

Оригинальная статья / Original article

Сравнительная оценка влияния флеботропных средств на проницаемость сосудистой стенки в доклинических исследованиях

А.В. Бузлама[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4236-2387>, buzlamaa@yandex.ru

А.А. Верлина, verlina2016@yandex.ru

А.Ю. Кузнецов, <https://orcid.org/0000-0002-1306-0569>, cuznetsov.aleksandr04@yandex.ru

Е.А. Алексенко, <https://orcid.org/0009-0001-1421-2579>, alexenko.egor@mail.ru

Воронежский государственный университет; 394018, Россия, Воронеж, Университетская площадь, д. 1

Резюме

Введение. В связи с тем что на сегодняшний день недостаточно сведений для определения предпочтений в выборе флеботропных препаратов, целесообразны дальнейшие исследования в данной области.

Цель. Оценить влияние флеботропных средств для местного и перорального применения на проницаемость сосудистой стенки в доклинических исследованиях.

Материалы и методы. Объекты исследования – 6 флеботропных средств для наружного и перорального применения, которые вводили согласно рекомендациям, указанным в инструкциях по применению, за 2 ч до красителя (трипанового синего). Модель для доклинических исследований – тест ксилоловых петехий с окрашиванием трипановым синим. Критерий оценки – интенсивность окрашивания полуколичественно (баллы). Тест-системы – 100 белых аутбредных конвенциональных мышей-самцов.

Результаты и обсуждение. Гепарин + ЭФЛ + эсцин (Детрагель) достоверно снижает интенсивность окрашивания в тесте ксилоловых петехий: при однократном наружном применении – на 25,0% по сравнению с контролем, что достоверно на 60,0% превышает эффективность препарата гепарина 1000 МЕ; при курсовом применении 15 дней – в 2 раза, что достоверно не менее чем на 50% превышает эффект препарата гепарин 1000 МЕ и косметического средства, содержащего троксерутин. МОФФ 1000 мг (Детралекс) при однократном пероральном применении достоверно снижает интенсивность окрашивания на 35,0% по сравнению с контролем, что достоверно на 69,2% превышает эффективность воспроизведенных препаратов МОФФ и диосмина 600 мг. Указанные результаты объясняются различиями в технологии производства, составе компонентов и согласуются с известными данными о клинической эффективности различных групп венотоников.

Заключение. В доклинических исследованиях на модели ксилоловых петехий с окрашиванием трипановым синим установлена высокая эффективность оригинального препарата МОФФ 1 (Детралекс) при однократном пероральном применении и препарата гепарин + ЭФЛ + эсцин (Детрагель) при наружном однократном и курсовом применении 15 дней, что проявлялось достоверной разницей с контрольной группой, не менее чем на 50% превышало эффективность аналогов, что может свидетельствовать о влиянии на проницаемость сосудистой стенки.

Ключевые слова: флеботропные средства, венотоники, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, гепарин, эссенциальные фосфолипиды, эсцин

Для цитирования: Бузлама АВ, Верлина АА, Кузнецов АЮ, Алексенко ЕА. Сравнительная оценка влияния флеботропных средств на проницаемость сосудистой стенки в доклинических исследованиях. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):150–158. <https://doi.org/10.21518/akh2023-042>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of effect of phlebotropic agents on vascular wall permeability in preclinical studies

Anna V. Buzlama[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4236-2387>, buzlamaa@yandex.ru

Alena A. Verlina, verlina2016@yandex.ru

Aleksandr Yu. Kuznetsov, <https://orcid.org/0000-0002-1306-0569>, cuznetsov.aleksandr04@yandex.ru

Egor A. Alexsenko, <https://orcid.org/0009-0001-1421-2579>, alexenko.egor@mail.ru

Voronezh State University; 1, Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia

Abstract

Introduction. As there is insufficient evidence to date to determine phlebotropic drug preferences, further research in this area is warranted.

Aim. To evaluate the effect of topical and oral phlebotropic agents on vascular wall permeability in preclinical studies.

Materials and methods. The objects of the study were 6 phlebotropic agents for external and oral use, which were administered according to the recommendations specified in the instructions for use, 2 hours before the trypan blue. The model for preclinical studies:

the xylene petechiae test with trypan blue staining. The evaluation criterion was the intensity of staining, which was expressed semi-quantitatively (points). The test system was 100 white male outbred conventional mice.

