величина затромбованої ділянки починаючи з 6-го дня лікування була достовірно меншою за показники групи ПК. При порівнянні з референс-препаратами тромболітична дія гелю «Живітан»<sup>®</sup> була на рівні препарату «Мазь живокосту Др. Тайсс», а за швидкістю дії мала перевагу перед препаратами «Вenen Тайсс гель» і «Гель живокосту Др. Тайсс».

Таблиця 1

#### Вплив гелю «Живітан»<sup>®</sup> та препаратів порівняння на довжину тромбу в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, $M \pm m$

Довжина тромбу, мм	Позитивний контроль	Гель «Живітан» <sup>®</sup>	«Вenen Тайсс гель»	«Гель Живокосту Др. Тайсс»	«Мазь живокосту Др. Тайсс»
24 години	48,6±1,6	48,8±1,9	48,2±1,5	48,6±1,4	49,2±1,7
4 день	40,8±2,1	34,8±3,6	39,2±1,7	37,8±0,6	28,6±3,3*
6 день	35,8±2,3	27,2±2,9*	34,6±0,8	31,2±0,7	22,6±3,2*
8 день	28,4±2,5	18,8±2,6*	20,2±1,4*	21,6±2,2*	18,0±2,1*
10 день	22,2±2,6	13,8±1,5*	15,6±1,4*	14,0±1,8*	13,6±0,5*

Примітка: \* – відмінності достовірні щодо позитивного контролю,  $p < 0,05$ .

Розвиток тромбофлебіту призвів до системного запалення і виразної інтоксикації, на що зреагувала печінка. У тварин відбулося

підвищення рівня внутрішньоклітинного ферменту АсАТ внаслідок мембранодеструктивних процесів в печінці. Розвиток тромбофлебіту також призвів до певних змін у системі обміну речовин тварин: вірогідно знизився рівень загального білка, підвищився рівень сечовини та загальних ліпідів у сироватці крові (табл. 2).

Таблиця 2

#### Вплив препаратів на біохімічні показники в умовах гострого тромбофлебіту вени вуха у кролів, $M \pm m$

Показник	Дні дослід- луду	Групи тварин					
		Інтакт- ний контроль	Пози- тивний контроль	«Живі- тан» <sup>®</sup>	«Вenen Тайсс гель»	«Гель живокосту Др. Тайсс»	«Мазь живокосту Др. Тайсс»
АсАТ, ммоль/ч*л	0	0,25± 0,02	0,23± 0,01	0,25± 0,02	0,26± 0,02	0,25± 0,02	0,25± 0,02
	3	0,24± 0,03	0,27± 0,01	0,19± 0,02**, ***	0,31± 0,03*	0,26± 0,06	0,29± 0,01*
	7	0,24± 0,03	0,31± 0,02*	0,19± 0,03**, ***	0,31± 0,02*	0,25± 0,03	0,29± 0,02*
Загальний білок, г/л	0	75,89± 3,61	75,97± 0,13	77,92± 2,31	74,97± 1,16	73,03± 2,54	76,35± 2,93
	3	75,79± 2,24	69,94± 0,35*	72,15± 0,54**	70,94± 2,52	69,78± 1,23*	70,85± 1,93*
	7	76,30± 3,67	71,10± 1,56*	81,13± 1,29**, ****	75,34± 2,17	71,28± 1,16*	73,72± 2,80
Сечовина, моль/л	0	3,90± 0,41	3,85± 0,26	3,68± 0,48	4,05± 0,39	3,36± 0,18	3,56± 0,55
	3	3,69± 0,34	6,92± 0,66*	6,34± 0,74*	6,65± 0,67*	6,63± 0,49*	5,78± 0,70*
	7	3,67± 0,37	6,23± 0,49*	4,73± 0,35**	5,11± 0,49*	4,96± 0,20**	5,23± 0,42*
Загальні ліпіди, г/л	0	3,10± 0,27	3,25± 0,47	3,56± 0,49	3,42± 0,44	3,50± 0,28	3,35± 0,22
	3	3,01± 0,29	6,0± 0,62*	6,33± 0,34*	5,78± 0,58*	6,22± 0,14*	5,28± 0,49*
	7	3,67± 0,37	6,10± 0,46*	4,40± 0,27**	4,73± 0,84	4,14± 0,28**	4,58± 0,50

Примітки: \* – відмінності вірогідні щодо групи інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відмінності вірогідні щодо групи позитивного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – відмінності вірогідні щодо препарату Вenen Тайсс гель,  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* – відмінності вірогідні щодо гелю Живокосту Др. Тайсс,  $p < 0,05$ .

