

ГІСТОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВЕНОТРОПІНУ НА ПЕРЕБІГ ІЗАДРИНОВОГО МІОКАРДИТУ

Н.А.Цубанова, Ю.Б.Лар'яновська

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: венотропін; ізадриновий міокардит; гістологічні дослідження

Представлені матеріали гістологічного дослідження впливу венотропіну, його компонентів та референс-препаратів на перебіг експериментального ізадринового міокардиту у щурів. Венотропін, нативний порошок плодів гіркокаштану та препарати порівняння "Аесцин" та "Ескузан" вводили у дозі 1,7 мг/кг за вмістом есцину, що відповідає добовій терапевтичній дозі для людини 30 мг есцину. Пшеничні висівки вводили у дозі, що відповідає їх вмісту у венотропіні. Оцінку інтенсивності патологічного процесу в міокарді проводили на висоті розвитку патології. За даними гістологічних досліджень встановлено, що венотропін на тлі експериментального ізадринового міокардиту у щурів проявляє виражену кардіопротекторну дію, яка перевищує дію препаратів порівняння. Позитивна дія венотропіну обумовлена комплексним складом нового препарату.

Серцево-судинні захворювання займають одне з перших місць серед основних причин смертності у світі, більш ніж у 40% хворих цієї групи причинами смерті є тромби.

Згідно зі статистичними даними різноманітним хірургічним втручанням піддається переважно населення працездатного віку (середній вік — 48 років). Не менше ніж у 20 з кожних 1000 оперованих хворих у найближчому післяопераційному періоді виникає клінічно значимий тромбоз [1, 14].

За даними лікарів приблизно в 1/3 випадків виникає тромбоз глибоких вен (ТГВ) і/або тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Кожен 10-й пацієнт з таким ускладненням вмирає протягом години. У пацієнта з ТГВ розвивається хронічна венозна недостатність (ХВН) [5, 10, 14].

Виняткову актуальність проблеми обумовлює те, що діагностика ТГВ та ТЕЛА дуже важка [7, 8, 11]. На сьогодні 80% ТГВ перебігає асимптомно і тільки у 20% пацієнтів з ТГВ спостерігається виражена клінічна картина, тому

у 70% випадків ТЕЛА визначається після смерті пацієнта.

Для фармакотерапії серцево-судинних захворювань особливо важливою проблемою є пошук, створення, вивчення та впровадження нових лікарських препаратів, які проявляють багатопрофільну дію, корегують одночасно порушення системи гемостазу, ліпопротеїновий спектр крові, проявляють виражений венотонічний, антиоксидантний, мембранопротекторний, дезінтоксикаційний ефекти [2, 11].

Значний резерв потенційно високоактивних препаратів може бути знайдений серед лікарських засобів, які традиційно застосовують у гомеопатії та фітотерапії; так віддавна відома цілюща дія квітів, плодів, листя та кори гіркокаштану звичайного (*Aesculus hippocastanum*, каштан конський), який давно й міцно утримує свої позиції в медицині [12, 13, 15, 16].

Об'єктом дослідження став новий венотонічний препарат "Венотропін" на основі гіркокаштану звичайного, розроблений вченими НФаУ.

Актуальність та обґрунтованість розробки цього препарату обумовлена обмеженням асортиментом венотонічних засобів, особливо вітчизняних, та значно нижчою ціною вітчизняних препаратів у порівнянні з імпортованими. Позитивною відмінністю венотропіну від існуючих препаратів на основі гіркокаштану є оригінальний склад. Компонентами препарату є пшеничні висівки і нативний порошок плодів гіркокаштану, що містить не тільки стандартизовану кількість есцину, але і такі біологічно активні речовини як кумарини, кверцетинові глікозиди, дубильні речовини. Пшеничні висівки містять рослинні волокна, полісахариди, пектини, вітаміни групи В і мікроелементи. Включення до складу препарату висівок пов'язане з тим, що рослинні волокна проявляють сорбційну дію, нормалізують обмін речовин, потенціюють активність супутніх біологічно активних речовин (БАР) та підвищують неспецифічну резистентність організму [6].

