

Оригинальная статья / Original article

Сравнительное изучение эффективности применения венотонизирующих лекарственных препаратов в эксперименте

Д.И. Поздняков[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>, pozdniackow.dmitry@yandex.ruВ.В. Козлова, <https://orcid.org/0000-0002-6455-4040>, viktoriai-kv@bk.ruА.А. Карманович, historyandmilana@gmail.comИ.Е. Рыбалко, kinder11101995@yandex.ru

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

Резюме

Введение. Хронические заболевания вен представляют собой распространенную группу заболеваний со значительным риском развития осложнений, требующих своевременной коррекции. Как правило, для лечения и профилактики заболеваний вен применяют венотонизирующие лекарственные средства на основе флавоноидных комплексов.

Цель. Оценить эффективность применения различных венотонизирующих лекарственных препаратов в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности.

Материалы и методы. Варикозное расширение вен моделировали у крыс *Wistar* путем частичной стриктуры глубокой бедренной вены. Исследуемые препараты вводили перорально курсом 30 дней с момента операции. В ходе работы оценивали изменение следующих параметров: скорость локального кровотока в коже в динамике, степени сосудистой проницаемости, концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и матриксной металлопротеиназы 9 (ММР9) в сосудистой стенке. Скорость локального кровотока оценивали методом ультразвуковой доплерографии. Изменение проницаемости сосудов изучали по степени экстравазации красителя синий Эванса в тесте Майлза. Содержание провоспалительных цитокинов и ММР9 определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты статистически обрабатывались.

Результаты. Исследование показало, что курсовое пероральное введение исследуемых лекарственных препаратов венотонизирующего действия приводило к восстановлению гемодинамики и достоверному ($p < 0,05$) снижению степени сосудистой проницаемости по отношению к нелеченым животным. Стоит отметить, что применение очищенной микронизированной фракции флавоноидов 1 («Детралекс») способствовало развитию более выраженного вазотропного эффекта, что отразилось в повышении скорости кровотока и уменьшении проницаемости сосудов по сравнению с остальными изучаемыми препаратами. При этом введение животным очищенной микронизированной фракции флавоноидов 1 приводило к статистически значимому снижению концентрации провоспалительных цитокинов, чего не наблюдалось при использовании других лекарственных препаратов.

Заключение. Курсовое применение очищенной микронизированной фракции флавоноидов 1 приводит к развитию выраженного венотонизирующего действия, выражающегося в восстановлении микроциркуляции, а также позволяет уменьшать воспаление в сосудистой стенке.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, венотонизирующие средства, флавоноиды, микронизированная очищенная фракция флавоноидов

Для цитирования: Поздняков Д.И., Козлова В.В., Карманович А.А., Рыбалко И.Е. Сравнительное изучение эффективности применения венотонизирующих лекарственных препаратов в эксперименте. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(1):166–173. <https://doi.org/10.21518/akh2022-002>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative study of the effectiveness of phlebotonic drugs in the experiment

Dmitry I. Pozdnyakov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-5595-8182>, pozdniackow.dmitry@yandex.ruViktoria V. Kozlova, <https://orcid.org/0000-0002-6455-4040>, viktoriai-kv@bk.ruAlexandra A. Karmanovich, historyandmilana@gmail.comIliya E. Rybalko, kinder11101995@yandex.ru

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

Abstract

Introduction. Chronic venous diseases are a common group of diseases with a significant risk of complications requiring timely correction. As a rule, phlebotonic drugs based on flavonoid complexes are used for the treatment and prevention of venous diseases.

Aim. To evaluate the effectiveness of the use of various phlebotonic drugs in the conditions of experimental chronic venous insufficiency. **Materials and methods.** Varicose veins were modeled in Wistar rats by partial stricture of the deep femoral vein. The studied medicines were administered orally in a course of 30 days from the moment of surgery. During the work, the change in the following parameters was evaluated: the rate of local blood flow in the skin in dynamics, the degree of vascular permeability, the concentration of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) in the vascular wall. The rate of local blood flow was assessed by ultrasound Dopplerography. The change of vascular permeability was studied by the degree of extravasation of the Evans blue dye in the Miles test. The content of proinflammatory cytokines and MMP9 was determined by enzyme-linked immunoassay. The results were statistically processed.

