

Оригинальная статья / Original article

Сравнительная оценка эффективности применения гелей венотонизирующего действия

Д.И. Поздняков[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Н.Б. Шабанова, <https://orcid.org/0000-0002-1184-946X>, vahlushina@mail.ru

А.Д. Геращенко, <https://orcid.org/0000-0003-0294-2926>, anastasia_gerashchenko@mail.ru

К.Х. Саркисян, <https://orcid.org/0000-0002-1756-0026>, kristyfarm@rambler.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11

Резюме

Введение. Варикозное расширение вен является распространенным заболеванием с хроническим течением и высоким риском развития осложнений и косметических дефектов. В консервативной терапии варикозного расширения вен широкое применение находят препараты венотонизирующего действия.

Цель. Изучить сравнительную эффективность лекарственных препаратов венотонизирующего действия для местного применения в экспериментальных условиях.

Материалы и методы. Варикозное расширение вен моделировали у крыс Wistar путем частичной стриктуры глубокой бедренной вены. Исследуемые препараты наносили курсом 14 дней с момента операции. Оцениваемыми параметрами служили: изменение скорости локального кровотока в коже в динамике и степень сосудистой проницаемости. Скорость локального кровотока оценивали методом ультразвуковой доплерографии. Изменение проницаемости сосудов изучали по степени экстравазации красителя синий Эванса в тесте Майлза. Результаты обрабатывались методами вариационной статистики.

Результаты. Проведенное исследование показало, что в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности курсовое применение всех анализируемых лекарственных препаратов приводило к повышению скорости локального кровотока в коже и уменьшению степени сосудистой проницаемости. При этом отмечено, что нанесение на кожу животных исследуемого геля на основе эсцина, гепарина и эссенциальных фосфолипидов приводило к получению достоверно ($p < 0,05$) меньших показателей проницаемости сосудов относительно крыс, которые получали курсовую терапию гепарин-содержащим гелем; комбинированным косметическим средством, а также гелем на основе троксерутина, гепарина и декспантенола.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что применение наружных лекарственных форм комбинированных препаратов венотонизирующего действия способствует регрессу проявлений хронической венозной недостаточности. При этом максимально выраженный эффект отмечен при аппликации исследуемого препарата, что может быть связано с его комплексным составом, включающим эссенциальные фосфолипиды, гепарин и эсцин. Известно, что эсцин является флеботоником с высокой степенью трансдермальной абсорбции, действие которого значительно потенцируется фосфолипидным компонентом.

Выводы. Аппликация комбинированного средства на основе гепарина, эсцина и эссенциальных фосфолипидов обеспечивала оптимальную скорость наступления фармакологического эффекта по сравнению с другими анализируемыми составами.

Ключевые слова: варикозное расширение вен, венотоники, фармакотерапия, гепарин, эсцин, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Поздняков Д.И., Шабанова Н.Б., Геращенко А.Д., Саркисян К.Х. Сравнительная оценка эффективности применения гелей венотонизирующего действия. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):119–126. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-119-126>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of the effectiveness of phlebotonic gels

Dmitry I. Pozdnyakov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>, pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Natalia B. Shabanova, <https://orcid.org/0000-0002-1184-946X>, vahlushina@mail.ru

Anastasia D. Gerashchenko, <https://orcid.org/0000-0003-0294-2926>, anastasia_gerashchenko@mail.ru

Kristina K. Sarkisyan, <https://orcid.org/0000-0002-1756-0026>, kristyfarm@rambler.ru

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia

Abstract

Introduction. Varicose veins are a common disease with a chronic course and a high risk of complications and cosmetic defects. Venotonic drugs are widely used in conservative treatment of varicose veins.

Aim. To study the comparative efficacy of venotonic drugs for local application in experimental conditions.

Materials and Methods. Varicose veins were modeled in Wistar rats by partial stricture of the deep femoral vein. The studied drugs were applied in the course of 14 days from the operation. The assessed parameters were the change of local blood flow velocity in the skin in the dynamics and the degree of vascular permeability. The rate of local blood flow was assessed by Doppler ultrasound. Changes in vascular permeability were studied by the degree of extravasation of Evans blue dye in the Miles test. The results were processed using the methods of variation statistics.

Results. The study showed that under the conditions of experimental chronic venous insufficiency, a course of application of all the analyzed drugs resulted in an increase in the rate of local blood flow in the skin and a decrease in the degree of vascular permeability. It was noted that application of the investigated gel based on escin, heparin and essential phospholipids to the skin of animals resulted in reliably ($p < 0,05$) lower indices of vascular permeability in comparison with the rats which received a course therapy with the heparin-containing gel; combined cosmetic agent as well as the gel based on troxerutin, heparin and dexpanthenol.

