

УДК 616.14: 615.322.614.27

- Л.В. Яковлева¹, д.фарм.н., проф., зав. центр. наук.–дослід. лаб.
І.В. Трутаєв², к.біол.н., дир. з виробництва
Ю.О. Томашевська³, асист. каф. фармації
Є.М.Горбань⁴, д. м. н., зав. лаб. радіобіол. сект. біол. старіння
- ¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків
²ЗАТ "ХФЗ "Червона зірка", м. Харків
³Національний медичний університет ім. М.О. Пирогова, м. Вінниця
⁴Інститут геронтології АМН України, м. Київ

ВИЯВЛЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ЗАЛЕЖНОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТУ КАПСУЛИ „ВЕНОТОН" ВІД СПЕКТРУ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН ОБРАНИХ РОСЛИН ЗА ДОПОМОГОЮ СТАТИСТИЧНИХ МЕТОДІВ

Захворювання вен продовжують залишатися однією з найбільш актуальних та далеко не вирішених проблем сучасної медицини. Як тромболітики і засоби профілактики тромбоутворення в даний час застосовують лікарські препарати, які впливають на різні ланки системи гемостазу, як окремо, так і в комбінаціях. При цьому антиагрегаційна терапія є невід'ємною частиною патогенетичної терапії захворювань серцево-судинної системи. У патогенезі багатьох, у тому числі широко розповсюджених, захворювань (хронічна венозна недостатність (ХВН), атеросклероз, захворювання нирок, печінки й ін.) порушення в системі гемостазу поєднуються із змінами в судинній стінці. Взаємозв'язок і взаємозалежність цих змін обумовлюють по-

силення патологічного процесу та розвитку важких ускладнень. Тому в лікуванні такого роду патології необхідне застосування як засобів, що корегують гемостаз, так і тих, які забезпечують комплексну дію та поліпшують венотонізуючий вплив на судинну стінку, вітамінів Р, С, есцину та інших діючих речовин [1, 7].

Враховуючи етіопатогенетичні дані захворювань вен, засоби для лікування венозних патологій повинні мати такі властивості: зменшувати проникність капілярів; збільшувати фібринолітичну активність крові та стінок судин; зменшувати адгезію та реактивність лейкоцитів; знижувати активність ряду гідролітичних ферментів; зменшувати агрегацію еритроцитів; поліпшувати мікроциркуля-

цію; підвищувати моторику і контрактильність венозної стінки; виявляти антиоксидантну, протизапальну, протинабрякову, протисклеротичну, видільну, гепато- та кардіопротекторну активність. З огляду на вищевикладене, перспективним є створення нового венотонічного засобу, який би комплексно впливав на різні ланки патогенезу ХВН. Увагу науковців в останні роки все більше привертають препарати для лікування венозних патологій на основі рослинної сировини. Найбільш повно вищезазначеним вимогам відповідають препарати на основі гіркокаштана звичайного [5, 6]. Аналіз літератури дозволяє виділити напрямок розвитку фітотерапії: застосування нативної рослинної сировини в складі композицій, де активні діючі речовини знаходяться в нативному вигляді і посилюють або пролонгують дію один одного [4, 5, 6].

Вченими ТОВ “Лабораторія “Трис” під керівництвом к.ф.н. І.В.Трутаєва було розроблено нову фітокомпозицію для лікування та профілактики запальних захворювань вен – капсули “Венотон”, яка має забезпечити різнобічний позитивний вплив на виражену судинну недостатність і порушення в системі гемостазу.

Препарат “Венотон” містить в капсулі подрібнену суміш лікарських рослин наступного складу з розрахунку на одну капсулу: плоди каштана звичайного – 0,09; листя гамамелісу віргінського – 0,075; трава вівса посівного – 0,03; плоди софори японської – 0,03; трава золотушника звичайного – 0,03; трава гадючника в'язолистного - 0,03; трава буркуну лікарського – 0,015.

Кобзар А.Я. із співавторами [3] розробила метод вивчення кореляційної залежності між фармакологічною активністю лікарських рослин та окремими групами біологічно активних речовин. Крім того, цим же автором запропоновано для полегшення складання зборів з лікарської рослинної сировини експертну оцінку кількості окремих груп БАР, а також фармакологічної активності за системою балів від 0 до 10 [4].