Results. The study showed that the course oral administration of all the studied venotonizing drugs led to the restoration of hemodynamics and a significant ($p < 0.05$) decrease in the degree of vascular permeability in relation to untreated animals. It is worth noting that the use of a micronised purified flavonoid fraction 1 contributed to the development of a more pronounced vasal effect, which was reflected in an increase in blood flow velocity and a decrease in vascular permeability compared to the rest of the studied drugs. At the same time, the administration of micronised purified flavonoid fraction 1 to animals led to a statistically significant decrease in the concentration of proinflammatory cytokines, which was not observed when using other drugs.

Conclusion. The course administration of the micronised purified flavonoid fraction 1 leads to the development of a pronounced phlebotonic effect, expressed in the restoration of microcirculation, a decrease of the inflammation in the vascular wall.

Keywords: chronic venous insufficiency, phlebotonic agents, flavonoids, micronised purified flavonoid fraction

For citation: Pozdnyakov D.I., Kozlova V.V., Karmanovich A.A., Rybalko I.E. Comparative study of the effectiveness of phlebotonic drugs in the experiment. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(1):166–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2022-002>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является распространенным заболеванием, которое имеет тенденцию к ухудшению с возрастом. Заболевание клинически проявляется различно: начиная от бессимптомных форм, сопряженных с косметическими дефектами и заканчивая тяжелыми симптомами, такими как венозная язва. ХВН является относительно распространенной медицинской проблемой, но медицинские работники часто упускают ее из виду из-за недооценки масштабов коморбидности, а также из-за неполноценной диагностики различных проявлений первичных и вторичных венозных заболеваний [1]. Как правило, на этапе оказания первичного лечения пациенты обращаются к врачам терапевтического или флебологического профиля, чтобы облегчить симптомы боли в ногах, дискомфорта, тяжести и отека, которые значительно влияют на качество их жизни. По мере того как ХВН прогрессирует, потребность в лечении возрастает, а качество жизни еще больше снижается. В настоящее время доступны эффективные венотонизирующие лекарственные препараты, а также хирургические процедуры, которые обеспечивают облегчение симптомов, улучшают качество жизни, замедляют прогрессирование заболевания и способствуют заживлению венозных язв. Стоит отметить, что в терапии легких и среднетяжелых форм ХВН целесообразно отдавать предпочтение консервативному лечению венотонизирующими средствами, которое наряду с высокой эффективностью и безопасностью является экономически рентабельным для пациента [2]. На отечественном фармацевтическом рынке венотоники представлены обширной фармакотерапевтической

группой, включающей препараты различного ценового сегмента. П. Лисовским в 2018 г. было показано, что на 2018 г. объем рынка венотонизирующих лекарственных препаратов в РФ составлял около 13,3 млрд руб. в окончательных потребительских ценах, что соответствовало 13,7 млн проданных упаковок в натуральном выражении [3]. Несмотря на достаточный ассортимент венотонизирующих средств, лекарственные препараты данной группы проявляют различный спектр эффективности применения и в клинической практике часто встает вопрос выбора эффективного венотоника [4].

Цель – оценить эффективность применения различных венотонизирующих лекарственных препаратов в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Работа выполнена на 50 крысах самках линии *Wistar* массой 220–240 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). До включения в исследования животные 14 дней содержались в карантинных условиях. Во время исследования крысы размещались по 5 особей в макролоновом клетках в контролируемых условиях вивария: температура воздуха 22 ± 2 °C, относительная влажность $60 \pm 5\%$ 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.