Discussion. The results obtained testify that application of external dosage forms of combined venotonic drugs promotes the regression of chronic venous insufficiency manifestations. Maximum evident effect was registered while applying the studied drug, that can be related to its complex composition including essential phospholipids, heparin and aescin. It is known that aescin is a phlebotonic with a high degree of percutaneous absorption, the effect of which is significantly potentiated by the phospholipid component.

Conclusions. The application of the combined product based on heparin, aescin and essential phospholipids provided an optimum rate of onset of pharmacological effect compared to the other analysed compositions.

Keywords: varicose veins, venotonics, pharmacotherapy, heparin, escin, essential phospholipids

For citation: Pozdnyakov D.I., Shabanova N.B., Gerashchenko A.D., Sarkisyan K.K. Comparative evaluation of the effectiveness of phlebotonic gels. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-119-126>

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Варикоз – заболевание преимущественно подкожных вен, связанное с их расширением не менее чем до 3 мм в диаметре при измерении у пациента в вертикальном положении. Варикоз является частью целого ряда хронических заболеваний сосудов емкостного типа, начиная от тонких телеангиэктазий, также называемых сосудистыми звездочками (менее 1 мм), и ретикулярных вен (1–3 мм) до хронической венозной недостаточности, которая может включать отек, гиперпигментацию и венозные язвы. Хроническая венозная недостаточность чаще всего описывается с использованием системы классификации CEAP (клиническая, этиологическая, анатомическая, патофизиологическая). Распространенность варикозных поражений вен по классификации CEAP составляет 16,4% для C0A, 19,7% для C0s, 21,7% для C1, 17,9% для C2 и 24,3% для C3–C6 [1].

Основной причиной, приводящей к венозной недостаточности, является клапанный рефлюкс. Детальный этиопатогенез заболевания не установлен, но уже известно, что варикоз связан с генетической предрасположенностью, дисфункцией венозных клапанов, истончением сосудистой стенки и повышенным давлением в системе венозных сосудов. В подавляющем большинстве случаев клапанная дисфункция вызвана потерей эластичности сосудистой стенки и несмыканием клапана, что приводит к обратному току крови. При повышенном венозном давлении крупные вены могут стать удлинненными и извилистыми. Также в этиопатогенезе варикоза играют роль изменение напряжение сдвига на поверхности эндотелиоцитов и реакции воспаления сосудистой стенки [2]. Варикозное расширение вен чаще отмечается на нижних

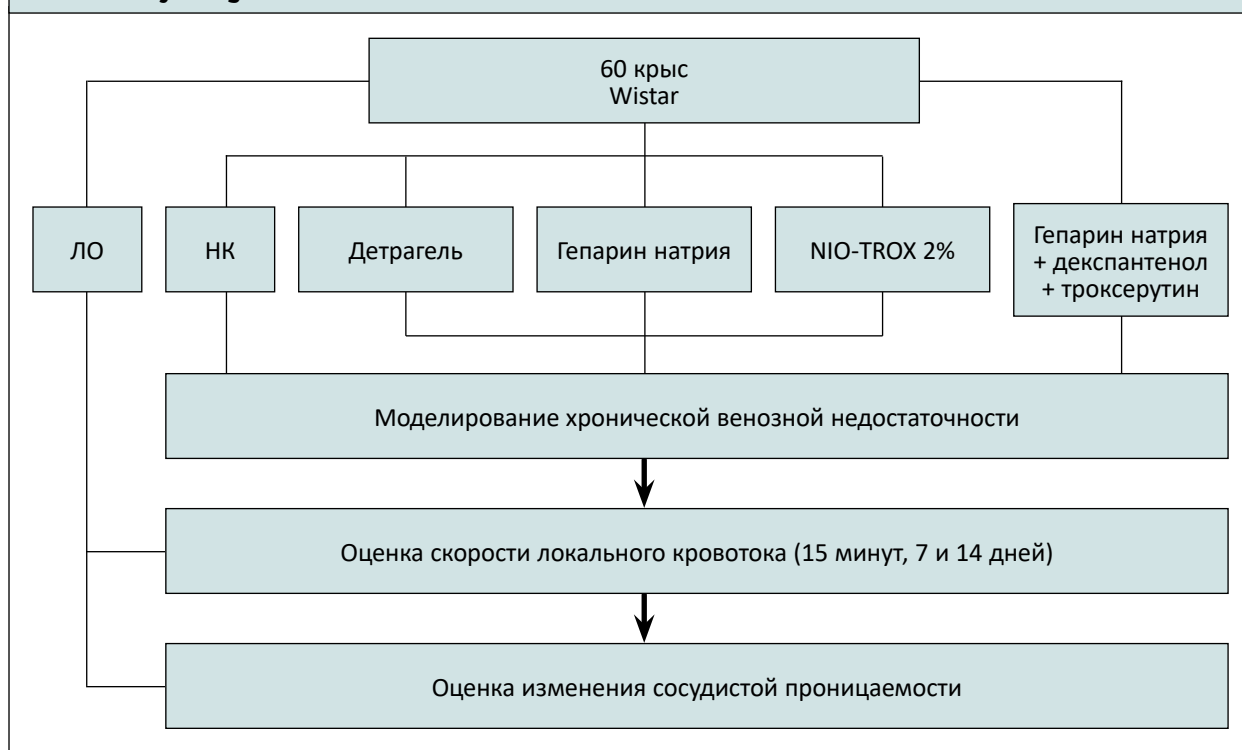
конечностях и может наблюдаться в системе основных осевых поверхностных вен (большой подкожной вены и малой подкожной вены или их поверхностных вен-сателлитов). Факторы риска варикозного расширения вен включают семейный анамнез венозных заболеваний; женский пол; пожилой возраст; хронически повышенное внутрибрюшное давление из-за ожирения, беременности, хронических запоров или опухоли; длительное пребывание в состоянии «на ногах»; тромбоз глубоких вен, приводящий к повреждению клапанов и вторичной реваскуляризации; артериовенозные фистулы [3].

