

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №3

2020



УДК 615.225.3

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.6

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ВЕНАРУС ПЛЮС, ВЕНАРУС И ДЕТРАЛЕКС 1000 мг

© Лукьянова Ю.С., Покровский М.В., Гуреев В.В., Колесниченко П.Д.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85**Резюме*

Цель. Сравнить фармакологическую активность препаратов Венарус Плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг в условиях моделирования эндотелиальной дисфункции (ЭД), оценить влияние на венозный тонус, сосудистую проницаемость, агрегацию тромбоцитов в эксперименте.

Методика. Исследование выполнено на 150 крысах-самцах линии Wistar и на 70 половозрелых кроликах-альбиносах. Моделирование ЭД выполнено с помощью неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME). Для определения степени коррекции вызванных нарушений использовали функциональные сосудистые пробы и значения биохимических маркеров. Противовоспалительное действие препаратов оценивалось на кроликах путем нанесения о-ксилола. Исследование вентонизирующего эффекта препаратов проводилось в эксперименте на изолированном сегменте портальной вены крыс с растворами Ca²⁺ в концентрации 0,08-1,75 мМ.

Результаты. Установлено, что в максимальной суточной терапевтической дозе препарата Венарус Плюс снижение коэффициента ЭД (КЭД), увеличение синтеза NO и замедление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов статистически значимо превосходят эффекты препаратов сравнения на L-NAME-модели ЭД. Исследуемые препараты дозозависимо уменьшают нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением о-ксилола, что проявляется в соразмерном уменьшении размера окрашенных пятен и увеличении времени до их проявления. При исследовании Ca²⁺-опосредованного гладкомышечного ответа установлено, что достижение максимальной силы сокращения вены происходит при большей дозировке препаратов в присутствии меньшей концентрации Ca²⁺, эффекты препаратов сопоставимы.

Заключение. Сделан вывод, что препарат Венарус Плюс обладает выраженным эндотелиопротективным и антиагрегантным действием, превосходящим в максимальной суточной терапевтической дозе эффективность препаратов сравнения. Установлено наличие у исследуемого препарата сопоставимой с препаратами сравнения способности повышать сократительную активность изолированного сегмента портальной вены в ответ на повышение концентрации Ca²⁺ и уменьшать нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением о-ксилола.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, диосмин, хроническая венозная недостаточность, МОФФ, Детралекс, Венарус, Венарус Плюс

COMPARISON OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF VENARUS PLUS, VENARUS AND DETRALEX 1000 mg

Lukyanova Yu.S., Pokrovskii M.V., Gureev V.V., Kolesnichenko P.D.

*Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, 308015, Belgorod, Russia**Abstract*

Objective. To compare the pharmacological activity of the preparations Venarus Plus, Venarus and Detralex 1000 mg under the conditions of modeling endothelial dysfunction (ED), to evaluate the effect on venous tone, vascular permeability, platelet aggregation in the experiment.

Methods. The study was performed on 150 Wistar male rats and on 80 adult albino rabbits. ED was simulated using the non-selective blocker of NO synthase N-nitro-L-arginine-methyl ether (L-NAME). Functional vascular tests and the values of biochemical markers were used to determine the degree of correction of the caused functional disorders. The anti-inflammatory effect of the drugs was evaluated in rabbits by applying o-xylene. The study of the venotonic effect of the preparations was carried out in an experiment on an isolated segment of the portal vein of rats with Ca²⁺ solutions at a concentration of 0.08-1.75 mM.

Results. It was found that in the maximum daily therapeutic dose of Venarus Plus, a decrease in the ED coefficient (QED), an increase in NO synthesis, and a slowdown in ADP-induced platelet aggregation statistically significantly exceed the effects of the comparison drugs on the L-NAME model of ED. The studied drugs dose-dependently reduce vascular permeability disorders caused by the application of o-xylene, which manifests itself in a commensurate decrease in the size of stained spots and an increase in the time before their appearance. In the study of the Ca²⁺-mediated smooth muscle response, it was found that the maximum force of vein contraction occurs with a higher dosage of drugs in the presence of a lower concentration of Ca²⁺, the effects of the drugs are comparable.

Conclusions. It was concluded that the drug Venarus Plus has a pronounced endothelioprotective and antiplatelet effect, exceeding the effectiveness of the comparison drugs in the maximum daily therapeutic dose. It was also established that the studied drug had the ability to increase the contractile activity of an isolated portal vein segment in response to an increase in Ca²⁺ concentration, comparable with comparison drugs and reduced vascular permeability disorders caused by the application of o-xylene.