Дизайн исследования

В ходе сравнительной оценки эффективности применения венотонизирующих препаратов для перорального применения были сформированы следующие экспериментальные группы:

- ЛО – ложнооперированные животные (группа без патологического процесса);
- НК – негативный контроль (группа с патологией, но без фармакологической поддержки);
- ОМФФ1 – группа животных с хронической венозной недостаточностью, получавшая очищенную микро-низированную флавоноидную фракцию 1 («Детралекс», АО «Сервье») в дозе 174 мг/кг/сут;
- Диосмин – группа животных с хронической венозной недостаточностью, получавшая диосмин 600 мг в дозе 104 мг/кг/сут¹;
- ОМФФ2 – группа животных с хронической венозной недостаточностью, получавшая очищенную микро-низированную флавоноидную фракцию 2 в дозе 174 мг/кг/сут².

Вводимые дозы рассчитаны на основе инструкции по применению лекарственных препаратов, исходя из максимальной суточной дозы и с учетом межвидового коэффициента пересчета доз для животных

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Флебодиа 600 П N016081/01.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Детравенол ЛП-005365.

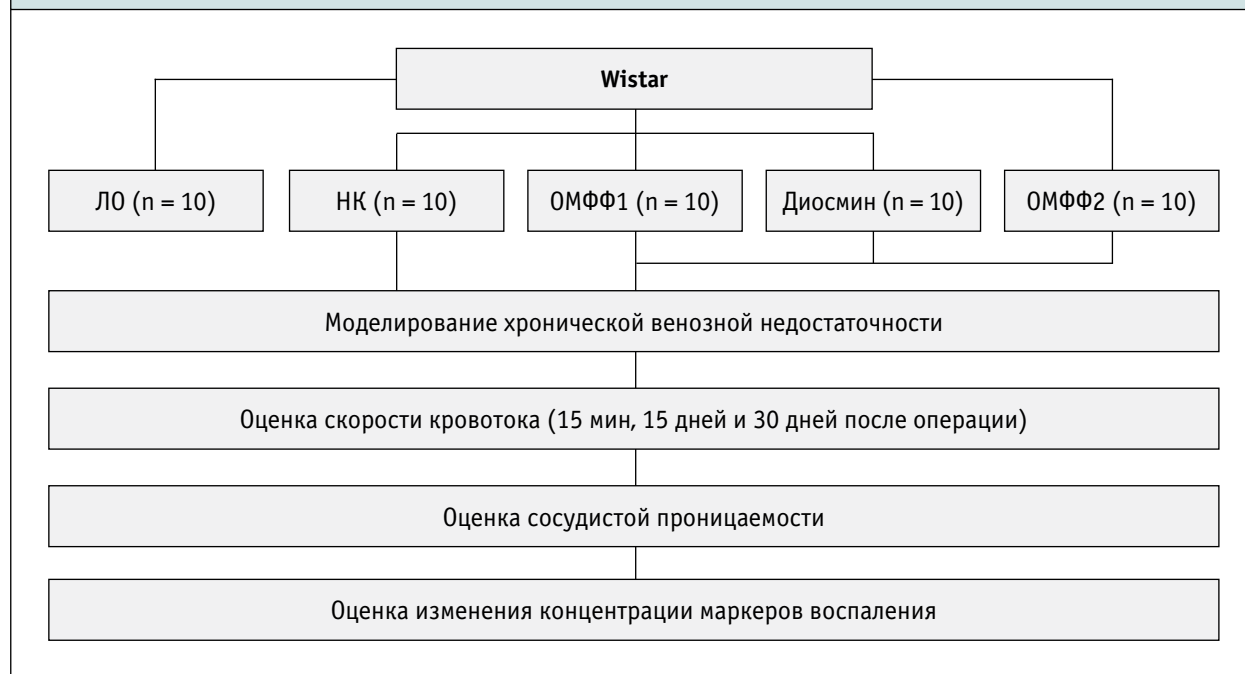
равным для крыс 7,0 [5]. Количество животных в группе равнялось 10 особям. Продолжительность курса терапии составила 30 дней с момента моделирования хронической венозной недостаточности. Исследуемые объекты вводили перорально через атравматичный зонд в виде водной тонкодисперсной суспензии, изготовляемой *ex tempore*. В ходе эксперимента у животных оценивали изменение скорости локального кровотока в коже (базовый показатель до операции, через 15 мин, 15 и 30 дней после моделирования хронической венозной недостаточности), сосудистой проницаемости и концентрации ФНО-α (фактор некроза опухоли-α), ИЛ-6 (интерлейкина-6) и матриксной металлопротеиназы 9 (ММР9) в сосудистой стенке. Дизайн исследования представлен на *рис. 1*.