Враховуючи вищевикладене, метою дослідження було:

- зробити експертну оцінку фармакологічної активності та хімічного складу рослинного препарату „Венотон” та провести статистичну обробку одержаних даних із застосуванням методу лінійної кореляції за методом Кобзар А.Я.;

- виявити закономірність залежності фармакологічної активності препарату „Венотон” від спектра хімічних речовин лікарських рослин та показати оптимальність обраного складу;

- на основі одержаних результатів провести доклінічні дослідження капсул „Венотон” як засобу для лікування гострих патологічних станів і/або загострень хронічних захворювань вен.

Матеріали та методи дослідження

У нашому дослідженні, як і у авторів методу, кількісні оцінки діючих речовин поодинокі або відсутні. Теж саме можна сказати про дослідження з фармакологічної активності. Тому дослідження проводили в два етапи. На першому етапі досліджень за допомогою методу експертної оцінки була надана кількісна характеристика спектра хімічних речовин та фармакологічної активності кожної з рослин за системою балів. У дослідженій композиції рослин обирали об'єкти, в яких вміст сапонінів (плоди гіркокаштана звичайного) та флавоноїдів (софори японська) відносять до основних біологічно активних речовин. Наприклад, плоди гіркокаштана звичайного вміщують сапонін есцин від 3 до 13%. Плоди софори японської вміщують рутину 5%–20%. Обидві рослини застосовуються для отримання препаратів венотропної дії [4-6]. Вміст сапонінів та флавоноїдів у цих об'єктах оцінювали максимально у 10 балів.

Решта компонентів рослинної композиції „Венотон” підібрана так, щоб підсилювати та доповнювати біологічну дію гіркокаштана звичайного та софори японської. Вміст сапонінів, кумаринів, флавоноїдів, дубильних речовин, вітамінів, жирних та ефірних олій оцінювали від 0 до 10 балів відповідно проведеному аналізу літератури [3-6].

Експертну оцінку фармакологічної активності проводили аналогічно. Наприклад, зменшення проникності капілярів під дією для плодів гіркокаштана звичайного та софори японської оцінювали у 10 балів, інші об'єкти – від 0 до 10. При описанні видів фармакологічної активності для даного дослідження враховували дію рослин препарату при венозному симптомокомплексі, а також патогенез захворювань, що супроводжується змінами в системі гемостазу та судинній стінці. Результати аналізу наведені в таблиці-матриці, в якій подано хімічний склад досліджених рослин та види їх фармакологічної активності див. табл. Другим етапом дослідження було виявлення залежності фармакологічної активності препарату від спектра хімічних речовин лікарських рослин. З цією метою застосовували розрахунок коефіцієнтів кореляції за допомогою пакета програм „Statistica 6”.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати експертної оцінки в балах хімічного складу та фармакологічної дії препарату „Венотон” представлені в таблиці, кореляційного аналізу – на схемі. Проведений статистичний аналіз експертної оцінки класів хімічних речовин та фармакологічної дії лікарських рослин, що представлені на схемі, показує виражену вірогідну кореляційну залежність, яка підтвердила відомі дані про фармакологічну дію кумаринів, флавоноїдів, вітамінів, жирних олій та білків [4-6].

Таблиця

Основні класи хімічних речовин та фармакологічна активність лікарських рослин, що входять до складу капсул „Веногон”

Клас хімічних речовин, бали	Лікарська рослина сировина							Види фармакологічної активності, бали							
	Кумарини	Флавоноїди	Сапоніни	Дубильні речовини	Вітаміни	Жирні олії	Віткові речовини	Ефірні олії	Капіляротекторна	Збільшення фібринолітичної активності крові та стінок судин	Венотонна	Протисклеротична	Протизапальна та протинабрякова	Гепатопротекторна	Кардіопротекторна
2	1	10	1	10	3	0	10	0	10	10	10	10	10	5	10
0	0,5	0	5	0	0	0	10	10	5	0	0	8	0	0	8
0	1	2	7	0	0	0	2	2	10	8	5	8	0	0	0
2	0,5	0	1	5	2	10	2	2	8	8	5	8	5	5	10
0	0,5	2	5	3	0	0	2	2	5	0	5	8	5	5	0
0,5	0,5	1	1	8	5	10	1	1	5	8	5	8	5	5	8
0	10	0	0	10	10	0	0	0	10	10	10	10	10	10	10