Keywords: endothelial dysfunction, diosmin, chronic venous insufficiency, MFF, Detralex, Venarus, Venarus Plus

Введение

Хронические заболевания вен (ХЗВ) и поиск эффективных методов их лечения являются одной из актуальных проблем современной медицины. Согласно обобщенным данным эпидемиологических исследований, ХЗВ в разных странах страдают 35-60% трудоспособного населения [1]. По данным исследований, проведенных в России, было показано, что 67% женщин и 50% мужчин имеют хронические заболевания вен нижних конечностей [2]. К базисной фармакотерапии ХЗВ относят флеботропные лекарственные препараты (venoактивные препараты, флебопротекторы, венотоники). Это большая, разносторонняя группа биологически активных веществ, получаемых путем переработки растительного сырья или химического синтеза, объединенных фармакологическими и клиническими эффектами [7].

Из основных венотоников наиболее изучены g-бензопироны – флавоноиды, препараты на основе диосмина. Многочисленные исследования подтвердили обширный диапазон биологических эффектов диосмина, в том числе его противовоспалительное, антимулагенное, антиоксидантное, противовоспалительное действие [3].

Препараты диосмина производятся как в гранулах, так и в таблетированной лекарственной форме с покрытием пленочной оболочкой, однако для увеличения биодоступности препарата имеет значение ультразвуковая микронизация. Это было продемонстрировано в исследовании на здоровых добровольцах, когда они получали меченые формы микронизированного и немикронизированного диосмина [5].

Представителем микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) является препарат Детралекс 1000 мг, зарегистрированный во Франции, состоящий из получаемых природным путем диосмина 900 мг (90%) и флавоноидов в пересчете на гесперидин 100 мг (10%). Отечественным аналогом является препарат Венарус, имеющий схожий качественный и процентный состав, но являющийся полностью синтетическим по своей природе.

Планируется к разработке и регистрации лекарственное средство Венарус Плюс, содержащее активные компоненты гесперидин (в пересчете на 100 % вещество) 100 мг, диосмин (в пересчете на 100% вещество) 900 мг; олигомеры процианидоловые семян винограда культурного 300,0. Комбинация синтетических компонентов с природными флавоноидами, получаемыми из семян винограда, обусловлена результатами современных исследований, которые показали, что данные вещества могут уменьшить симптомы хронической венозной недостаточности, способствуя укреплению стенок варикозных вен и восстановлению их эластичности, обладая мощным противовоспалительным действием, снимая отеки и уменьшая опасность образования тромбов [4, 6, 9, 10].

Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют о том, что на ранних стадиях заболевания (C0S-C2S) все флеботропные лекарственные препараты оказывают хороший терапевтический эффект в отношении субъективных симптомов, но не внешних проявлений (телеангиэктазии, варикозное расширение ретикулярных и подкожных вен) ХЗВ. Вместе с тем при проведении фармакотерапии ранних стадий ХЗВ предпочтение следует отдавать флеботропным лекарственным препаратам и их комбинациям, эффективность и безопасность которых доказаны в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях.

Цель – сравнить фармакологическую активность препаратов Венарус Плюс, Венарус и Детралекс 1000 мг в условиях моделирования эндотелиальной дисфункции (ЭД), оценить влияние на венозный тонус, сосудистую проницаемость, агрегацию тромбоцитов в эксперименте.

Методика

Препаратом исследования является Венарус Плюс, содержащий активные компоненты гесперидин 100 мг + диосмин 900 мг + олигомеры процианидоловые семян винограда культурного 300,0, производства АО "ФП "Оболенское", Россия. Препаратами сравнения выбраны Детралекс 1000 мг (ООО «Сердикс», Россия), представляющий собой микронизированную очищенную фракцию флавоноидов, содержащий 90% диосмина (900 мг) и 10% флавоноидов в пересчете на гесперидин (100 мг), и Венарус (АО «ФП «Оболенское»), состоящий из гесперицина 100 мг и диосмина 900 мг в пересчете на 100% вещества.

ЭД моделировалась на 80 белых крысах-самцах массой 180-220 г, относящихся к линии Wistar. Внутривенно вводили неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней. На 7-е сутки для регистрации показателей гемодинамики вводили катетер в левую сонную артерию на фоне наркотизации животных хлоралгидратом 300 мг/кг. Непрерывно измеряли показатели гемодинамики: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) с использованием датчика и аппаратного комплекса для инвазивной оценки гемодинамических показателей Viopac (США) MP-150 с модулем TSD-104A и компьютерной программы AsqKnowledge 4.2. Внутривенно вводили раствор ацетилхолина (40 мкг/кг) и нитропруссид натрия (30 мкг/кг) в качестве функциональных проб.