Экспериментальная модель хронической венозной недостаточности

Крыс анестезировали хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 350 мг/кг): рассекали кожу на внутренней поверхности правой нижней конечности, отпрепарировали мягкие ткани и выделяли глубокую бедренную вену. 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 [6].

Рисунок 1. Дизайн исследования

Figure 1. Study design



Оценка изменения скорости кровотока в коже

Измерение скорости в коже на латеральной поверхности задней правой конечности крыс осуществляли неинвазивно доплерографическим методом с применением системы ультразвукового доплерографа датчика УЗ0П-010-01 с рабочей частотой 25МГц и программного комплекса ММ-Д-К-Minimax Doppler v.2.1 («Минимакс» Санкт-Петербург, Россия). В качестве контактной среды использовали гель «УНИАГЕЛЬ». В ходе анализа определяли изменение средней систолической скорости кровотока в см/сек [7].

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 μ л. Экспонировали 30 мин, после чего животное декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг, интраперитонеально), отпрепарировали мышцу 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 [8].

Определение изменения концентрации провоспалительных цитокинов и металлопротеиназы 9

Оценку изменения ФНО- α , ИЛ-6 и ММР9 осуществляли в сосудах венозного типа, для чего выделяли (участок длиной 10 мм) глубокую бедренную вену ниже места стриктуры, отсекали от тканей и перфузировали фосфатно-солевым буферным раствором в рН = 7,4. После чего сосуд гомогенизировали в аналогичной буферной системе и центрифугировали в режиме 10 000g 10 мин. Полученный супернатант отбирали для проведения иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА-исследование выполнено с использованием видоспецифичных реактивов (производитель – Cloud Clone corp., США) и микропланшетного ридера

Infinite F50 (производитель Tecan, Австрия). Ход анализа выполнен в соответствии с инструкцией производителя набора реактивов. Концентрацию выражали в нг на мл (нанограммы на миллилитры) супернатанта.

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 значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние исследуемых венотонизирующих лекарственных средств на изменение скорости локального кровотока в коже

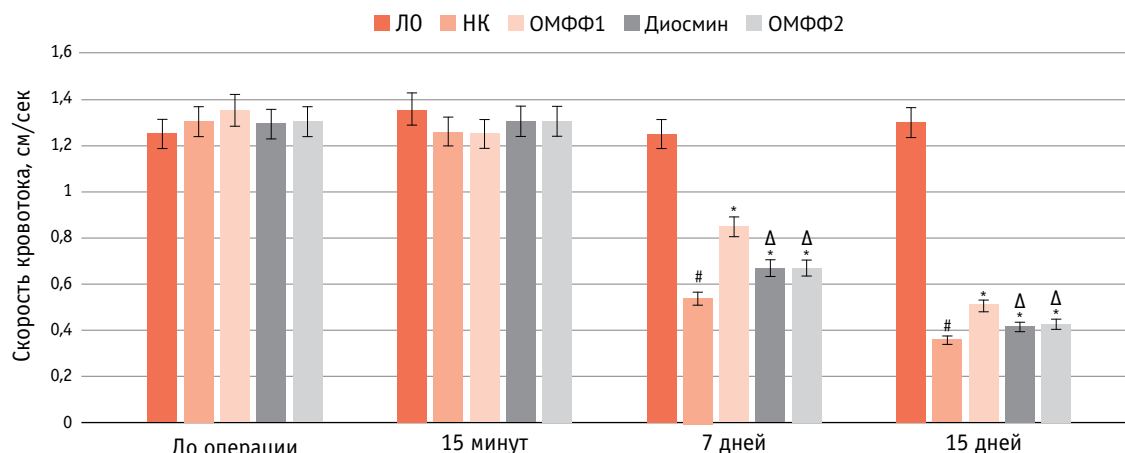
В ходе исследования было установлено, что в условиях ХВН у крыс через 15 мин после проведения операции значимых изменений относительно исходной скорости кровотока отмечено не было (рис. 2). Через 15 дней после моделирования ХВН у животных НК группы отмечено снижение скорости кровотока относительно ЛО крыс на 54,4% ($p < 0,05$). Применение исследуемых венотонизирующих средств в группах ОМФФ1, диосмина и ОМФФ2 способствовало повышению скорости кровотока в коже по отношению к нелеченым животным на 48,5 ($p < 0,05$), 16,9 ($p < 0,05$) и 17,4% ($p < 0,05$) соответственно. При этом уровень кровотока у крыс, получавших ОМФФ1, был выше аналогичного у животных, которым вводили диосмин – на 21,3 ($p < 0,05$) и ОМФФ2 – на 20,9% ($p < 0,05$). Спустя 30 дней после проведения операции у крыс НК группы отмечено прогрессирующее уменьшение уровня кровотока в коже, которая была на 72,5% ($p < 0,05$) ниже таковой у ЛО животных. Курсовое введение анализируемых средств венотонизирующего действия приводило к повышению скорости кровотока относительно НК группы животных: ОМФФ1 – на 41,6 ($p < 0,05$), диосмина – на 15,7 ($p < 0,05$), ОМФФ2 – на 19,1% ($p < 0,05$). Стоит отметить, что введение ОМФФ1 способствовало более значимому ($p < 0,05$) улучшению гемодинамики, нежели введение диосмина и ОМФФ2 (рис. 2).