Показана кореляційна залежність суми кумаринів, що входять до складу плодів гіркокаштана звичайного, трави буркуну лікарського та трави вівса посівного з показником збільшення фібринолітичної активності крові та стінок судин. Ці рослини рекомендують при емболії, тромбозі, тромбофлебіті та інфаркту міокарда. Наявність кумарину змен-

шує в'язкість крові й уповільнює її зсідання та діє фібринолітично [4-6]. Виявилось, що кумарини стають своєрідними підсилювачами дії основних біологічно активних сполук, зокрема флавоноїдів [4].

Комплекс рослинних біофлавоноїдів, що входить до рослин венотону (кверцетин, кемпферол та ін.) пригнічує синтез гістаміну та

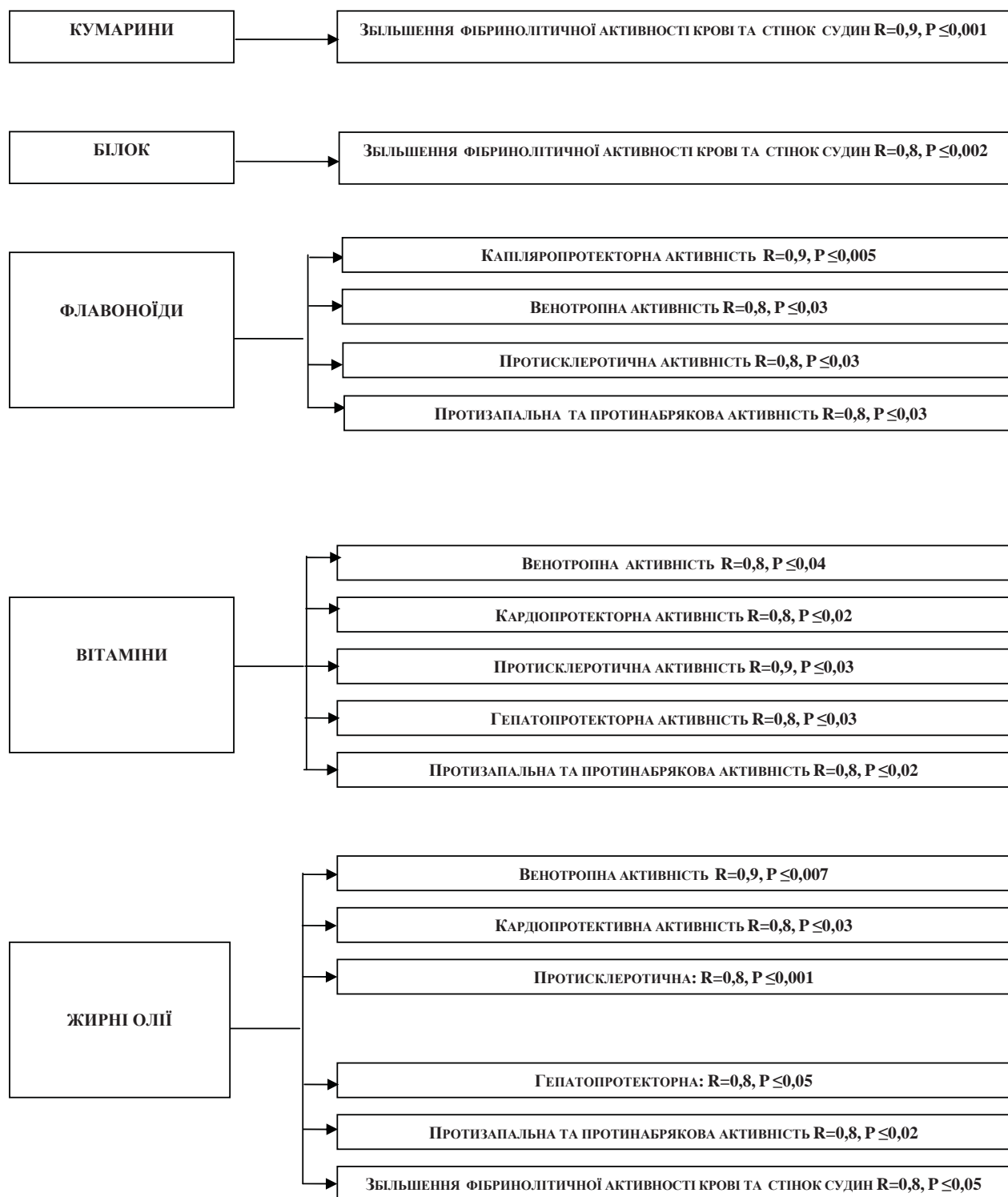


Схема. Результати розрахунку коефіцієнтів кореляції експертної оцінки рослинного складу препарату "Венотон"

лейкотриєнів, через що проявляє протизапальні властивості; зміцнює стінки капілярів, нормалізуючи їх проникність; проявляє антиоксидантні властивості. Біофлавоноїди є сінергістами вітаміну С в утворенні колагену – речовини, що забезпечує механічні властивості сполучної тканини та судинної стінки [4-6]. Тому не дивно, що проведений аналіз показав наявність вірогідної кореляційної залежності між сумарною кількістю флавоноїдів і такими видами фармакологічної активності як капіляротекторна, венотропна, протисклеротична, протизапальна та проти набрякова.

Крім вище описаних діючих речовин до складу рослин препарату „Венотон” входять вітаміни групи В, вітаміни С та Е. В їх присутності та ефективності інших діючих речовин. Вітаміни групи В виявляють позитивну дію на нервову та серцево-судинну системи. Вітамін С є головним водорозчинним антиоксидантом та бере участь в утворенні з проколагену колагену – основного структурного білка сполучної тканини. Вітамін Е – це головний жиророзчинний антиоксидант, який нормалізує процеси скидання крові та поліпшує кровообіг [4-6].

Показник сумарної кількості вітамінів виявив вірогідний кореляційний зв'язок з капіляротекторною, венотропною, кардіотекторною та протисклеротичною активностями.