Results and discussion. Heparin + EPL + escin (Detragel) significantly reduces the intensity of staining in the xylene petechiae test. It was found that with a single external application reduces the intensity of staining by 25.0% compared to the control, which significantly by 60.0% exceeded the effectiveness of the drug heparin 1000 IU; with a course application of 15 days in 2 times, which significantly, least by 50%, exceeded the effect of the drug heparin 1000 IU and cosmetic product containing troxerutin. MPFF 1000 mg (Detralex) at a single oral administration significantly reduced the intensity of staining by 35.0% compared to the control group, which significantly by 69.2% exceeded the effectiveness of the reproduced preparations of MPFF and diosmin 600 mg. The indicated results are explained by differences in production technology, composition of components and are consistent with the known data on clinical efficacy of different groups of venotonics.

Conclusion. In preclinical studies on the model of xylene petechiae with trypan blue staining, high efficacy of the original drug MPFF 1 (Detralex) at a single oral application and the drug heparin + EPL + escin (Detragel) at external single and course application for 15 days was established, which showed a significant difference with the control group, not less than 50% exceeded the efficacy of analogues and may indicate the effect on the permeability of the vascular wall.

Keywords: phlebotropic agents, venotonics, micronised purified flavonoid fraction, heparin, essential phospholipids, escin

For citation: Buzlama AV, Verlina AA, Kuznetsov AY, Aleksenko EA. Comparative evaluation of effect of phlebotropic agents on vascular wall permeability in preclinical studies. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):150–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-042>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что для терапии хронических заболеваний вен (ХЗВ) кроме инвазивных вмешательств и компрессионного лечения используется широкий перечень пероральных и местных флеботропных лекарственных средств с различным уровнем доказательности, ряд из которых замедляют прогрессирование заболевания и могут быть весьма эффективными с позиции экономических затрат [1–3]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Варикозное расширение вен нижних конечностей» (2021) [4], под термином «флеботропные лекарственные средства» (синонимы – веноактивные препараты, флебопротекторы, венотоники) понимают группы биологически активных веществ, объединенных способностью повышать венозный тонус, а также уменьшать выраженность веноспецифических симптомов и синдромов (АТХ (анатомо-терапевтическо-химическая классификация) C05B, C05CA, C05CX, B01AB).

Для консервативной фармакотерапии ХЗВ применяют лекарственные препараты различных групп [5–9], включая (коды АТХ):

1) C05 – ангиопротекторы:

- C05B – препараты для лечения варикозного расширения вен:
 - C05BA – гепарины или гепариноиды для местного применения:
 - C05BA53 – гепарин в комбинации с другими препаратами;
 - C05BX – прочие веносклерозирующие препараты, такие как кальция добезилат;
- C05C – препараты, снижающие проницаемость капилляров:
 - C05CA – биофлавоноиды, такие как микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ,

включая диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин), рутозид, диосмин, троксерутин и их комбинации;

- C05CX – препараты, снижающие проницаемость капилляров, такие как каштана конского семян экстракт, в том числе эсцин, винограда красного листьев экстракт и др.;

2) B01 – антитромботические средства:

- B01A – антитромботические средства:
 - B01AB – группа гепарина, такие как сулодексид, гепарин и их комбинации с другими препаратами.

Пероральные флеботропные препараты рекомендуются как безопасные средства устранения симптомов ХЗВ [5, 10–12], при этом имеющиеся данные позволяют судить о безопасности веноактивных препаратов в короткие сроки наблюдения. В частности, известно, что курсовое пероральное применение МОФФ способствует развитию выраженного вазотропного эффекта, обеспечивая повышение скорости кровотока, уменьшение проницаемости сосудов, снижение концентрации провоспалительных цитокинов в доклинических исследованиях [13]. Местные лекарственные формы, содержащие биофлавоноиды (АТХ C05BA53), рекомендуется использовать у пациентов с наличием ХЗВ с целью быстрого купирования веноспецифических симптомов [10, 14–16]. Однако в связи с тем что на сегодняшний день все еще недостаточно сведений [10] для определения предпочтений в выборе флеботропных препаратов, целесообразны дальнейшие исследования в данной области, в том числе оценка влияния флеботропных средств для местного наружного и перорального применения на проницаемость сосудистой стенки.

Цель исследования – оценить влияние флеботропных средств для местного и перорального применения на проницаемость сосудистой стенки в доклинических исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Для проведения исследований были выбраны известные флеботропные средства для местного наружного и перорального применения, относящиеся к основным группам ангиопротекторов и антитромботических средств согласно клиническим рекомендациям [4].