Влияние исследуемых венотонизирующих лекарственных средств на изменение степени сосудистой проницаемости

В ходе оценки изменения степени проницаемости сосудов (рис. 3) было установлено, что у НК группы крыс по сравнению с ЛО животными сосудистая проницаемость увеличилась в 19,9 раза ($p < 0,05$). В то же

Рисунок 2. Влияние исследуемых средств венотонизирующего действия на изменение уровня кровотока в коже у животных с хронической венозной недостаточностью

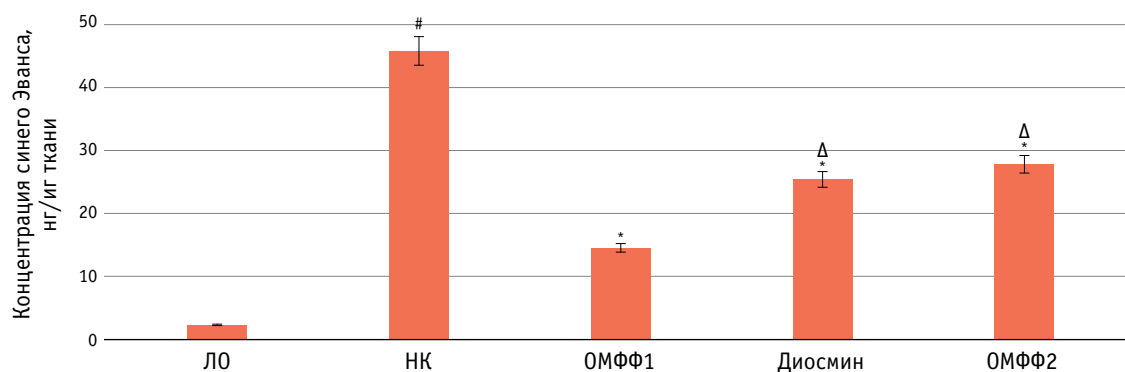
Figure 2. The effect of the studied phlebotonic agents on the change in the level of blood flow in the skin in animals with chronic venous insufficiency



Примечание. # – статистически значимо относительно ЛО крыс (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – статистически значимо относительно НК группы крыс (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – статистически значимо относительно крыс, которым вводили ОМФФ1 (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

Рисунок 3. Влияние исследуемых средств венотонизирующего действия на изменение степени сосудистой проницаемости у животных с хронической венозной недостаточностью

Figure 3. The effect of the studied phlebotonic agents on the change in the degree of vascular permeability in animals with chronic venous insufficiency



Примечание. # – статистически значимо относительно ЛО крыс (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – статистически значимо относительно НК группы крыс (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – статистически значимо относительно крыс, которым вводили ОМФФ1 (тест Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$).