Варианты лечения варикозного расширения вен включают консервативное лечение и инвазивные методы лечения, такие как термическая абляция, эндовенозная склеротерапия и хирургическое удаление варикозного дефекта. Выбор конкретного метода лечения основан прежде всего на симптомах и предпочтениях пациента [8–10].

Флеботоники (венотоники) – это пероральные или местно действующие лекарственные препараты, которые могут повысить венозный тонус, снизить гиперпроницаемость капилляров и уменьшить вязкость крови с целью устранения симптомов хронической венозной недостаточности [11–13]. На текущий момент особое внимание уделяется комбинированному лечению с применением как системной, так и местной терапии. В связи с чем особенно остро встает вопрос о критериях и алгоритме выбора местных венотонизирующих средств.

Цель. Оценить сравнительную эффективность лекарственных препаратов венотонизирующего действия для местного применения в экспериментальных условиях.

РИСУНОК 1. Дизайн исследования
FIGURE 1. Study design



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Работа выполнена на 60 крысах-самках линии Wistar массой 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). До включения в исследование животные 14 дней содержались в карантинных условиях. Во время исследования крысы размещались по 5 особей в макролонов-ных клетках в контролируемых условиях вивария: температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и 12-часовом суточном цикле. Комбикорм для лабораторных животных и водопроводную воду крысы получали *ad libitum*. Экспериментальные процедуры и содержание животных соответствовали Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010 и принципам ARRIVE 2.0 [14].

Дизайн исследования

В ходе исследования были сформированы следующие экспериментальные группы ($n = 10$ каждая группа): ЛО – ложнооперированные животные (группа без патологического процесса); НК – негативный контроль (группа с патологией, но без фармакологической поддержки); группы крыс, которым наносили

исследуемые гели: Детрагель; гепарин-содержащий гель¹; комбинированное косметическое средство²; гель на основе троксерутина, гепарина и декспантенола³. После моделирования венозной недостаточности животных оставляли на 14 дней для формирования необходимой степени поражения сосудов венозного типа. После этого крысам на предварительно депилированный участок кожи на латеральной поверхности правой нижней конечности наносили исследуемые гели комнатной температуры в объеме 0,5 мл (эквивалентно). Продолжительность курса терапии составила 14 дней с момента моделирования хронической венозной недостаточности. Через 15 мин после нанесения гелей и далее на 7-й и 15-й день эксперимента у животных оценивали изменение скорости локального кровотока. Также на 15-й день исследования у крыс оценивали изменение сосудистой проницаемости. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лиотон, П N012107/01. Режим доступа: <https://www.lioton-gel.ru/about-lioton-1000-gel/instrukciya-lioton-1000>.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Венарус. Режим доступа: <https://venarus.ru/about/gel/>.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Венолайф, ЛП-№(000848)-(РГ-RU). Режим доступа: <https://venolife.ru/instruction-gel>.