Все животные были разделены на 8 групп: 1 группа – интактные крысы, получавшие физиологический раствор в эквивалентных дозах, 2 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно в течение 7 суток, 3 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус Плюс в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 4 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Детралекс 1000 мг в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 5 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 6 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус Плюс в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки, 7 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Детралекс 1000 мг в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки, 8 группа – крысы, получавшие L-NAME внутривенно + Венарус в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки. Препараты вводились per os 1 раз в день в течение 7 дней.

Оценку развития и степени коррекции ЭД у экспериментальных животных производили по расчетному коэффициенту ЭД (КЭД) согласно исследованию М.В. Покровского и соавт. (2006).

Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива Грисса, по методике В.А. Метельской, Н.Г. Гумановой (2002).

Агрегация тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом с использованием в качестве индукторов АДФ, коллагена, тромбина, ристомицина, адреналина.

Противовоспалительная активность препарата исследовалась по методу И.А. Ойвина (1953). С этой целью были проведены опыты на половозрелых кроликах-альбиносах массой тела 2800 - 3200 г. У кроликов выстригали шерсть на коже живота на участке размером 13 см. Затем животных фиксировали, вводили однократно исследуемый препарат и препараты сравнения в максимальной (100 мг/кг/сут) и минимальной (34 мг/кг/сут) терапевтической дозе за 9 ч. до введения раствора Эванса синего, который использовали в качестве индикатора проницаемости. Показателем проницаемости капилляров служило время появления на коже сине-окрашенных пятен и их диаметр.

Для оценки Ca²⁺-зависимого гладкомышечного ответа 70 крыс-самцов линии Wistar разделили на 7 групп. 1 группа – контроль, крысы, получавшие физиологический раствор в эквивалентных дозах, 2 группа – крысы, получавшие Венарус Плюс в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 3 группа – крысы, получавшие Детралекс 1000 мг в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 4 группа – крысы, получавшие Венарус в минимальной терапевтической дозе 86 мг/кг/сут, 5 группа – крысы, получавшие Венарус Плюс в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки, 6 группа – крысы, получавшие Детралекс 1000 мг в максимальной терапевтической

дозе 260 мг/кг в сутки, 7 группа – крысы, получавшие Венарус в максимальной терапевтической дозе 260 мг/кг в сутки. Препараты вводились per os 1 раз в день в течение 7 дней.

После наркотизации (хлоралгидрат 300 мг/кг) у каждого животного выделялся препарат портальной вены длиной 25 ± 4 мм. При выборе участка венозного русла основывались на данных о пейсмейкерной активности клеток Кахаля портальной вены. Препарат помещали вертикально в резервуар станции для тестирования тканей Biopac (исходное натяжение 0,5 г) с подведением электродов электростимулятора STM-200. Просвет изолированной вены был перевязан, что исключало контакт растворов с эндотелием. Пробы проводились с растворами Ca^{2+} в концентрации 0,08-1,75 мМ, учитывая опыт J.P. Savineau, R. Marthan (1994). Растворы добавлялись в перфузат последовательно от минимальной к максимальной концентрации Ca^{2+} . В качестве базового раствора был использован модифицированный раствор Кребса-Хензеляйта, в котором была изменена концентрация Ca^{2+} , осмолярность достигнута изменением содержания натрия хлорида (все реактивы - Реахим, Россия). Оксигенация растворов проводилась смесью газов из 95% O_2 и 5% CO_2 . Температура всех растворов 30°C . Регистрация и обработка данных производилась с помощью программного обеспечения Biopac AsqKnowledge 4.2.

Результаты исследования обрабатывались статистическая с проведением проверки данных на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Вычислялись среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m) при условии нормального распределения. Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Расчеты произведены с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При введении ADMA-подобного агента – L-NAME самцам в течении 7 суток на 8-е сутки происходит статистически значимое повышение систолического и диастолического АД с $135,7 \pm 4,1$ и $99,9 \pm 3,3$ до $188,3 \pm 6,1$ и $143,0 \pm 2,9$ мм рт. ст., соответственно (табл. 1), увеличение КЭД с $1,2 \pm 0,1$ до $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) и снижение конечных метаболитов NO с $45,19 \pm 2,89$ до $22,69 \pm 1,50$.