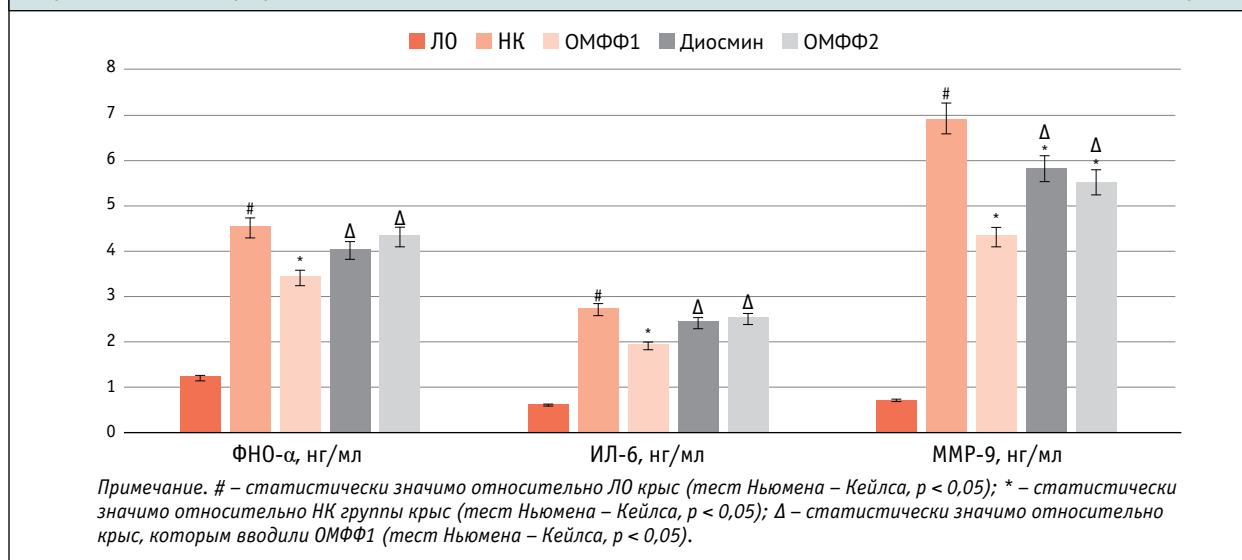
время введение изучаемых венотоников способствовало уменьшению проницаемости сосудов, при этом у крыс, которым вводили ОМФФ1, данный показатель уменьшился на 68,3 ($p < 0,05$), диосмин – на 44,5, ОМФФ2 – на 39,3% ($p < 0,05$). Также было установлено, что курсовое введение ОМФФ1 приводило к более значимому снижению сосудистой проницаемости, чем применение диосмина (на 42,9%, $p < 0,05$) и ОМФФ2 (на 47,8%, $p < 0,05$).

Влияние исследуемых венотонизирующих лекарственных средств на изменение концентрации провоспалительных цитокинов и ММР9 в сосудистой стенке

При проведении данного экспериментального блока было установлено, что у НК группы крыс концентрация ФНО-α, ИЛ-6 и ММР9 (рис. 4) была выше аналогичной у ЛО животных в 3,8 ($p < 0,05$), 4,5 ($p < 0,05$) и 9,9 раза ($p < 0,05$) соответственно. Введение животным

Рисунок 4. Влияние исследуемых средств венотонизирующего действия на изменение концентрации провоспалительных цитокинов и MMP9 в сосудистой стенке у животных с хронической венозной недостаточностью

Figure 4. The effect of the studied phlebotonic agents on the change in the concentration of proinflammatory cytokines and MMP9 in the vascular wall in animals with chronic venous insufficiency