Плоди каштана звичайного, трава вівса посівного; плоди софори японської, трава буркуна лікарського містять жирні олії. Хоча жирні олії не є в цих рослинах найбільш активними у фармакологічному плані, але відома роль жирних олій при лікуванні та профілактиці атеросклерозу, гепатозу та багатьох інших хвороб. Ненасичені жирні кислоти використовуються як матеріал у побудові клітинних мембран [4]. У нашому дослідженні показник вмісту жирних олій виявив вірогідний кореляційний зв'язок з 6 показниками фармакологічної дії (див. схему).

Насіння гіркокаштану звичайного, трава буркуна лікарського та трава вівса посівного вміщують велику кількість білкових речовин. Вважають, що наявність у лікарській сировині амінокислот може забезпечити оптимальні умови для покращання метаболічних проце-

сів в організмі людини, бо вони виявляються структурними елементами тканинних білків, ферментів, багатьох гормонів, вітамінів, низькомолекулярних БАР. Крім того, амінокислоти використовуються організмом людини для одержання енергії. Природні амінокислоти можуть сприяти пригніченню процесів вільнорадикального окиснення прямо, або як ендогенні метаболіти [4, 5]. У даному дослідженні була показана кореляційна залежність між вмістом білкових речовин та збільшенням фібринолітичної активності крові та стінок судин.

Аналіз кореляційної залежності з показниками кількісного вмісту сапонінів, дубильних речовин та ефірних олій (гадючник в'язолистий, золотушник звичайний) не виявив зв'язку.

Одержані результати були підтверджені при дослідженнях впливу препарату „Венотон” на судинно-тканинну проникність шкіри у щурів на тлі розвитку запального процесу [2], при вивченні ангіотекторної дії ВРЗ в умовах патології на експериментальній моделі гіпервітамінозу Д [9] та транссудативному набряку [8].

Висновки

1. Метод експертної оцінки фармакологічної активності та хімічного складу рослинної сировини та статистичної обробки підтвердив оптимальність обраного складу препарату капсули „Венотон”.

2. Виявлена кореляційна залежність між індивідуальними сполуками, що вміщують рослини препарату „Венотон”, та їх сумарною фармакологічною дією.

3. Одержані результати дають змогу рекомендувати препарат капсули „Венотон” для подальших доклінічних досліджень як капіляротекторного, венотропного й поліпшуючого мікроциркуляцію засобу.