Таблица 1. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус на АД и КЭД при коррекции экспериментальной дисфункции эндотелия ($M \pm m$; $n=10$)

Показатель	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, усл. ед.	NO, мкМоль/мл
Группа				
Интактные	$135,7 \pm 4,1^y$	$99,9 \pm 3,3^y$	$1,2 \pm 0,1^y$	$45,19 \pm 2,89^y$
L-NAME	$188,3 \pm 6,1^*$	$143,0 \pm 2,9^*$	$5,0 \pm 0,6^{*y}$	$22,69 \pm 1,50^{*y}$
L-NAME + Венарус Плюс (86 мг/кг/сут)	$179,0 \pm 5,4^*$	$143,6 \pm 5,7^*$	$2,3 \pm 0,2^{*y}$	$32,66 \pm 1,60^{*y}$
L-NAME + Детралекс 1000 мг (86 мг/кг/сут)	$185,3 \pm 4,6^*$	$134,1 \pm 3,4^*$	$2,4 \pm 0,4^{*y}$	$31,34 \pm 1,64^{*y}$
L-NAME + Венарус (86 мг/кг/сут)	$186,8 \pm 4,1^*$	$136,2 \pm 3,2^*$	$2,6 \pm 0,4^{*y}$	$30,08 \pm 1,62^{*y}$
L-NAME + Венарус Плюс (260 мг/кг/сут)	$174,9 \pm 4,9^*$	$134,1 \pm 4,2^*$	$1,6 \pm 0,1^{*y}$	$42,68 \pm 1,68^{*y}$
L-NAME + Детралекс 1000 мг (260 мг/кг/сут)	$174,0 \pm 4,0^*$	$135,3 \pm 3,2^*$	$2,0 \pm 0,1^{*y}$	$34,42 \pm 2,20^{*y}$
L-NAME + Венарус (260 мг/кг/сут)	$174,3 \pm 4,1^*$	$135,8 \pm 3,4^*$	$2,2 \pm 0,1^{*y}$	$31,12 \pm 2,10^{*y}$

Примечание. * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными; y – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME

Введение исследуемых препаратов в исследуемых дозах не приводило к статистически значимому снижению артериального давления. Вместе с тем, происходило дозозависимое статистически значимое снижение КЭД под влиянием всех препаратов. Нужно отметить, что в максимальной терапевтической дозе эффекты препарата Венарус Плюс превосходят эффекты препаратов сравнения.

Введение неселективного блокатора NO-синтазы вызывает нарушение агрегации тромбоцитов, что выражается в ее ускорении (табл. 2). Введение препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус приводит в выраженной дозозависимой коррекции нарушений, что проявляется в удлинении агрегации тромбоцитов. Установлено, что в максимальной терапевтической дозе эффективность препарата Венарус Плюс превосходит таковую у препаратов сравнения при использовании в качестве индуктора АДФ.

Таблица 2. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс и Венарус на агрегацию тромбоцитов при коррекции экспериментальной дисфункции эндотелия (M±m; n=10)

Группа	Индуктор	АДФ, с.	коллаген, с.	ристоминин, с.	адреналин, с.
Интактные		43,6±1,5 ^y	33,0±0,6 ^y	41,5±1,9 ^y	102,4±3,8 ^y
L-NAME		30,2±1,3*	27,1±1,1*	31,6±1,2*	79,4±2,7*
L-NAME + Венарус Плюс (86 мг/кг/сут)		34,1±1,3 ^{*y}	32,5±0,8 ^{*y}	35,5±1,2 ^{*y}	89,6±2,7 ^{*y}
L-NAME + Детралекс 1000 мг (86 мг/кг/сут)		34,6±1,5 ^y	31,5±1,0 ^y	36,2±1,5 ^y	92,3±3,9 ^y
L-NAME + Венарус (86 мг/кг/сут)		34,2±1,4 ^y	31,0±1,0 ^y	35,4±1,5 ^y	89,5±3,7 ^y
L-NAME + Венарус Плюс (260 мг/кг/сут)		39,3±1,2 ^y	32,2±1,0 ^y	36,8±1,6 ^y	99,2±3,4 ^y
L-NAME + Детралекс 1000 мг (260 мг/кг/сут)		35,2±1,4 ^y	32,1±1,0 ^y	37,2±1,36 ^y	96,9±3,9 ^y
L-NAME + Венарус (260 мг/кг/сут)		34,8±1,4 ^y	32,0±1,0 ^y	36,2±1,36 ^y	94,3±3,7 ^y