В лекарственной форме *таблеток, покрытых оболочкой*, из лекарственных препаратов фармакотерапевтической группы «Ангиопротекторы¹; капилляро-стабилизирующие средства; биофлавоноиды²», код АТХ C05CA53 «Диосмин в комбинации с другими препаратами», содержащих МОФФ (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин), для анализа выбраны:

- оригинальный лекарственный препарат МОФФ 1000 мг Детралекс (ЛП-№(000880)-(РГ-RU)-080622, «Лаборатории Сервье Индастри»), условное обозначение «МОФФ 1»³;
- воспроизведенный лекарственный препарат МОФФ 1000 мг (ЛП-006590-231120), условное обозначение «МОФФ 2»⁴;
- препарат, содержащий диосмин 600 мг (П N016081/01), условное обозначение «Диосмин»⁵.

Сравнительный анализ состава компонентов лекарственных препаратов фармакотерапевтической группы «Ангиопротекторы» проведен с использованием открытых данных государственного реестра лекарственных средств согласно официальным инструкциям по применению лекарственных препаратов. Анализ данных, приведенных в *табл. 1*, свидетельствует, что перечень активных (МОФФ, в том числе диосмин,

¹ Реестр лекарственных средств. 0010 Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/angioprotektory-i-korrektory-mikrocirkulyacii-54>.

² Реестр лекарственных средств. C05C Препараты, снижающие проницаемость капилляров. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/atc/preparaty-sniyayushhie-pronitsaemost-kapillyarov-378>.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Детралекс®. Номер регистрации ЛП-№(000880)-(РГ-RU), дата регистрации 08.06.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1790a60f-26ef-41b1-a6b4-bd607d89cf01.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. ВЕНАРУС® 1000. Номер регистрации ЛП-006590, дата регистрации 23.11.2020. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9f6a02c0-c733-4523-bf70-cf8a337e5375.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Флебодия 600. Номер регистрации П N016081/01, дата регистрации 18.11.2009. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=242dfa85-9fc6-4a73-94a9-a4ae08d110ff.

Таблица 1. Объекты исследования АТХ C05CA53 – таблетки, покрытые оболочкой, перечень компонентов согласно государственному реестру лекарственных средств

Table 1. Objects of research ATC C05CA53 – coated tablets, list of components according to the State Register of Medicines of the Russian Federation

Состав одной таблетки	МОФФ 1	МОФФ 2	Диосмин
МОФФ, мг	1000	1000	–
В том числе диосмин, мг (%)	900 (90)	900 (90)	600
Флавоноиды в пересчете на гесперидин, мг (%)	100 (10)	100 (10)	–
Происхождение субстанции	Франция	Испания	Испания
Вспомогательные вещества			
Вода очищенная	+	–	–
Желатин	+	+	–
Магния стеарат	+	+	–
Целлюлоза микрокристаллическая	+	+	+
Карбоксиметил-крахмал натрия тип А	+	+	–
Тальк	+	+	+
Кремния диоксид коллоидный	–	–	+
Стеариновая кислота	–	–	+
Вспомогательные вещества (оболочка)			
Натрия лаурил сульфат	+	+	–
Макрогол	+	+	+
Глицерол	+	–	–
Магния стеарат	+	+	–
Гипромеллоза	+	+	+
Краситель железа оксида красного	+	+	+
Титана диоксид	+	+	+
Краситель железа оксида желтого	+	+	–
Целлюлоза микрокристаллическая	–	–	+
Краситель железа оксида черного	–	–	+
Воск	–	–	+

Примечание. МОФФ – микронизированная очищенная флавоноидная фракция; МОФФ 1 – оригинальный лекарственный препарат МОФФ 1000 мг (Детралекс); МОФФ 2 – воспроизведенный лекарственный препарат МОФФ 1000 мг; Диосмин – препарат, содержащий диосмин 600 мг.

флавоноиды в пересчете на гесперидин) и вспомогательных компонентов (5 наименований) оригинального лекарственного препарата МОФФ 1, воспроизведенного лекарственного препарата МОФФ 2 и препарата Диосмин отличается по ряду компонентов. Более того, препарат Диосмин содержит не МОФФ, а только диосмин (один компонент) и имеет отличия в перечне более чем половины вспомогательных компонентов, что может обуславливать различия в фармакологическом действии и параметрах фармакокинетики.

В лекарственной форме геля для наружного применения из средств фармакотерапевтической группы «Ангиопротекторы; средства для лечения варикозного расширения вен; гепарины или гепариноиды для местного применения», код АТХ C05BA53 «Гепарин натрия в комбинации с другими препаратами» выбраны:

- лекарственный препарат Детрагель (ЛП-№(002615)-(РГ-РУ)-260623, АО «Сервье»), условное обозначение «гепарин + эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) + эсцин»⁶;
- лекарственный препарат, содержащий гепарин 1000 МЕ (П N012107/01-130722), условное обозначение «Гепарин 1»⁷;
- косметическое средство, содержащее троксерутин, условное обозначение «Троксерутин+»⁸.