Попередні дослідження дозволили встановити, що комплексний склад венотропіну обумовлює венотонічну дію, яку забезпечує комплекс фармакологічних

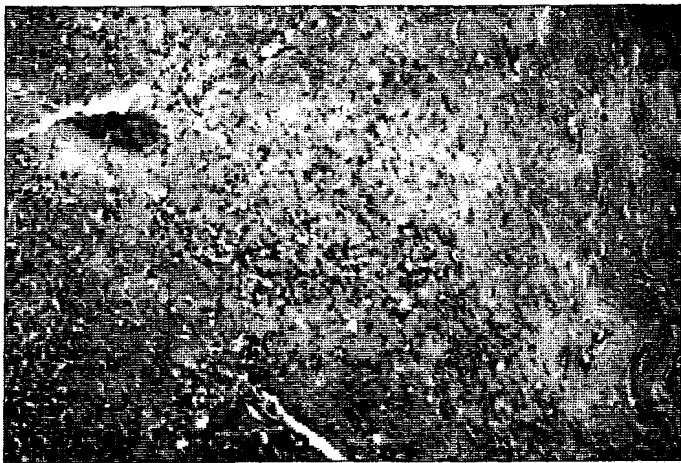


Рис. 1. Гістоструктура міокарда. Група контрольної патології.
Порушення структури волокон, лімфогістоцитарна інфільтрація.
Нобряк. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$

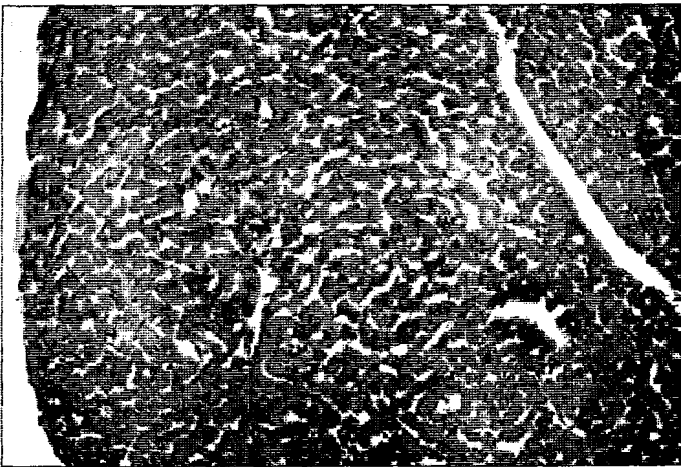


Рис. 2. Гістоструктура міокарда. Група тварин, які отримували венотропін.
Ізольований невеликий клітинний осередок запалення.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$

ефектів: капіляропротекторний, антикоагуляційний, антиоксидантний.

При вивченні венотропіну при тривалому введенні щурам встановлено позитивний вплив на функціональні та морфологічні показники міокарда. За даними гістологічних досліджень у дослідних тварин більш виразна поперечна посмугованість міофібрил у кардіоміоцитах. Візуально ядра більш соковиті і більш багаточисельні, що може бути пов'язано з набагато кращим кровопостачанням міокарда під дією венотропіну.

Враховуючи те, що вплив венотонічного препарату є системним і не може бути ізольованим сферою судинної системи, необхідно вивчити його дію на міокард. Антиоксидантні властивості венотропіну обумовили доцільність вивчення дії препарату на

моделі експериментального іздринного міокардиту у щурів.

Матеріали та методи

Іздринний міокардит викликали у білих безпородних щурів масою 180-220 г внутрішньом'язовим введенням розчину іздрину в дозі 60 мг/кг протягом 4-х діб [3]. Іздрин викликає підвищення роботи серця і потреби міокарда у кисні, що призводить до гіпоксії та ішемії серцевого м'яза. Розвивається активація лізосомальних ферментів та аутоліз кардіоміоцитів, спостерігається типова запальна реакція з перевагою альтеративних процесів.