Примечание. * – p<0,05 – в сравнении с интактными; y – p<0,05 – в сравнении с L-NAME

При исследовании Ca²⁺-опосредованного гладкомышечного ответа выявлено, что в группе контроля возникало увеличение тонуса вены на фоне добавления Ca²⁺ в раствор начиная с концентрации 0,76 мМоль/л, тогда как 7-дневное применение исследуемого препарата и препаратов сравнения вызывало достоверное повышение венозного тонуса с концентрации Ca²⁺ 0,25 мМоль/л (табл. 3). При этом на фоне курсового введения препаратов чувствительность гладкомышечной стенки вены к Ca²⁺ в концентрации 0,76 мМоль/л достоверно выше, чем в контроле. Эффект препаратов носит дозозависимый характер, что проявляется в достижении максимальной силы сокращения при большей дозировке препаратов в присутствии меньшей концентрации Ca²⁺. Однако достоверной разницы между исследуемым препаратом и препаратами сравнения не выявлено.

Таблица 3. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус на сократительную способность изолированного сегмента вены (M±m; n=10)

Концентрация Ca ²⁺	Ca ²⁺ 0,08 мМоль/л	Ca ²⁺ 0,15 мМоль/л	Ca ²⁺ 0,25 мМоль/л	Ca ²⁺ 0,76 мМоль/л	Ca ²⁺ 1,75 мМоль/л
Интактные	0,55±0,01	0,55±0,01	0,55±0,01	0,69±0,03	0,79±0,03
Венарус Плюс (86 мг/кг/сут)	0,52±0,01	0,54±0,01	0,65±0,01*	0,81±0,02*	0,90±0,03*
Детралекс 1000 мг (86 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,53±0,01	0,59±0,02	0,80±0,02*	0,89±0,03*
Венарус (86 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,53±0,01	0,57±0,02	0,78±0,02*	0,88±0,03*
Венарус Плюс (260 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,66±0,01*	0,87±0,02*	0,91±0,03*
Детралекс (260 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,67±0,01*	0,87±0,01*	0,92±0,02*
Венарус (260 мг/кг/сут)	0,55±0,01	0,55±0,01	0,65±0,01*	0,86±0,01*	0,90±0,02*

Примечание. * – p<0,05 – в сравнении с интактными

Результаты проведенного исследования противовоспалительной активности препаратов по методу И.А. Ойвина, представленные в табл. 4.

Таблица 4. Влияние препаратов Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус на сосудистую проницаемость (M±m; n=10)

Препараты	Средняя площадь пятен, см ²	Время появления пятен, с.
Контроль	6,58±0,08	202±6,11
Венарус Плюс (34 мг/кг/сут)	5,17±0,06*	255±5,43*
Детралекс 1000 мг (34 мг/кг/сут)	5,20±0,06*	243±7,30*
Венарус (34 мг/кг/сут)	5,16±0,06*	240±7,30*
Венарус Плюс (100 мг/кг/сут)	4,39±0,05*	285±6,54*
Детралекс (100 мг/кг/сут)	4,38±0,05*	290±6,15*
Венарус (100 мг/кг/сут)	4,38±0,05*	283±6,25*

Примечание. * – при p<0,05 по отношению к контрольной группе

Данные демонстрируют снижение проницаемости сосудов при введении исследуемых препаратов, о чем говорит уменьшение размера пятен и удлинение временного интервала до их проявления. Следует отметить, что препараты Венарус Плюс, Детралекс 1000 мг и Венарус в дозе 100 мг/кг/сут в большей степени уменьшают нарушение проницаемости сосудов.

Таким образом, на основании результатов проведенных исследований можно сделать вывод о том, что исследуемые препараты с дозозависимой динамикой уменьшают нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением 0-ксилола.