Анализ данных, приведенных в табл. 2, свидетельствует, что перечень основных активных компонентов существенно различается, препарат гепарин + ЭФЛ + эсцин является трехкомпонентным и, в отличие от препарата гепарин 1, кроме гепарина натрия содержит ЭФЛ и эсцин, из вспомогательных компонентов в составе обоих препаратов присутствует менее чем половина перечня (6 наименований), что может обуславливать различия в фармакологическом действии и параметрах фармакокинетики. Косметическое средство троксерутин+, согласно информации на упаковке, в качестве основных активных компонентов содержит троксерутин, экстракт винограда, экстракт конского каштана и при этом полностью отличается по перечню вспомогательных компонентов (табл. 2), что не позволяет считать его аналогичным указанным лекарственным препаратам данной группы.

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Детрагель®. Номер регистрации ЛП-№(002615)-(РГ-РУ), дата регистрации 26.06.2023. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f8ba36c1-723e-4e57-8a8d-245e8bb78c4f.

⁷ Государственный реестр лекарственных средств. Лиотон® 1000. Номер регистрации П N012107/01, дата регистрации 16.09.2011. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7c726964-2978-4949-a2ff-caa74ae45d38.

⁸ Косметическое средство Венарус гель.

Методы доклинических исследований

Для сравнительной оценки влияния выбранного перечня флеботропных средств для наружного и перорального применения на проницаемость сосудистой стенки в доклинических исследованиях использована известная модель ксилоловых петехий с окрашиванием трипановым синим [17], применяемая для оценки капилляропротекторного действия и позволяющая воспроизводить повышенную проницаемость сосудистой стенки. Выход красителя (трипанового синего) в очаг локального асептического воспаления, вызываемого ксилолом, позволяет судить об изменении сосудистой проницаемости под действием воспалительных агентов. Таким образом, интенсивность окраски воспаленного участка отражает степень проницаемости капилляров [17]. Исследования проведены на 100 белых аутбредных конвенциональных половозрелых мышах-самцах массой 18–25 г, полученных из вивария филиала «Столбовая» Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, по 10 особей в каждой группе. Животные содержались в виварии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета в соответствии с общепринятыми санитарными правилами и нормами. Учитывались требования действующих руководств по доклиническим исследованиям лекарственных средств, в том числе «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [17]. Исследования проведены с соблюдением этических принципов экспериментов на животных с учетом требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, протокол этического комитета по экспертизе биомедицинских исследований Воронежского государственного университета №42-02 от 10.04.2023 г. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с применением программного комплекса Statistica 6.0, отличия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Предварительно для проведения исследований животных подвергали пищевой депривации на 18 ч при свободном доступе к воде, проводили выстригание и затем депиляцию поверхности передней брюшной стенки. В день эксперимента 0,3% водный раствор трипанового синего (ЗАО «Вектон», Россия) в объеме 0,3 мл вводили однократно внутривентрально [17]. Через 10 мин после этого на предварительно депилированную поверхность передней брюшной стенки локально в течение 30 сек втирали ксилол (ЗАО «Вектон», Россия) в объеме 0,2 мл. Животным контрольной группы никакие лекарственные препараты не вводили, в каждой серии опытов исследования проводили

Таблица 2. Объекты исследования АТХ C05BA53 – гель для наружного применения, перечень компонентов согласно государственному реестру лекарственных средств

Table 2. Objects of research ATC C05BA53 – gel for external use, list of components according to the State Register of Medicines of the Russian Federation