Экспериментальная модель хронической венозной недостаточности

Крыс анестезировали хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 350 мг/кг), рассекали кожу на внутренней поверхности правой нижней конечности, отпрепаровывали мягкие ткани и выделяли глубокую бедренную вену (рис. 2). Под вену подводили филамент диаметром 450 мкм и перевязывали полиамидной нитью, что позволяло достичь частичной стриктуры глубокой бедренной вены. Далее рану ушивали и обрабатывали раствором 10% повидон-йода [15].

Оценка изменения скорости кровотока в коже

Измерение скорости в коже на латеральной поверхности задней правой конечности крыс (рис. 3) осуществляли неинвазивно доплерографическим методом с применением системы ультразвукового доплерографа датчика УЗ0П-010-01 с рабочей частотой 25 МГц и программного комплекса ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1 («Минимакс», Санкт-Петербург, Россия). В качестве контактной среды использовали Униагель. В ходе анализа определяли изменение средней систолической скорости кровотока в см/с [16].

Определение степени сосудистой проницаемости

Определение величины сосудистой проницаемости оценивали в тесте Майлза. Принцип метода основан на повышении экстравазации азокрасителя синий Эванса при повреждении сосудистой стенки, тогда как

в физиологическом состоянии сосуда краситель не способен проникать в ткани из сосудистого русла. Ход определения: животных фиксировали и в хвостовую вену вводили 0,5% раствор синего Эванса в объеме 200 мл. Экспонировали 30 мин, после чего животное декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, интраперитонеально), отпрепаровывали мышцы правой нижней конечности по ходу глубокой бедренной вены и взвешивали. После чего образец биоматериала переносили в пробирку на 1,5 мл, добавляли 0,5 мл формамида и инкубировали на водяной бане при 55 °С в течение 24 ч. Полученный формамидный экстракт синего Эванса центрифугировали в режиме 1000 g 5 мин и определяли оптическую плотность полученного супернатанта при 620 нм. Количество красителя, высвободившегося из сосудистого русла, определяли по стандартной кривой зависимости «оптическая плотность – концентрация» и выражали в нг/мг ткани [17].

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с применением программного комплекса STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для сравнения групп средних применяли метод ANOVA с пост-тестом Ньюмена – Кейлса. Отличия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РИСУНОК 2. Место стриктуры глубокой бедренной вены
FIGURE 2. The place of stricture of the deep femoral vein

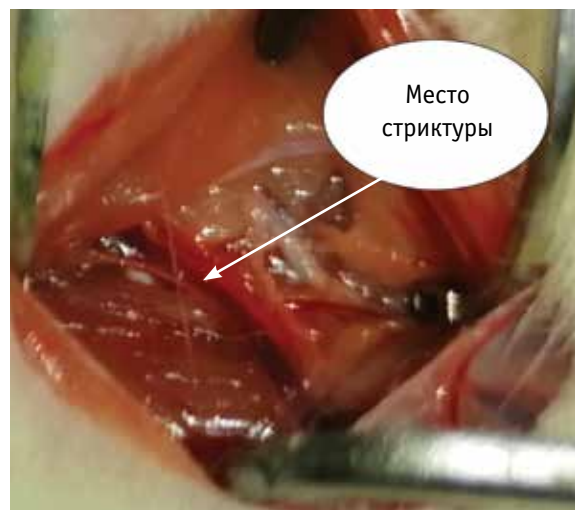
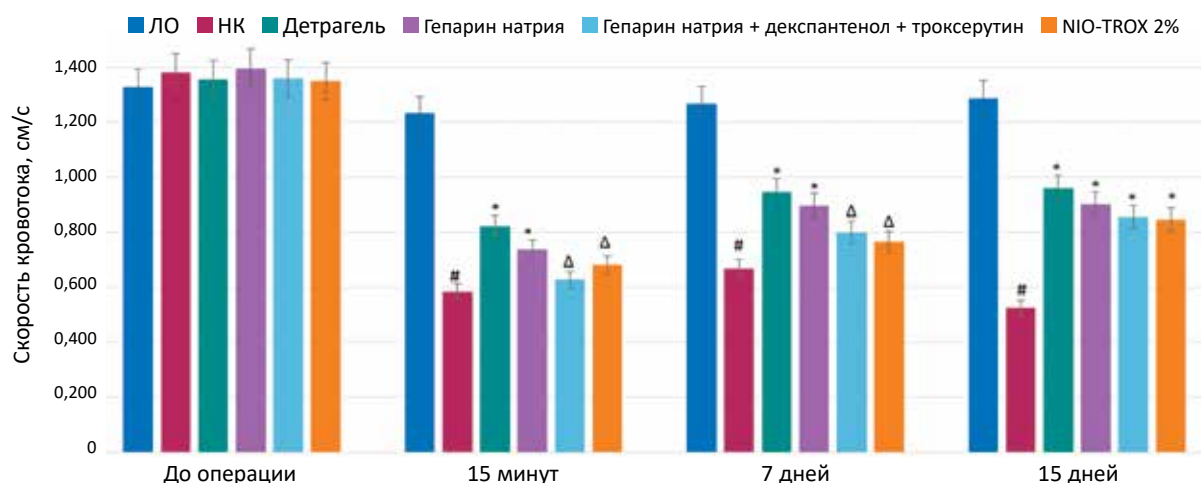