ОМФФ1 способствовало уменьшению концентрации ФНО-α – на 24,4 ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на 29,6 ($p < 0,05$) и MMP9 – на 37,7% ($p < 0,05$) по сравнению с НК группой животных. Стоит отметить, что курсовое введение животным с ХВН диосмина и ОМФФ2 приводило только к снижению концентрации MMP9 на 15,9 ($p < 0,05$) и 20,3% ($p < 0,05$). Также стоит отметить, что на фоне применения ОМФФ1 содержание ФНО-α и ИЛ-6 было достоверно меньше ($p < 0,05$) такового у животных, получавших ОМФФ2, на 21 и 24% соответственно, а также диосмина на 15 и 21% соответственно (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты венотонизирующего действия находят все большее применение в практической флебологии. Наряду с классическими показаниями к применению для данной группы лекарственных препаратов (хроническая венозная недостаточность, геморрой) отмечается рост эффективного использования венотоников в постоперационном периоде [9, 10]. Однако венотонизирующие средства демонстрируют различный уровень эффективности применения, на что указывает M.J. Martinez-Zapata et al., 2020 [11]. Таким образом, представляется актуальным сравнительная оценка терапевтического эффекта венотонизирующих средств в условиях контролируемого эксперимента. В данном исследовании анализировалось изменение фармакологического действия (влияние на скорость локального кровотока, сосудистую проницаемость и реакции воспаления в стенке

сосудов) распространенных на отечественном фармацевтическом рынке венотоников. В качестве изучаемых объектов были выбраны лекарственные препараты на основе очищенной микронизированной фракции флавоноидов и диосмина. В итоге было показано, что наибольшую эффективность применения демонстрирует (Детралекс) ОМФФ1, применение которой приводило к статистически достоверному ($p < 0,05$) по отношению к животным, получавшим диосмин и ОМФФ2, повышению скорости локального кровотока в коже, уменьшению сосудистой проницаемости и снижению концентрации провоспалительных цитокинов, а также MMP9. Особенно следует подчеркнуть снижение содержания MMP9, отмечаемое на фоне применения ОМФФ1. Известно, что MMP играют важную роль в поддержании структуры и функции венозной сосудистой стенки. При избыточной активации под влиянием провоспалительных цитокинов MMP вызывают деградацию белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и эластин, могут оказывать негативное воздействие на эндотелий, а также стимулировать миграцию, пролиферацию гладкомышечных сосудистых клеток, усиливать Ca^{2+} -опосредованную сигнализацию. В результате увеличение активности MMP приводит к дилатации стенки вены, деградации венозных клапанов, которые в свою очередь провоцируют развитие клинической симптоматики ХВН [12]. Таким образом, уменьшение концентрации MMP9 под влиянием исследуемой ОМФФ1 может являться существенным аспектом механизма венотонизирующего действия,

как следствие влияния на симптомы и признаки ХЗВ. Различный уровень эффективности применяемых препаратов, вероятно, может быть обоснован особенностями фармакокинетики флавоноидов. Так, по данным М.И. Савельевой и Д.А. Сычева, нативные флавоноиды имеют низкую степень системной абсорбции, и одним из методов, позволяющих повысить системную биодоступность средств на основе флавоноидов, является микронизация [13]. Данный факт может лежать в основе более выраженного эффекта ОМФФ1 по сравнению с изучаемыми препаратами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в условиях экспериментальной хронической венозной недостаточности применение венотонизирующих средств на основе природных полифенольных комплексов приводит

к восстановлению локальной гемодинамики и уменьшению сосудистой проницаемости, вероятно за счет подавления активности MMP9. Наиболее выраженный эффект в отношении всех параметров наблюдения, включая снижение провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в сосудистой стенке, продемонстрировало средство на основе микронизированной очищенной фракции флавоноидов 1 («Детралекс»), использование которой достоверно (относительно групп животных, получавших диосмин и микронизированную очищенную фракцию флавоноидов 2, повышало уровень внутрикожного кровотока, снижало сосудистую проницаемость и реакции воспаления в стенке сосудов.