Состав 1 г	Гепарин + ЭФЛ + эсцин	Гепарин 1	Троксерутин+	Состав 1 г	Гепарин + ЭФЛ + эсцин	Гепарин 1	Троксерутин+
Гепарин натрия	100	1000	–	L-аргинин	–	–	+
Эссенциальные фосфолипиды, мг	10	–	–	Гидроксиэтил мочевины	–	–	+
Эсцин, мг	10	–	–	Глицерет-26	–	–	+
Троксерутин	–	–	+	Циклометикон	–	–	+
Экстракт винограда	–	–	+	Диметикон	–	–	+
Экстракт конского каштана	–	–	+	Бензиловый спирт	–	–	+
<i>Вспомогательные вещества</i>	–	–	–	Карбомер	–	–	+
Изопропанол	+	–	–	Масло виноградных косточек	–	–	+
Глицерол 85%	+	–	–	Ментил лактат	–	–	+
Троламин	+	+	–	Полиглицерил-6 олеат	–	–	+
Метилпарагидроксибензоат	+	+	–	Полиглицерил-10 лаурат	–	–	+
Этилпарагидроксибензоат	+	–	–	Глицерин	–	–	+
Пропилпарагидроксибензоат	+	+	–	Глицерил лаурат	–	–	+
Карбомер-940	+	+	–	Отдушка	–	–	+
Одеколон	+	–	–	Сорбитан пальмита	–	–	+
Этанол 96%	–	+	–	Магнолол/хонокиол	–	–	+
Розмарина масло	+	–	–	Бензоат натрия	–	–	+
Лаванды масло	+	+	–	Сорбат калия	–	–	+
Неролиевое масло	–	+	–	Цитраль	–	–	+
Вода	+	+	+	Гексилциннамаль	–	–	+
Пантенол	–	–	+	Лимонная кислота	–	–	+
Витамин РР	–	–	+	Лимонен	–	–	+
Лецитин	–	–	+				

Примечание. Гепарин + ЭФЛ + эсцин – лекарственный препарат Детрагель; Гепарин 1 – лекарственный препарат, содержащий гепарин 1000; Троксерутин+ – косметическое средство, содержащее троксерутин.

параллельно в контрольной и опытных группах. Животным каждой из опытных групп применяли одно из изучаемых флеботропных средств. В первой серии опытов изучаемые флеботропные средства применяли однократно, во второй серии опытов наиболее эффективные по данным первой серии опытов наружные флеботропные средства применяли ежедневно 1 раз в день краткосрочным курсом 15 дней. Средства для наружного применения наносили наружно тонким слоем в количестве 0,1 мл на площадь депилированной поверхности брюшной стенки ($S = 470 \text{ мм}^2$) за 2 ч до введения трипанового синего. Лекарственные препараты для перорального применения вводили животным за 2 ч до трипанового синего перорально через желудочный зонд в виде

суспензии, изготовленной экстенпорально из порошка измельченных таблеток в дозе, при перерасчете соответствующей суточной для человека согласно инструкции по медицинскому применению препарата. Интенсивность окрашивания трипановым синим определяли индивидуально для каждого животного в течение первых 10 мин после нанесения ксилола, выражали полуколичественно в баллах по известной шкале, где 0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое окрашивание малой площади диаметром не более 6 мм, 2 – более интенсивное окрашивание малой площади не более 3–7 мм, 3 – интенсивное окрашивание средней площади диаметром 4–8 мм, 4 – ярко выраженное окрашивание большой площади, с признаками воспалительной реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что интенсивность окрашивания кожных покровов трипановым синим через 10 мин после нанесения ксилола в контрольной группе здоровых животных находилась в интервалах 1,5–2,4 балла, в среднем $2,00 \pm 0,16$ балла.

При наружном однократном и многократном применении лекарственных препаратов гепарин + ЭФЛ + эсцин, гепарин 1 и косметического средства троксерутин+ в форме геля для наружного применения не выявлено наружных проявлений раздражающего действия и кожных аллергических реакций.

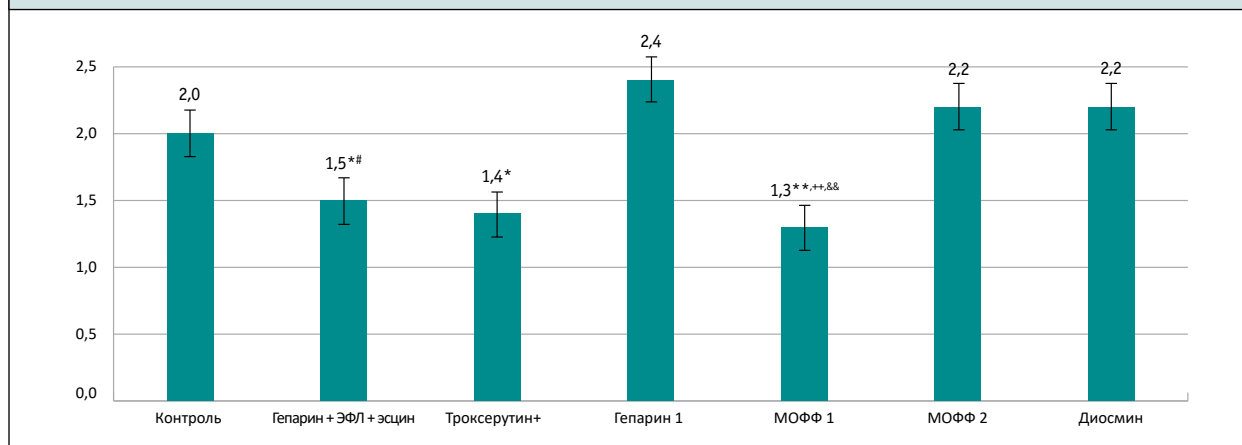
В группе животных, которым однократно наружно применяли лекарственный препарат гепарин + ЭФЛ + эсцин, выявлено значительное достоверное ($p < 0,05$) снижение интенсивности окрашивания через 10 мин после нанесения ксилола на 25,0% ($1,50 \pm 0,22$ балла) по сравнению с контрольной группой, что достоверно ($p < 0,05$) на 60,0% превышало эффективность препарата гепарин 1 (рис. 1). Следует предположить, что наибольшая эффективность препарата гепарин + ЭФЛ + эсцин связана с различиями в составе (табл. 2), известным фармакодинамическим и фармакокинетическим синергизмом компонентов согласно инструкции по медицинскому применению препарата, а именно не только способностью гепарина натрия, помимо антикоагулянтного действия, улучшать микроциркуляцию, проявлять противовоспалительное действие, но и, в отличие от препарата сравнения гепарин 1, наличием тритерпенового сапонины – эсцина,