РИСУНОК 3. Место аппликации исследуемых гелей
FIGURE 3. The cite of application of the tested gels



РИСУНОК 4. Изменение скорости локального кровотока в коже у крыс, получавших анализируемые гели в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности
FIGURE 4. Changes in the rate of local blood flow in the skin in rats treated with analyzed gels under conditions of experimental chronic venous insufficiency



	ЛО	НК	Детрагель	Гепарин натрия	Гепарин натрия + декспантенол + троксерутин	NIO-TROX 2%
До операции	1,328	1,381	1,357	1,395	1,358	1,349
15 мин	1,232	0,583	0,821	0,736	0,627	0,680
7 дней	1,266	0,668	0,946	0,896	0,798	0,764
15 дней	1,287	0,525	0,959	0,902	0,855	0,846

ЛО – ложнопериоперированные животные; НК – негативный контроль; Детрагель – группа животных, которой наносили Детрагель; гепарин натрия – группа животных, которой наносили гепарин натрия; гепарин натрия + декспантенол + троксерутин – группа животных, которой наносили гепарин натрия + декспантенол + троксерутин; NIO-TROX 2% – группа животных, которой наносили NIO-TROX 2%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние исследуемых гелей на изменение скорости локального кровотока у крыс с хронической венозной недостаточностью

Результаты представлены на рис. 4. Как видно из полученных данных, исходная скорость кровотока в коже (до моделирования патологии) была сопоставима во всех экспериментальных группах. После воспроизведения хронической венозной недостаточности у НК группы животных отмечено снижение скорости кровотока по отношению к ЛО-группе крыс на 52,7% ($p < 0,05$) – в точке 1 (15 мин), на 47,2% ($p < 0,05$) в точке 2 (7-й день) и на 59,2% ($p < 0,05$) в точке 3 (15-й день). В то время как в группе, где применялся Детрагель, отмечено статистически значимое увеличение скорости кровотока по отношению к группе без фармакологической поддержки: на 40,8% ($p < 0,05$) – через 15 мин после нанесения, на 41,2% ($p < 0,05$) – через 7 дней терапии и на 82,7% ($p < 0,05$) – через 15 дней курсовой аппликации (рис. 4). На фоне применения

гепарин-содержащего геля* также наблюдалось повышение скорости локального кровотока в коже по отношению к НК-группе крыс через 15 мин нанесения, а также спустя 7 и 15 дней курсовой терапии на 26,2% ($p < 0,05$); 34,1% ($p < 0,05$) и 71,8% ($p < 0,05$) соответственно, но цифры увеличения по значениям уступали группе, в которой применялся Детрагель. На уровне тенденции (15,2% при $p = 0,062$) на 15-й день исследований скорость кровотока у крыс, которым наносили Детрагель, была выше аналогичной у крыс, получавших гепарин-содержащий гель*.

В группе применения комбинированного косметического средства** через 15 мин и спустя 7 дней нанесения скорость локального кровотока у крыс статистически значимо не отличалась от аналогичной у НК-группы животных, на 15-й день исследования отмечено повышение скорости кровотока на 61,1% ($p < 0,05$) по отношению к таковой у НК-группы крыс, которое тем не менее уступало значениям, полученным в ранее

* Статистически значимо относительно ЛО-крыс.