Література

1. Альбицкий А. В., Каралкин В. А., Кузнецов А. Н. Патогенез и диагностика хронической венозной недостаточности: современный взгляд на проблему (лекция) // Флебология. – 2004. – № 10. – С. 63-68.

2. Гладкова Л.В., Трутаєв І.В., Сілаєв А.О., Томашевська Ю.О. Вивчення капіляротекторної дії венотонічного рослинного засобу /Мат. VIII Всеукраїнської науково-прак-

тичної конференції за участю міжнародних спеціалістів „Клінічна фармація в Україні”. – 2008. – С. 102.

3. Кобзар А.Я., Грищенко О.М., Карпенко Л.М. Вивчення кореляційної залежності між фармакологічною активністю настоїв та відварів та окремих груп біологічно активних сполук з лікарської рослинної сировини // Фармац. журн., 1991 – №2. – С. 72-76.

4. Кобзар А.Я. Фармакогнозія в медицині / Навчальний посібник. — К.: Медицина, 2007. — 544 с.

5. Ковальов В.М., Павлій О.Ш., Ісакова Т.І. Фармакогнозія з основами біохімії. / За ред. проф. В.М. Ковальова. — Харків: "МТК-Книга", Видавництво НФАУ, 2004. — 704 с.

6. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник // Відп. ред. А. М. Гродзінський.— К.: 1991. — 543 с.

7. Харкевич Д.А. Венотропные (флеботропные) средства // Эксп. и клин. фармакол. — 2004. — Т.67, № 1. — С. 69-77.

8. Яковлева Л.В., Гладкова Л.В., Литвиненко Г.Л. та ін. Скринінгове дослідження венотонічного рослинного засобу / Всеукраїнський конгрес „Сьогодення та майбутнє фармації”. Тези доп. 16-19 квітня 2008 р., м. Харків. — 2008. — С. 445.

9. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Гладкова Л.В. та ін. Дослідження ангіопротекторної дії венотонічного рослинного засобу в умовах патології на експериментальних моделях гіпервітамінозу Д / Мат. ювіл. конф. з міжнар. участю, присвяч. пам'яті М.І. Борисова. 26 березня 2009 р. — м. Харків — 2009. — с. 279.

Надійшла до редакції 25.06.2009

УДК 616.14: 615.322.614.27

Л.В. Яковлева, И.В. Трутаев, Ю.А. Томашевская, Е.Н. Довгань

ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ЗАВИСИМОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА КАПСУЛЫ „ВЕНОТОН” ОТ СПЕКТРА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ВЫБРАННЫХ РАСТЕНИЙ ПРИ ПОМОЩИ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Ключевые слова: заболевания вен, корреляционный анализ, растительные препараты, химические вещества, фармакологическая активность.

Представлены материалы оптимальности избранного состава и выявление зависимости фармакологической активности препарата „Венотон” от спектра химических веществ лекарственных растений с помощью статистических методов.

Выявлена линейная корреляционная зависимость между индивидуальными соединениями, содержащимися в растениях препарата „Венотон” и их суммарным фармакологическим действием. Полученные результаты дают возможность рекомендовать препарат капсулы „Венотон” для дальнейших доклинических исследований как капилляропротекторного, венотропного и улучшающего микроциркуляцию средства.

L.V. Yakovlieva, I.V. Trutayev, Y.O. Tomashevskaya, Y.M. Dovgan

DETERMINATION OF PATTERN OF DEPENDENCE OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE DRUG VENOTON CAPSULES ON THE SPECTRUM OF CHEMICAL SUBSTANCES OF THE SELECTED PLANTS WITH THE HELP OF STATISTICAL METHODS

Key words: vein diseases, correlation analysis, vegetable drugs, chemical substances, pharmacological activity.

Materials of the study of optimality of the selected formulation and determination of the dependence of pharmacological activity VENOTON drug on the spectrum of chemical substances with the help of statistical methods are given.

Correlation linear dependence between individual combinations, which include plants of the VENOTON drug and their resultant effect were determined. The received results give an opportunity to recommend the VENOTON drug for the further non-clinical studies as a capillary-protective, venotropic and improving microcirculation remedy.

□