Венотропін містить нативний порошок плодів гіркокаштану зі стандартизованим вмістом есцину, тому були обрані препарати порівняння на основі есцину, які

одержують із плодів гіркокаштану; ескузан виробництва фірми "Pharma Wernigerode", Німеччина і есцин — "Polfa", Польща. Венотропін, порошок плодів гіркокаштану і препарати порівняння — аналоги за венотонічною дією "Ескузан" і "Аесцин" вводили в умовно терапевтичних дозах, що є еквівалентним середньодобовій дозі для людини, яка складає 30 мг есцину. Перерахунок доз для щурів зроблено з урахуванням біологічної константи Ю.П.Риболовлева. Доза венотропіну для щурів складала 340 мг/кг (1,7 мг/кг за есцином). Пшеничні висівки вводили у дозі 135 мг/кг, яка відповідає їх вмісту у дозі венотропіну. Препарати вводили протягом 14 діб до експерименту та на фоні моделювання міокардиту.

Оцінку інтенсивності патологічного процесу в міокарді та ефективність досліджуваних препаратів у порівнянні з групою інтактного контролю та контрольної патології проводили на висоті патології.

Зразки міокарда тварин фіксували в 10% розчині формаліну, зневоджували в спиртах наростаючої концентрації, заливали в целюлозний парафін, готували зрізи товщиною 3-5 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином [4].

Результати та їх обговорення

Вивчення гістоструктури серцевого м'яза у щурів підтвердило розвиток міокардиту в групі контрольної патології. Останній характеризувався наявністю осередків деструкції: порушенням форми м'язевих волокон та їх дегенерацією. Зникла поперечна посмугованість міофібрил, виникла контрактура, осередки некрозу, клітинна інфільтрація, фрагментація волокон (рис. 1).

Лікувально-профілактична дія венотропіну значною мірою попереджувала та послаблювала ушкоджуючу дію іздрину на міокард та інтенсифікувала в ньому репаративні процеси. Значно краще зберігалась поперечна посмугованість міофібрил в кардіоміоцитах, спостерігались лише незначні осередки деструкції. Клітинний склад гра-

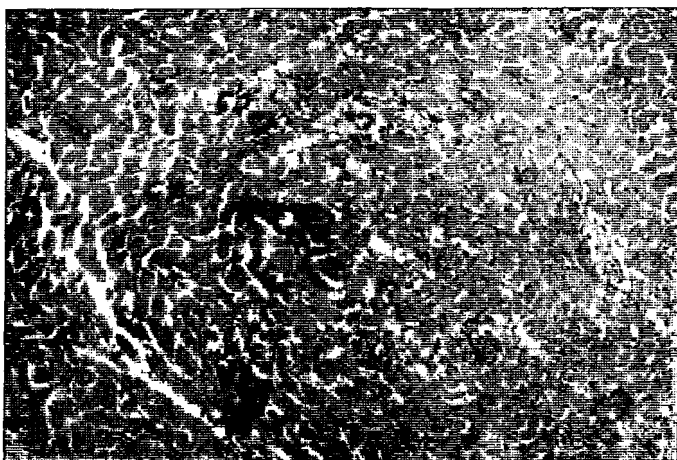


Рис. 3. Гістоструктура міокарда. Група тварин, які отримували аесцин. Осередки деструкції з утворенням гранульом. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 160$

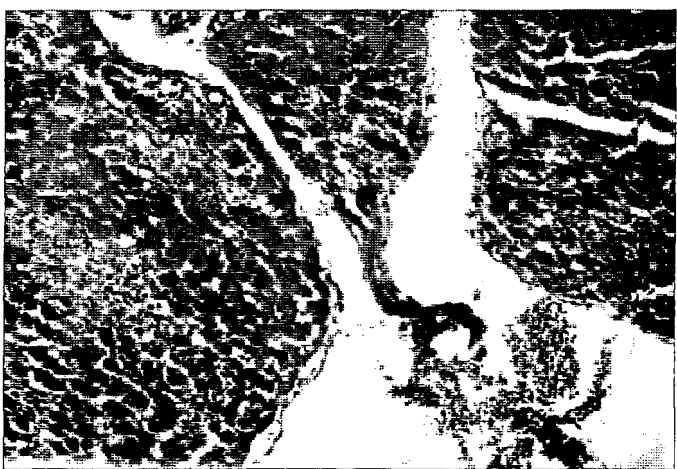


Рис. 4. Гістоструктура міокарда. Група тварин, які отримували ескузан. Виразне пошкодження структури, формування гранульом на місці деструкції. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 160$

нульом у дрібних осередках деструкції був представлений в основному молодими фібробластами, які вбудовувались у місця фрагментації кардіоміоцитів (рис. 2).