Поступила / Received 10.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.12.2022

Принята в печать / Accepted 10.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>.
2. Davies A.H. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl. 1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0881-7>.
3. Лисовский П. Категория «венотоники» – увеличиваем доходность. *Ремедиум.* 2018;(12):34–39. Режим доступа: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/1340>.
Lisovsky P. “Venotonics” category: increasing profitability. *Remedium.* 2018;(12):34–39. (In Russ.) Available at: <https://remedium-journal.ru/journal/article/view/1340>.
4. Кривошеков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е. Сравнительные аспекты применения различных венотоников в лечении венозных трофических язв. *Флебология.* 2022;16(2–2):41–42. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48468229>.
Krivoshchekov E.P., Elshin E.B., Romanov V.E. Comparative aspects of the use of various venotonic agents in the treatment of venous trophic ulcers. *Flebologiya.* 2022;16(2–2):41–42. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48468229>.
5. Верстакова О.Л., Арзамасцев Е.В., Бабаян Э.А., Белоусов Ю.Б., Булаев В.М., Герасимов В.Б. и др. (ред.). *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2005. 832 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19116235&selid=19407578>.
Verstakova O.L., Arzamastsev E.V., Babayan E.A., Belousov Y.B., Bulaev V.M., Gerasimov V.B. et al. (eds.) *Guidelines for experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances.* 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19116235&selid=19407578>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. Плечев В.В., Хафизов А.Р., Плечева Д.В., Юсупов Р.Х., Мустафин В.А. Новые аспекты применения венотоников в сосудистой хирургии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2013;8(6):187–189. Режим доступа: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2013.pdf.
Plechev V.V., Khafizov A.R., Plecheva D.V., Yusupov R.Kh., Mustafin V.A. New aspects of veinotonic application in vascular surgery. *Bashkortostan Medical Journal.* 2013;8(6):187–189. (In Russ.) Available at: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2013.pdf.
10. Smyth R.M., Aflaifel N., Bamigboye A.A. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD001066. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001066.pub3>.
11. Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W., Utrilla 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. MacColl E., Khalil R.A. Matrix Metalloproteinases as Regulators of Vein Structure and Function: Implications in Chronic Venous Disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;355(3):410–428. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.227330>.
13. Савельева М.И., Сычев Д.А. Возможности фармакокинетического моделирования венотоников на примере флавоноидов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018;24(4):76–80. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2018/4/10.htm>.
Savelyeva M.I., Sychev D.A. Possibilities of pharmacokinetic modelling of venotonics illustrated by an example of flavonoids. *Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(4):76–80. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2018/4/10.htm>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Поздняков Д.И.

Написание текста – Поздняков Д.И., Козлова В.В.

Сбор и обработка материала – Поздняков Д.И., Козлова В.В., Карманович А.А., Рыбалко И.Е.

Обзор литературы – Козлова В.В., Карманович А.А., Рыбалко И.Е

Статистическая обработка – Поздняков Д.И., Козлова В.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Поздняков Д.И., Козлова В.В., Карманович А.А., Рыбалко И.Е.

Contribution of authors:

Study concept and design – Dmitry I. Pozdnyakov

Text development – Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya V. Kozlova

Collection and processing of material – Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya V. Kozlova, Alexandra A. Karmanovich, Iliya E. Rybalko

Literature review – Viktoriya V. Kozlova, Alexandra A. Karmanovich, Iliya E. Rybalko

Statistical processing – Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya V. Kozlova

Approval of the final version of the article – Dmitry I. Pozdnyakov, Viktoriya V. Kozlova, Alexandra A. Karmanovich, Iliya E. Rybalko

Информация об авторах:

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

Козлова Виктория Вячеславовна, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; viktoriai-kv@bk.ru

Карманович Александра Андреевна, студент 4-го курса, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; historyandmilana@gmail.com

Рыбалко Илья Евгеньевич, студент 4 -го курса, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; 357532, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, проспект Калинина, д. 11; kinder11101995@yandex.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, Stavropol Region, 57532, Russia; pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Viktoriya V. Kozlova, 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, Stavropol Region, 357532, Russia; viktoriai-kv@bk.ru

Alexandra A. Karmanovich, 4th year Student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Region, 357532, Russia; historyandmilana@gmail.com

Iliya E. Rybalko, 4th year Student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of the Volgograd State Medical University; 11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Stavropol Region, 357532, Russia; kinder11101995@yandex.ru