

НАНОБИОКОМПОЗИТ НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА В ВИДЕ ГЕЛЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ КАК СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ковальская Г.Н.¹,
Колмакова Е.С.¹,
Никифоров С.Б.²,
Лозовская Е.А.²,
Артемьева А.В.²

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Колмакова Елена Степановна,
e-mail: elena_com85@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В связи с высокой распространённостью хронической венозной недостаточности (ХВН) среди населения, снижением качества жизни пациентов и их ранней инвалидизацией возникает необходимость в разработке современных эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения данного патологического состояния. Нами были разработаны оптимальный состав и технология геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита дигидрокверцетина (ДКВ) и арабиногалактана (АГ), обладающего венопротективным действием. В статье представлены данные по результатам доклинического изучения безопасности и специфической активности геля.

Цель работы. Изучение специфической активности (противоотёчного, антитранссудативного действия) и безопасности геля для наружного применения на основе ДКВ и АГ, используемого для лечения ХВН в рамках доклинических исследований.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения. Исследование проводили на 32 белых крысах-самцах одного возраста в течение 15 дней. Изучение фармакологической активности геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ проводили на модели острого венозного застоя в хвосте крысы (отёк невоспалительного генеза), оценивали прирост объёма хвоста крыс в динамике в опытной и контрольной группах животных. Также было проведено определение раздражающего действия геля на кожный покров животных (проба Мак-Клюра и Олдрича).

Результаты и обсуждение. При исследовании фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отёк невоспалительного генеза) в хвосте крысы было доказано, что разработанная мягкая лекарственная форма в виде геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения оказывает противоотёчную и антитранссудативную активность. Наличие у исследуемого геля местнораздражающего действия в рамках проведённого эксперимента не установлено.

Заключение. В ходе доклинического изучения геля нанобиокомпозита ДКВ и АГ на лабораторных животных доказаны его антитранссудативная активность и безопасность.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, арабиногалактан, нанобиокомпозит, раздражающее действие, антитранссудативная активность

Для цитирования: Ковальская Г.Н., Колмакова Е.С., Никифоров С.Б., Лозовская Е.А., Артемьева А.В. Нанобиокомпозит на основе дигидрокверцетина и арабиногалактана в виде геля для наружного применения как средство для лечения хронической венозной недостаточности в эксперименте. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 212-218. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.24

Статья поступила: 18.07.2022

Статья принята: 23.08.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

NANOBIOCOMPOSITE BASED ON DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN IN THE FORM OF A GEL FOR EXTERNAL USE AS A MEANS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN AN EXPERIMENT

Kovalskaya G.N.¹,
Kolmakova E.S.¹,
Nikiforov S.B.²,
Lozovskaya E.A.²,
Artemieva A.V.²

¹ Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk
664079, Russian Federation)

² Irkutsk Scientific Centre of Surgery
and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Elena S. Kolmakova,
e-mail: elena_com85@mail.ru

ABSTRACT

Background. Due to the high prevalence of chronic venous insufficiency among the population, with a decrease in the quality of life of patients and their early disability, there is a need to develop modern effective and safe means for the prevention and treatment of this pathology. We have developed the optimal composition and technology of a gel for external use based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan, which has a venoprotective effect. The article presents data on the results of a preclinical study of the safety and specific activity of the gel.

The aim. To study the specific activity (decongestant, antitranssudative action) and safety of a gel for external use based on nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan used for the treatment of chronic venous insufficiency in the framework of preclinical studies.

Materials and methods. The object of the study was a gel for external use based on dihydroquercetin and arabinogalactan nanobiocomposite. The study was conducted on 32 white male rats of the same age, for 15 days. The study of the pharmacological activity of a gel based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan, was carried out on a model of acute venous stagnation in the tail of a rat (edema of non-inflammatory genesis), the dynamics of tail volume growth in the experimental and control group of animals was evaluated. The irritant effect of the gel on the skin of animals was also determined, the permeability of the capillaries of the skin was determined.

Results. When studying the pharmacological activity of the gel on a model of acute venous stagnation in the tail, it was shown that a soft dosage form for external use developed on the basis of nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan has decongestant and antitranssudative activity. The presence of a locally irritating effect in the gel under study has not been established in the framework of the experiment.

Conclusion. In the course of preclinical study of the gel of the nanobiocomposite dihydroquercetin and arabinogalactan on laboratory animals, its antitranssudative activity and safety have been proven.

Key words: dihydroquercetin, arabinogalactan, nanobiocomposite, irritant effect, antitranssudative activity

Received: 18.07.2022
Accepted: 23.08.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Kovalskaya G.N., Kolmakova E.S., Nikiforov S.B., Lozovskaya E.A., Artemieva A.V. Nanobiocomposite based on dihydroquercetin and arabinogalactan in the form of a gel for external use as a means for the treatment of chronic venous insufficiency in an experiment. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 212-218. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.24

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является широко распространённым заболеванием, существенно влияющим на качество жизни и трудоспособность пациентов. В последние годы во всём мире отмечается тенденция к росту заболеваемости, увеличению числа осложнённых форм, ведущих к формированию стойкой нетрудоспособности и дальнейшей инвалидации пациентов. В связи с этим постоянно совершенствуются методы лечения данного патологического состояния, расширяется арсенал лекарственных средств, которые позволят сократить период восстановления и увеличить шансы на выздоровление у большинства пациентов [1–3].