обладающего вентонизирующим, противовоспалительным действием, выраженной капилляропротективной активностью, а также гидрофильными и липофильными свойствами эссенциальных фосфолипидов, что способствует быстрому проникновению активных ингредиентов препарата через сальные и потовые железы. В группе животных, которым однократно наружно применяли косметическое средство, содержащее троксерутин+, выявлен сходный эффект – снижение интенсивности окрашивания через 10 мин после нанесения ксилола на 30,0% по сравнению с контрольной группой. В группе животных, которым однократно наружно применяли лекарственный препарат гепарин 1, не выявлено снижения интенсивности окрашивания, напротив, наблюдалось его увеличение через 10 мин после нанесения ксилола на 20,0% по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что однократное пероральное применение оригинального лекарственного препарата МОФФ 1 обеспечило значительное достоверное ($p < 0,01$) снижение интенсивности окрашивания через 10 мин после нанесения ксилола на 35,0% ($1,30 \pm 0,15$ балла) по сравнению с контрольной группой, что достоверно ($p < 0,01$) на 69,2% превышало эффективность воспроизведенных препаратов МОФФ 2 и диосмин (рис. 1), что, вероятно, объясняется технологией производства оригинального препарата МОФФ 1 (Детралекс), в отличие от воспроизведенного препарата МОФФ 2, и комплексным, а не однокомпонентным составом (табл. 1), в отличие от препарата

Рисунок 1. Интенсивность окрашивания на модели ксилоловых петехий при однократном применении флеботропных средств, баллы

Figure 1. Staining intensity on the xylene petechiae model of single application of phlebotropic agents, scores



* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

$p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей группы гепарин + ЭФЛ + эсцин с группой гепарин 1.

** $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей группы МОФФ 1 с группой МОФФ 2.

&& $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении показателей группы МОФФ 1 с группой диосмина.

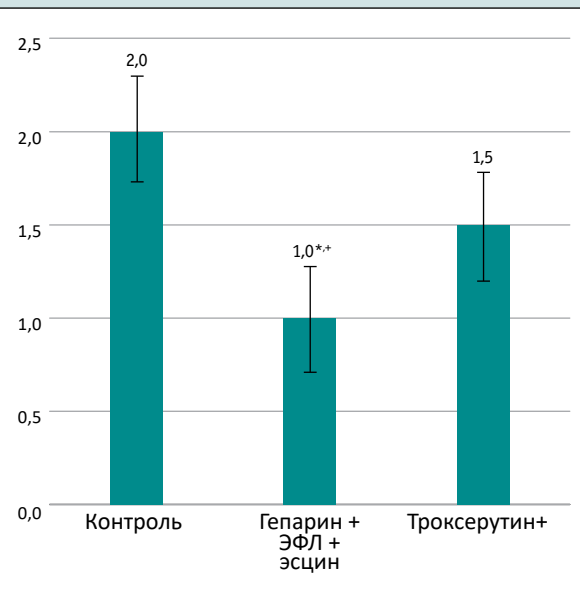
диосмина. Эффективность может быть выше при курсовом применении препарата. Лекарственный препарат МОФФ 2 при однократном пероральном применении не приводил к снижению интенсивности окрашивания, напротив, вызывал тенденцию к увеличению его интенсивности через 10 мин после нанесения ксилола на 10,0% по сравнению с контрольной группой. Лекарственный препарат диосмин при однократном пероральном применении также не приводил к снижению интенсивности окрашивания, напротив, вызывал тенденцию к увеличению интенсивности окрашивания через 10 мин после нанесения ксилола на 10,0% по сравнению с контрольной группой. Указанные результаты согласуются с известными данными доклинических исследований, продемонстрировавших наиболее выраженный эффект МОФФ 1 в отношении снижения сосудистой проницаемости, реакций воспаления, уровня провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 в сосудистой стенке [13] и данных о клинической эффективности различных групп препаратов для лечения ХЗВ, где МОФФ получили степень 1В, немикронизированный диосмин – 2С, экстракты рутозидов и рускуса – 2В [5, 14].