** Статистически значимо относительно НК-группы крыс.

описанных группах наблюдения. Аналогичная тенденция изменений была получена при применении геля на основе троксерутина, гепарина и декспантенола***, а именно отмечено повышение (относительно НК-группы животных) скорости кровотока в коже только на 15-й день эксперимента – на 62,9% ($p < 0,05$). При этом у крыс, которым наносили Детрагель, скорость локального кровотока в коже была выше аналогичной у животных, которые получали комбинированное косметическое средство** через 15 мин нанесения и 7 дней терапии: на 20,7% ($p < 0,05$); 23,8% ($p < 0,05$). Также скорость кровотока в точках 1 и 2 (15 мин и 7 дней) у крыс, получавших Детрагель, была выше таковой у животных, получавших гель на основе троксерутина, гепарина и декспантенола***, на 30,9% ($p < 0,05$) и 18,5% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Влияние исследуемых гелей на изменение сосудистой проницаемости у крыс с хронической венозной недостаточностью

В ходе исследования было установлено, что у НК-группы крыс по сравнению с ЛО-животными сосудистая проницаемость увеличилась в 23,1 раза ($p < 0,05$). При курсовой терапии анализируемыми гелями наблюдалось снижение степени проницаемости сосудов. Так, у крыс, получавших Детрагель, проницаемость сосудов уменьшилась по отношению к НК-группе животных на 46,3% ($p < 0,05$), тогда в группах, где применяли гепарин-содержащий гель*, комбинированное косметическое средство**, гель на основе троксерутина, гепарина и декспантенола***, снижение степени сосудистой проницаемости составило 36,4% ($p < 0,05$); 30,5% ($p < 0,05$) и 26,5% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Варикозное расширение вен достаточно распространенное заболевание, затрагивающее около трети трудоспособного населения. Также эстетические проблемы делают неинвазивную терапию варикоза более актуальной. Высокая распространенность этого заболевания, затраты, вероятность осложнений, связанных с его лечением, и необходимость распространения научных данных среди заинтересованных сторон могут оправдать проведение сравнительной оценки существующих подходов к лечению варикозного расширения вен, в частности применение венотонизирующих препаратов [18].

* Статистически значимо относительно ЛО-крыс.

** Статистически значимо относительно НК-группы крыс.

*** Статистически значимо относительно крыс, которым наносили Детрагель.

Ранее авторами было изучено влияние комбинированного геля на основе эсцина, гепарина и эссенциальных фосфолипидов на микроциркуляторные нарушения в рамках венозной гипертензии в связи с варикозным расширением вен. В рамках наблюдения было доказано, что в экспериментальных, стандартизированных условиях даже разовое нанесение препарата на кожу улучшает локальную микроциркуляцию.

Тем не менее данные сравнительных наблюдений влияния местной терапии в литературных источниках отсутствуют.

Проведенное исследование показало, что использование Детрагеля оказывает более благоприятное действие на течение экспериментальной венозной недостаточности по сравнению с остальными изучаемыми местными лекарственными или косметическими средствами. Мы объясняем эти результаты комбинированным составом препарата Детрагель и наличием липосомальной системы доставки

Известно, что эсцин – активный компонент *Aesculus hippocastanum* (каштан конский) – обладает рядом вазотропных эффектов: защищает эндотелий от гипоксического повреждения, обладает противоотечным и противовоспалительным действием [19].

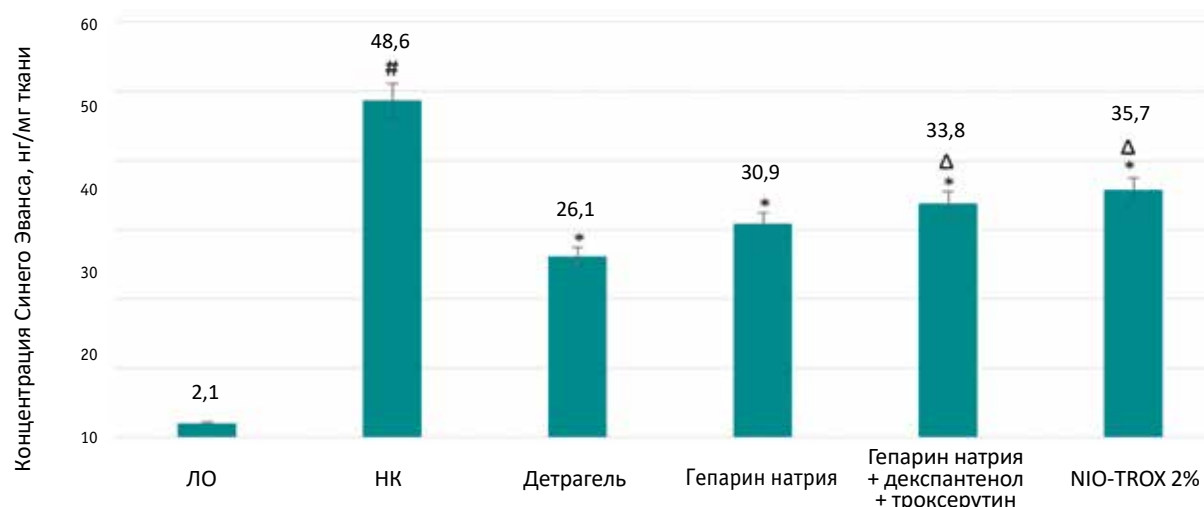
Эсцин характеризуется достаточно высокой абсорбцией при накожном нанесении. В исследованиях чрескожной абсорбции ^3H -эсцин наносили на дорсальные и вентральные кожные покровы мышей, крыс и свиней, биодоступность эсцина составила 25 и 50% соответственно. При местном применении под местом нанесения и в глубоких мышечных структурах были обнаружены высокие концентрации эсцина, но лишь небольшие количества эсцина определялись во внутренних органах, крови и мускулатуре, оцениваемые как 1,1–2,5% [20].