Захисний вплив аесцину (рис. 3) та ескузану (рис. 4) на міокард був менш вираженим, ніж у венотропіну, спостерігались виразні осередки пошкодження, деяка частина ядер була лізована, поперечна посмугованість міофібрил знижена. Таким чином, гістоморфологічні дослідження підтвердили виражену кардіопротекторну дію венотропіну, що значно перевершує дію препаратів порівняння "Аесцину" та "Ескузану".

Таким чином, проведені гістологічні дослідження дозволили встановити, що венотропін за рахунок різних видів активності (антиоксидантної, мембранопротекторної, протизапальної, антикоагулянтної та сорбційної) проявляє кардіопротекторну дію, відновлює гістоструктуру міокарда.

ВИСНОВКИ

За даними гістологічного дослідження венотропін на моделі ізадринового міокардиту проявляє кардіопротекторну дію: перешкоджає руйнуванню міофібрил; знижує або усуває запальну реакцію. За інтенсивністю вищезазначених ефектів венотропін перевершує референс-препарати "Аесцин" та "Ескузан".

ЛІТЕРАТУРА

1. Безюк Н.Н. //Здоров'я України. — 2003. — №9 (70). — С. 15-16.
2. Голиков А.П., Бойцов С.А. //Лечащий врач. — 2003. — №4. — С. 70-74.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 424 с.
5. Мишалов В.Г., Осадий А.И., Селюк В.М. //Хірургія України. — 2002. — №2. — С. 92-94.
6. Спиридонов С.В., Яковлева Л.В., Беліков В.В., Чуешов О.В. //Вісник фармації. — 1999. — №1. — С. 74-77.
7. Arnould T., Janssens D., Michiels C., Remacle J. //Eur. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 315, №2. — P. 227-233.
8. Bielanski T.E., Piotrowski Z.H. //J. Fam. Pract. — 1999. — Vol. 48, №3. — P. 171-172.
9. Brunner F., Hoffmann C., Schuller-Petrovic S. //Br. J. Clin. Pharmacol. — 2001. — Vol. 51, №3. — P. 219-224.
10. Chauveau M. //Press Med. — 1994. — Vol. 32, №5. — P. 243-249.

11. Hyers T.M., Agnelli G., Hull R.D. et al. *Antitrombotic therapy for venous thromboembolic disease*. — *Chest*, 1998. — P. 561-578.
12. Matsuda H., Li Y., Murakami T. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 1997. — Vol. 20, №10. — P. 1092-1095.
13. Miller W.J. // *Curr. Opin. Cardiol.* — 1995. — Vol. 13, №5. — P. 67-72.
14. Vatorello G., Ceretta G. // *Minerva Cardioangiol.* — 1996. — №444 (9). — P. 447-455.
15. Yoshikawa M., Murakami T., Yamahara J. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1998. — Vol. 46, №11. — P. 1764-1769.
16. Zhao J., Yang X.W., Hattori M. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2001. — Vol. 49, №5. — P. 626-628.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.05.2005 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “Левоміцетин-Дарниця” (табл. по 0,5 г) виробництва АТ “ФФ “Дарниця” (м. Київ)

У хворої 38 років з хронічним пієлонефритом у фазі загострення без порушення функції нирок призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала но-шпу, уролесан) левоміцетину-Дарниця (перорально по 0,5 г 1 раз на добу) після першого прийому розвинувся набряк Квінке. Препарат був відмінений. Додатково призначені антигістамінні ЛЗ. Протягом першої доби набряк зменшився. Через чотири доби повністю зник, але залишилось інтенсивне лущення епідермісу.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.