Ввиду того что при однократном применении эффективность проявили местные лекарственные формы гепарин + ЭФЛ + эсцин (лекарственный препарат Детрагель) и косметическое средство троксерутин+, что, вероятно, связано со спецификой данной экспериментальной модели, выявляющей преимущественно местное влияние на проницаемость сосудистой стенки, для следующего этапа исследований по схеме ежедневного курсового применения 15 дней были отобраны именно данные объекты.

Установлено, что ежедневное наружное курсовое применение лекарственного препарата гепарин + ЭФЛ + эсцин в течение 15 дней обеспечило максимальное увеличение выраженности эффекта, значительно достоверно снижая интенсивность окрашивания через 10 мин после нанесения ксилола в 2 раза ($1,00 \pm 0,26$ балла, меньше на 50,0%, $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, что достоверно ($p < 0,01$) на 50% превышало эффективность косметического средства троксерутин+ (рис. 2). Указанный результат следует связывать с упомянутыми различиями в составе компонентов (табл. 2), технологией изготовления лекарственной формы и согласовывать с известной эффективностью препарата гепарин + ЭФЛ + эсцин в терапии симптомов веноз-лимфатической недостаточности. Применение косметического средства троксерутин+ по аналогичной схеме (ежедневно наружно 15 дней) не обеспечивало

Рисунок 2. Интенсивность окрашивания на модели ксилоловых петехий при краткосрочном курсовом применении (15 дней) наружных флеботропных средств, баллы

Figure 2. Staining intensity on the xylene petechiae model during short-term course (15 days) of external phlebotropic agents, scores



* $p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем.

* $p < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей группы гепарин + ЭФЛ + эсцин с группой троксерутина+.

увеличения выраженности эффекта, данный гель оказался менее эффективным по сравнению с референтным препаратом гепарин + ЭФЛ + эсцин, снижение интенсивности окрашивания через 10 мин после нанесения ксилола составило 25,0% по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В доклинических исследованиях на модели ксилоловых петехий с окрашиванием трипановым синим установлена высокая эффективность оригинального препарата МОФФ 1 (Детралекс) при однократном пероральном применении и препарата гепарин + ЭФЛ + эсцин (Детрагель) – при наружном однократном и курсовом (15 дней) применении, что проявлялось достоверной разницей с контрольной группой, не менее чем на 50% превышало эффективность аналогов, что может свидетельствовать о влиянии на проницаемость сосудистой стенки.

Поступила / Received 12.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2023