Исходя из современных клинических рекомендаций, консервативная терапия ХВН основана на комплексном подходе к лечению. Применение флеботропных препаратов совместно с компрессионной терапией и модификацией образа жизни в настоящее время рассматривают в качестве обязательного компонента в лечении и реабилитации больных варикозной болезнью. Самой широко распространённой группой флеботропных препаратов являются лекарственные средства на основе флавоноидных соединений (диосмин, рутин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция); они обладают мощным капилляропротективным, противовоспалительным и антиаллергическим действием [4–6].

Наряду с препаратами для внутреннего применения при лечении ХВН используются и топические средства, которые оказывают как местнотонизирующее, так и терапевтическое воздействие. Их применение оказывает локальный противовоспалительный, противоотечный и венопротекторный эффекты, что позволяет облегчить клинические симптомы заболевания; также они удобны в применении и обладают высоким профилем безопасности. В связи с этим актуальными являются поиск и выделение из растительного сырья новых высокоэффективных компонентов, обладающих венопротекторным и капилляропротективным действием, и создание на их основе лекарственных форм для наружного применения [7–9].

В настоящее время особый интерес представляет поиск лекарственных препаратов на основе компонентов растений с использованием отечественной сырьевой базы. В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) совместно с ООО ИНПФ «Химия древесины» (г. Иркутск) на основе экстрактивных веществ древесины лиственницы разработаны следующие биологически активные соединения: биофлавоноид дигидрокверцетин (ДКВ) и полисахарид арабиногалактан (АГ).

Биофлавоноид дигидрокверцетин обладает мощным антиоксидантным эффектом, оказывает капилляропротективное, противовоспалительное и антигистаминное действие, обладает мощной Р-витаминозной активностью. Образцы ДКВ, выпускаемые на данный момент в промышленных условиях, отличаются по ко-

личественному соотношению оптических изомеров в своём составе. Основным природным изомером является *транс(+)-2R3R*-изомер ДКВ; именно этот изомер обуславливает биологическую активность данного вещества. Различия в физико-химических параметрах производимых образцов ДКВ можно объяснить разными технологическими условиями их производства: различные параметры процесса (температура, давление, время и т. д.); использование разных растворителей для экстракции (водных или безводных), очистки и кристаллизации. Изменение любого из этих параметров технологического процесса может повлиять на количественное соотношение оптических изомеров в конечном продукте.

При использовании в эксперименте в качестве экстрагента этилацетата содержание *транс(+)-2R3R*-изомера является наибольшим и достигает 99 % от общего выхода ДКВ, в то время как ацетоновые и спиртовые экстракты имеют значительно более низкие показатели. Полученный *транс*-изомер ДКВ обладает не только максимальной биологической активностью, но и высокой стабильностью при хранении. Таким образом, технология, разработанная в лаборатории химии древесины ИрИХ СО РАН с использованием в качестве экстрагента этилацетата позволяет получить продукт с содержанием не менее 97 % *транс*-изомера *(+)-2R3R* изомера от общего количества ДКВ и защитить его от рацемизации при хранении [10].

Биологически активное вещество арабиногалактан – природный полисахарид с гепариноподобной структурой, который обладает антикоагулянтным и гипополипидемическим действием; он биологически индифферентен, нейтрален и неаллергогенен. Ввиду особенностей физико-химических, биологических свойств и структуры АГ способен выполнять функцию неспецифического контейнера адресной доставки для большого количества химических веществ, в том числе биологически активных к тканям и клеткам-мишеням. Можно ожидать, что на основе АГ может быть разработано новое поколение препаратов пролонгированного действия.

Перспективным способом модификации АГ является механическая обработка ударно-истирающими воздействиями, осуществляемая в специальных мельницах – механохимических активаторах. Свойства получаемого нанобиокомпозита определяются как свойством самого полисахарида, так и свойствами введённых в его состав компонентов. При механической обработке смеси биологически активных веществ – ДКВ и АГ – происходит разрушение кристаллической структуры ДКВ и диспергирование его молекул в матрицу АГ. Полученный нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ обладает значительно более высокой растворимостью в воде по сравнению с исходным ДКВ (до 38 раз) и необработанной смесью АГ/ДКВ, что значительно повышает его биодоступность. Таким образом, разработанный нанобиокомпозит на основе ДКВ и АГ представляет интерес для дальнейшей разработки флеботропного ле-

картвенного препарата в виде геля для наружного применения [10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение специфической активности (противоотёчного, антитранссудативного действия) и безопасности геля на основе дигидрохверцетина и арабиногалактана для наружного применения, используемого для лечения хронической венозной недостаточности, в рамках доклинических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе эксперимента на начальном этапе нами были разработаны оптимальный состав и технология изготовления мягкой лекарственной формы для наружного применения (приоритетная справка, заявка № 2022105201; дата приоритета – 25.02.2022). Гель на гидрофильной основе для лечения и профилактики ХВН в качестве действующих фармакологически активных веществ содержит нанобиокомпозит ДКВ и АГ.