Весомый вклад в развитие венотонизирующего действия вносят и эссенциальные фосфолипиды. A. Ricci et al. установили, что совместное добавление эссенциальных фосфолипидов к эсцину значительно увеличивает эффективность проводимой терапии и способствует снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов в сосудистой стенке, снижая ее проницаемость [21, 22].

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности курсовое применение анализируемых гелей способствовало повышению скорости локального кровотока в коже и снижению степени сосудистой проницаемости. При этом аппликация комбинированного средства на основе гепарина, эсцина и эссенциальных

РИСУНОК 5. Изменение степени проницаемости сосудов у крыс, получавших анализируемые гели в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности
FIGURE 5. Changes in the degree of vascular permeability in rats treated with analyzed gels under conditions of experimental chronic venous insufficiency



ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; Детрагель – группа животных, которой наносили Детрагель; гепарин натрия – группа животных, которой наносили гепарин натрия; гепарин натрия + декспантенол + троксерутин – группа животных, которой наносили гепарин натрия + декспантенол + троксерутин; NIO-TROX 2% – группа животных, которой наносили NIO-TROX 2%.

фосфолипидов Детрагель обеспечивала оптимальную скорость наступления фармакологического эффекта. Об этом свидетельствуют достоверно более высокие показатели скорости локального кровотока в сравнении с группами, которые получали комбинированное косметическое средство; гель на основе троксерутина, гепарина и декспантенола ($p < 0,05$). На уровне тенденции (15,2% при $p = 0,062$) на 15-й день исследований скорость кровотока у крыс, которым наносили Детрагель, была выше аналогичной у крыс, получавших

гепарин-содержащий гель. Также применение Детрагеля позволило достоверно уменьшить проницаемость сосудов как по отношению к НК, так и в группах, где применяли гепарин-содержащий гель; комбинированное косметическое средство; гель на основе троксерутина, гепарина и декспантенола ($p < 0,05$) соответственно.

Поступила / Received 18.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2022

Принята в печать / Accepted 10.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466974>.
2. Bergan J.J., Schmid-Schönbein G.W., Smith P.D., Nicolaides A.N., Boisseau M.R., Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355(5):488–498. <https://doi.org/10.1056/NEJMr055289>.
3. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 Suppl.):2–48. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>.
4. Langer R.D., Ho E., Denenberg J.O., Fronek A., Allison M., Criqui M.H. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1420–1424. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1420>.
5. Bradbury A., Evans C., Allan P., Lee A., Ruckley C.V., Fowkes F.G. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ.* 1999;318(7180):353–356. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7180.353>.
6. Racette S., Sauvageau A. Unusual sudden death: two case reports of hemorrhage by rupture of varicose veins. *Am J Forensic Med Pathol.* 2005;26(3):294–296. <https://doi.org/10.1097/01.paf.0000176283.19127.0e>.
7. Kim J., Richards S., Kent P.J. Clinical examination of varicose veins – a validation study. *Ann R Coll Surg Engl.* 2000;82(3):171–175. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10858678>.
8. Jones R.H., Carek P.J. Management of varicose veins. *Am Fam Physician.* 2008;78(11):1289–1294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19069022>.
9. Brittenden J., Cotton S.C., Elders A., Ramsay C.R., Norrie J., Burr J. et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1218–1227. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400781>.
10. Shingler S., Robertson L., Boghossian S., Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008819. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008819.pub3>.

11. Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W., Uriona Tuma S.M., Stein A.T., Moreno R.M., Vargas E. et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD003229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229>.
12. Salusso P. Management of hemorrhoidal disease in special conditions: A word of caution. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2021;16(1);22–31. <https://doi.org/10.2174/1574887115666200406121308>.
13. Alamgir A.N.M. Vitamins, nutraceuticals, food additives, enzymes, anesthetic aids, and cosmetics. Therapeutic Use of Medicinal Plants and their Extracts: Volume 2. *Springer, Cham.* 2018:407–534. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-92387-1_5?error=cookies_not_supported&code=c34cbf4a-d9ad-4e79-83e5-5d49baa8908f.
14. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., Würbel H. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biology.* 2020;18(7):e3000410. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410>.
15. Patai B.B., Dornyei G., Tokes A.M., Hetthessy J.R., Fees A., Nadasy G.L. Initiation of reticular and spider veins, incompetent perforantes and varicose veins in the saphenous vein network of the rat. *Sci Rep.* 2020;10(1):15381. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71982-z>.
16. Voronkov A.V., Gamzeleva O.Yu. The effect of new forms for external application on the vasodilating function of the endothelium and the concentration of endothelial nitric oxide synthases in rats with an experimental model of a pathological scar at early healing times. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology.* 2017;3(4):151–159. <https://doi.org/10.18413/2313-8971-2017-3-4-151-159>.
17. Radu M., Chernoff J. An in vivo assay to test blood vessel permeability. *J Vis Exp.* 2013;(73):e50062. <https://doi.org/10.3791/50062>.
18. Oliveira R.Á., Mazzucca A.C.P., Pachito D.V., Riera R., Baptista-Silva J.C.D.C. Evidence for varicose vein treatment: an overview of systematic reviews. *Sao Paulo Med J.* 2018;136(4):324–332. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0003240418>.
19. Dudek-Makuch M., Studzinska-Sroka E. Horse chestnut – efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Braz J Pharmacogn.* 2015;25(5):533–541. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.05.009>.
20. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3425–3437. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S207720>.
21. Ricci A., Ruffini F., Cesarone M.R., Cornelli U., Corsi M., Belcaro G. et al. Variations in plasma free radicals with topical aescin + essential phospholipids gel in venous hypertension: new clinical data. *Angiology.* 2004;55(1 Suppl.):11–14. <https://doi.org/10.1177/000331970405500603>.
22. Belcaro G., Cesarone M.R., Dugall M. Microcirculatory Efficacy of Topical. Treatment with Aescin + Essential Phospholipids Gel in Venous Insufficiency and Hypertension: New Clinical Observations. *Angiology.* 2004;55(6 Suppl.):1–5. <https://doi.org/10.1177/000331970405500601>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Поздняков Д.И.

Написание текста – Поздняков Д.И., Герашенко А.Д., Шабанова Н.Б., Саркисян К.Х.

Сбор и обработка материала – Поздняков Д.И., Герашенко А.Д., Шабанова Н.Б., Саркисян К.Х.

Обзор литературы – Герашенко А.Д.

Статистическая обработка – Шабанова Н.Б., Саркисян К.Х.

Утверждение окончательного варианта статьи – Поздняков Д.И., Герашенко А.Д., Шабанова Н.Б., Саркисян К.Х.

Contribution of authors:

Study concept and design – Dmitry I. Pozdnyakov

Text development – Dmitry I. Pozdnyakov, Anastasia D. Gerashchenko, Natalia B. Shabanova, Kristina K. Sarkisyan

Collection and processing of material – Dmitry I. Pozdnyakov, Anastasia D. Gerashchenko, Natalia B. Shabanova, Kristina K. Sarkisyan

Literature review – Anastasia D. Gerashchenko

Statistical processing – Natalia B. Shabanova, Kristina K. Sarkisyan

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Pozdnyakov, Anastasia D. Gerashchenko, Natalia B. Shabanova, Kristina K. Sarkisyan

Информация об авторах:

Поздняков Дмитрий Игоревич, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Шабанова Наталья Борисовна, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; vahlushina@mail.ru

Герашенко Анастасия Дмитриевна, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; anastasia_gerashchenko@mail.ru

Саркисян Кристина Хореновна, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; kristyfarm@rambler.ru

Information about authors:

Dmitry I. Pozdnyakov, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia; pozdnickow.dmitry@yandex.ru

Natalia B. Shabanova, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia; vahlushina@mail.ru

Anastasia D. Gerashchenko, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia; anastasia_gerashchenko@mail.ru

Kristina K. Sarkisyan, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, 357532, Russia; kristyfarm@rambler.ru