В групі тварин, яких лікували гелем «Живітан»<sup>®</sup> рівень АсАТ протягом всього періоду досліджень залишався на рівні інтактного контролю та вірогідно перевищив показники групи ПК, що свідчить про виразну мембраностабілізуючу та венопротекторну дію препарату. Застосування гелю «Живітан»<sup>®</sup> на 7-й день сприяло достовірному щодо групи ПК підвищенню загального білка та зниженню рівня сечовини і загальних ліпідів до рівня інтактного контролю. Отже, за результатами біохімічних досліджень був встановлений позитивний вплив гелю «Живітан»<sup>®</sup> на стабілізацію мембран, зменшення запального процесу, відновлення показників ліпідного та білкового обміну.

В умовах гострого тромбоемболізму також була встановлена виразна протизапальна, мембраностабілізуюча та антитромботична активності гелю «Живітан»<sup>®</sup> за впливом на динаміку гематологічних показників: фібриногену, лейкоцитів, протромбінового часу та часу згортання крові [5]. Вказана динаміка біохімічних та гематологічних показників свідчить про майже повний лізис тромбу і відновлення в системі обміну речовин під впливом гелю «Живітан»<sup>®</sup>. Порівняно з референс-препаратами дія гелю «Живітан»<sup>®</sup> проявлялася швидше і була більш виразнішою.

#### Висновки

1. Гель «Живітан»<sup>®</sup> в умовах гострого тромбоемболізму сприяв виразному прискоренню тромболізу та нормалізації біохімічних показників крові.

2. Порівняно з референс-препаратами дія гелю «Живітан»<sup>®</sup> була виразнішою і більш швидкою, що дозволить ефективно використовувати препарат для місцевого лікування гострої та хронічної венозної недостатності.

#### Література

1. Богачев В.Ю. Начальные формы ХВН нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика [Электронный ресурс] / В.Ю. Богачев // *Consilium-Medicum*. – 2004. – Т. 6, № 4. – Режим доступа до журналу: <http://www.consilium-medicum.com/article/10188>.

2. Мишалов В.Г. Лечение ХВН нижних конечностей / В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова // *Серце і судини*. – 2010. – № 3. – С. 29–35.

3. Спосіб моделювання тромбоемболізму периферичних судин: Інформаційний лист НФаУ від 20.11.2002 р. / Л.М. Малоштан, О.В. Должикова, І.О. Батура. – К.: Укрмедпатентпром, 2002. – 2 с.

4. Стойко Ю.М. Патогенетические аспекты консервативной терапии ХВН у беременных [Электронный ресурс] / Ю.М. Стойко, А.В. Замятина // *Consilium-Medicum*. – 2007. – Т.9, №6. – Режим доступа до журналу: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/13397>.

5. Ткачова О.В. Дослідження венопротекторної дії гелю «Живітан»<sup>®</sup> на моделі гострого тромбоемболізму вени вуха у кролів / О.В. Ткачова, Л.В. Яковлева // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 263–265.

#### Резюме

**Ткачова О.В.** Вплив гелю «Живітан»<sup>®</sup> на біохімічні показники крові в умовах гострого тромбоемболізму вени вуха у кролів.

За результатами біохімічних досліджень в умовах експериментального гострого тромбоемболізму встановлений позитивний вплив гелю «Живітан»<sup>®</sup> на стабілізацію мембран, зменшення запального процесу, відновлення показників ліпідного та білкового обміну. Порівняно з референс-препаратами дія гелю «Живітан»<sup>®</sup> проявлялася швидше і була більш виразнішою.

**Ключові слова:** фармакологічне дослідження, тромбоемболізм, гель «Живітан»<sup>®</sup>.

#### Резюме

**Ткачова О.В.** Влияние геля «Живитан»<sup>®</sup> на биохимические показатели крови в условиях острого тромбоемболита вены уха у кроликов.

По результатам биохимических исследований в условиях экспериментального острого тромбоемболита установлено положительное влияние геля «Живитан»<sup>®</sup> на стабилизацию мембран, уменьшение воспалительного процесса, восстановление показателей липидного и белкового обмена. По сравнению с референс-препаратами действие геля «Живитан»<sup>®</sup> проявлялось быстрее и было более выраженным.

**Ключевые слова:** фармакологическое исследование, тромбоемболит, гель «Живитан»<sup>®</sup>.

#### Summary

**Tkacheva O.V.** Impact of «Zhyvitan»<sup>®</sup> gel on biochemical parameters of blood in the presence of acute thrombophlebitis of ear vein in rabbits.

According to the results of biochemical studies in experimental acute thrombophlebitis found a positive effect of the gel «Zhyvitan»<sup>®</sup> at stabilizing the membranes, reducing inflammation, restoring lipid and protein metabolism. Compared to the reference-preparations action gel «Zhyvitan»<sup>®</sup> was quicker and more pronounced.

**Key words:** pharmacology study, thrombophlebitis, gel «Zhyvitan»<sup>®</sup>.

**Рецензент:** д.фарм.н., проф. К.Г. Щокіна