Принята в печать / Accepted 06.10.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Davies AH. 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>.
2. Богачев ВЮ, Мансилья А, Болдин БВ, Родионов СВ, Дженина ОВ. Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия.* 2019;(3-4):19–33. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33>.
Bogachev VYu, Mansilla A, Boldin BV, Rodionov SV, Dzhennina OV. Pathogenetic substantiation of phlebotropic therapy for chronic venous diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya.* 2019;(3-4):19–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33>.
3. Черных КП, Кубачев КГ, Семенов АЮ, Малышев КВ. Лечение пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;(5):88–93. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905188>.
Chernykh KP, Kubachev KG, Semenov AYU, Malyshev KV. Treatment of patients with lower limb varicose veins disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019;(5):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905188>.
4. Апханова ТВ, Булатов ВЛ, Вахрамьян ПЕ, Волков АМ, Волков АС, Гаврилов ЕК. Варикозное расширение вен нижних конечностей: клинические рекомендации. М.; 2021. 163 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1.
5. Дунаевская СС. Современные принципы симптоматического лечения лимфо-венозной недостаточности. *Амбулаторная хирургия.* 2023;20(1):44–49. <https://doi.org/10.21518/akh2022-004>.
Dunaevskaya SS. Current principles of symptomatic treatment of lymphovenous insufficiency. *Ambulatornaya Khirurgiya.* 2023;20(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2022-004>.
6. Kirkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013422.pub2>.
7. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ. Периперационное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции при эндоваскулярном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(2):88–94. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019214>.
Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYU. Perioperative administration of micronized purified flavonoid fraction in endovascular treatment of varicose disease. *Angiology and Vascular Surgery.* 2019;25(2):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019214>.
8. Роднянский ДВ, Фокин АА. Диосминсодержащие флеботропные препараты при варикозной экземе. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(3):88–92. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019303>.
Rodnyansky DV, Fokin AA. Diosmin-containing phlebotropic drugs in varicose eczema. *Angiology and Vascular Surgery.* 2019;25(3):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019303>.
9. Кузнецов МР, Богачев ВИ, Сапелкин СВ, Папышева ОВ, Несходимов ЛА, Хотинский АА, Мазитова МИ. Дополнительные возможности консервативного лечения пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(1):31–36. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020115>.
Kuznetsov MR, Bogachev VYu, Sapelkin SV, Papisheva OV, Neskhodimov LA, Khotinsky AA, Mazitova MI. Additional possibilities in conservative treatment of patients with post-thrombotic disease of lower limbs. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(1):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020115>.
10. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD003229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229.pub4>.
11. Иванов ЕВ, Бурлева ЕП. Сравнение эффективности различных вариантов консервативного лечения трофических язв и варикозной экземы. *Амбулаторная хирургия.* 2021;18(2):133–143. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-133-143>.
Ivanov EV, Burleva EP. Comparison of the effectiveness of various conservative treatment options for trophic ulcers and varicose eczema. *Ambulatornaya Khirurgiya.* 2021;18(2):133–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-133-143>.
12. Li KX, Diendéré G, Galanaud JP, Mahjoub N, Kahn SR. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(4):e12527. <https://doi.org/10.1002/rth2.12527>.
13. Поздняков ДИ, Козлова ВВ, Карманович АА, Рыбалко ИЕ. Сравнительное изучение эффективности применения венотонизирующих лекарственных препаратов в эксперименте. *Амбулаторная хирургия.* 2023;20(1):165–173. <https://doi.org/10.21518/akh2022-002>.
Pozdnyakov DI, Kozlova VV, Karmanovich AA, Rybalko IE. Comparative study of the effectiveness of phlebotonic drugs in the experiment. *Ambulatornaya Khirurgiya.* 2023;20(1):165–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2022-002>.
14. Nicolaides AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther.* 2020;37(Suppl. 1):1–5. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01218-8>.
15. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol.* 2020;39(3):175–240. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04388-6>.
16. Савельева МИ, Сычев ДА. 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 MI, Sychev DA. 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>.
17. Миронов АН (ред.). *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944 с. Режим доступа: https://bioethics.msu.ru/knowledge/standards/MironovA.N._doklinika_1.pdf.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Бузлама

Сбор и обработка материала – А.В. Бузлама, А.А. Верлина, А.Ю. Кузнецов, Е.А. Алексенко

Написание текста – А.В. Бузлама

Редактирование – А.В. Бузлама, Е.А. Алексенко

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Бузлама

Contribution of authors:

Study concept and design – Anna V. Buzlama

Collection and processing of material – Anna V. Buzlama, Alena A. Verlina, Aleksandr Yu. Kuznetsov, Egor A. Aleksenko

Text development – Anna V. Buzlama

Editing – Anna V. Buzlama, Egor A. Aleksenko

Approval of the final version of the article – Anna V. Buzlama

Информация об авторах:

Бузлама Анна Витальевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Воронежский государственный университет; 394018, Россия, Воронеж, Университетская площадь, д. 1; buzlamaa@yandex.ru

Верлина Алена Андреевна, преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Воронежский государственный университет; 394018, Россия, Воронеж, Университетская площадь, д. 1; verlina2016@yandex.ru

Кузнецов Александр Юрьевич, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Воронежский государственный университет; 394018, Россия, Воронеж, Университетская площадь, д. 1; cuznetsov.aleksandr04@yandex.ru

Алексенко Егор Анатольевич, преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Воронежский государственный университет; 394018, Россия, Воронеж, Университетская площадь, д. 1; alexenko.egor@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Buzlama, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Voronezh State University; 1, Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia; buzlamaa@yandex.ru

Alena A. Vertina, Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Voronezh State University; 1, Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia; verlina2016@yandex.ru

Aleksandr Yu. Kuznetsov, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Voronezh State University; 1, Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia; cuznetsov.aleksandr04@yandex.ru

Egor A. Aleksenko, Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Voronezh State University; 1, Universitetskaya Square, Voronezh, 394018, Russia; alexenko.egor@mail.ru