Большая эффективность препарата Венарус Плюс при коррекции эндотелиальной дисфункции, вероятно, связана с дополнительными фармакологическими эффектами проантоцианидинов экстракта виноградных косточек (ЭВК) – природных флавоноидов. В экспериментах с применением ЭВК на препаратах аорты кроликов выявлена активация конститутивной формы NO-синтазы (сNOS), которая участвует в образовании эндотелиального оксида азота, осуществляющего мягкую релаксацию сосудов [4]. Также в экспериментах *in vitro* установлено, что проантоцианидины ЭВК модулируют воспалительный ответ путем подавления экспрессии iNOS, увеличения синтеза простагландина E₂ и оксида азота, ингибируют транслокацию основного комплекса белков транскрипции, отвечающего за экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза – ядерного фактора карра В (NF-kappa B) [9]. Уменьшение высвобождения супероксида и iNOS, определявшееся с помощью NO-чувствительных электродов, зафиксировано и в другом исследовании. В эксперименте оценивали влияния ЭВК на коагуляцию и тромбоцитарно-зависимый воспалительный ответ, полученные результаты показали значимое снижение агрегации тромбоцитов при добавлении вещества к препаратам крови [10]. Значительный антитромботический эффект проантоцианидинов был продемонстрирован T. Sano и соавт. (2005) у грызунов в физиологических условиях и на модели артериального тромба. В рандомизированном исследовании J. A. Polagruto и соавт. (2007), включавшем курящих лиц, установлено, что АДФ-стимулированная тромбоцитарная активность была значимо ниже в группе, получавшей ЭВК в сравнении с группой плацебо.

Установлено, что ЭВК необратимо ингибирует протеолитические ферменты коллагеназу и эластазу, гликозидазы гиалуронидазу и бета-глюкуронидазу, которые разрушают компоненты экстрацеллюлярного матрикса – глюкуроновую кислоту, коллаген, эластин [6].

Выводы

1. По результатам исследования эндотелиопротективной активности препарата Венарус Плюс установлено, что исследуемый препарат обладает выраженным эндотелиопротективным действием, статистически значимо снижая КЭД и замедляя агрегацию тромбоцитов на фоне моделирования ЭД. Следует отметить, что в максимальной суточной терапевтической дозе эффективность эндотелиопротективного действия препарата Венарус Плюс превосходит таковую при использовании препаратов сравнения.
2. По результатам исследования влияния препарата Венарус Плюс на сократительную активность вены можно сделать вывод о наличии у исследуемого препарата сопоставимой с препаратами сравнения способности повышать сократительную активность изолированного сегмента портальной вены в ответ на повышение концентрации Ca²⁺.
3. По результатам исследования влияния препарата Венарус Плюс на сосудистую проницаемость можно сделать вывод о наличии у исследуемого препарата дозозависимой, сопоставимой с препаратами сравнения, способности уменьшать нарушения проницаемости сосудов, вызванные нанесением 0-ксилола.

Литература (references)

1. Стуров Н. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: эпидемиология, патогенез, клиника и принципы терапии // Врач. – 2008. – № 4. – С. 22-24. [Sturov N. *Vrach. Doctor.* – 2008. – N4. – P. 22-24. (in Russian)]
2. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М. Клиническая флебология. – М.: ДПК Пресс, 2016. – 256 с. [Shevchenko Yu. L., Stoyko Yu. M. *Klinicheskaya flebologiya. Clinical phlebology.* – M.: DPK Press, 2016. – 256 p. (in Russian)]

3. Benavente-Garcia O., Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2008. – V. 56, N15. – P. 6185-6205.
4. Edirisinghe I., Burton-Freeman B., Kappagoda T. Mechanism of the endothelium dependent relaxation evoked by a grape seed extract // Clinical Science (Lond). – 2008. – V.114, N4. – P.331-337.
5. Garner R.C., Garner J.V., Gregory S. et al. Comparison of the absorption of micronized (Daflon 500 mg) and nonmicronized 14C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2002. – V. 91, N1 – P. 32-40.
6. Polagruto J.A. et al. Grape seed extract helps platelets of male smokers // Journal of Medicinal Food. – 2007. – V.10, N4. – P.725-730.
7. Ramelet A.A., Boisseau M. R., Allegra C. et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2005. – V.33, N4. – P.309-319.
8. Sano T. et al. Anti-thrombotic effect of proanthocyanidin, a purified ingredient of grape seed // Thrombosis Research. – 2005. – N115. – P.115-121.
9. Terra X. et al. Grape-seed procyanidins act as anti-inflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NFkB signaling pathway // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2007. – N30. – V.55, N11. – P.4357-4365.
10. Vitseva O. et al. Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates // Journal Cardiovascular Pharmacology. – 2005. – V.46, N4. – P.445-451.

Информация об авторах

Лукьянова Юлия Сергеевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: j.s.kuznetsova@yandex.ru

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: pokrovskii@bsu.edu.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: produmen@yandex.ru

Колесниченко Павел Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии НИУ «БелГУ» Минобрнауки России. E-mail: farpavel@yandex.ru