Изучение фармакологической активности (анти-транссудативное, капилляропротективное действие) геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ проводили на модели острого венозного застоя в хвосте крысы (отёк невоспалительного генеза) [12]. Также было проведено определение раздражающего действия геля на кожный покров животных (исследования безопасности геля).

Исследования выполнены в рамках совместных исследований Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» и одобрены этическим комитетом. Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись в соответствии с положениями Директивы Европейского сообщества 86/609 ЕЕС о гуманном отношении к экспериментальным животным (1986).

Методику определения фармакологической активности и безопасности проводили на крысах-самцах линии Wistar возрастом 3 месяца, массой 250 г (сток получен из Центра коллективного пользования «SPF-виварий» ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск) в соответствии с договором № 15-2019рз от 11.03.2019) в течение 15 суток.

В исследовании фармакологической активности использовали три группы экспериментальных животных: группа № 1 (контроль) – получавшая наружно гелевую основу; группа № 2 – получавшая гель на основе ДКВ и АГ; группа № 3 – получавшая в качестве препарата сравнения официальный «Троксевазин® гель 2 %» с анти-транссудативным (венопротекторным) эффектом. Экспериментальные животные получали стан-

дартный рацион вивария со свободным доступом к пище и воде.

В эксперименте у лабораторных животных после наложения лигатуры отслеживали и регистрировали прирост объёма хвоста крыс в динамике через определённые промежутки времени (от наложения лигатуры до 4 часов). После снятия лигатуры динамику инволюции отёка отслеживали, регистрировали и анализировали также в течение 4 часов. Животным в опытных группах наносили исследуемые гели до, а также сразу после наложения лигатуры. После её снятия хвост животного также обрабатывали испытываемыми образцами геля. Измерения проводили каждый час электронным штангенциркулем (класс точности – 0,01 мм) в трёх точках по хвосту (см); данные заносили в протокол представления результатов отдельно по каждому животному. Наложение лигатуры на хвост животных и динамику прироста объёма хвоста крыс проводили под общей анестезией с использованием ветеринарных препаратов Золетил-100 в дозе 0,5 мг/100 г массы тела животного и Медитин 0,1 % в дозе 0,005 мг/100 г массы тела животного.

В исследовании безопасности препарата использовали 3 группы экспериментальных животных: группа № 1 (контроль без нанесения препарата на кожу), группа № 2 (втирание в кожу течение 2 мин геля для наружного применения на основе нанобиокомпозита дигидрохверцетина и арабиногалактана в количестве 0,5 г) и группа № 3 (втирание в кожу течение 2 мин гелевой основы в количестве 0,5 г). У крыс непосредственно перед началом эксперимента выбрировалась шерсть в левом сегменте боковой поверхности тела животного на участке размером 5 × 5 см. Экспериментальным группам № 2 и № 3 ежедневно в строго определённое время на данный участок кожи наносились гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ и гелевая основа соответственно. На 15-й день во всех группах экспериментальных животных определялась проницаемость капилляров кожи (проба Мак-Клюра и Олдрича). Животным в центральную часть выбритого участка кожи внутрикожно вводилось 0,2 мл 0,9%-го раствора NaCl. Сравнение пробы Олдрича в группах № 2 и № 3 проводили по отношению к группе № 1 (контроль). Далее фиксировалось время полного рассасывания внутрикожного инфильтрата, регистрируемое в минутах.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистических методов анализа. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании фармакологической активности геля на модели острого венозного застоя (отёк невоспалительного генеза) в хвосте крысы было доказано, что разработанная мягкая лекарственная фор-

ма в виде геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ для наружного применения имеет противоотёчную и антитранссудативную активность. Так, максимальный объём хвоста крыс развивался к 4-му часу после наложения лигатуры.

В контрольной группе животных максимальный объём хвоста крыс достиг наибольшего значения – 60 % ($p \leq 0,05$) от исходного уровня – к 4-му часу и не исчезал даже через 4 часа после снятия лигатуры, оставаясь на уровне 32 % ($p \leq 0,05$) от исходного уровня.

В опытных группах исследуемые препараты подавляли развитие отёка в острый период венозаза через 4 часа после наложения лигатуры: гель с нанобиокомпозитом дигидрокверцетина с арабиногалактаном – до 23 % ($p \leq 0,05$); гель Троксевазин – до 33 % ($p \leq 0,05$) от исходного уровня. Также в опытных группах регистрировали снижение отёчности хвоста после снятия лигатуры в сравнении с группой контроля: гель на основе нанобиокомпозита дигидрокверцетина с арабиногалактаном – до 4 % ($p \leq 0,05$), гель Троксевазин – до 12 % ($p \leq 0,05$) против 32 % ($p \leq 0,05$) в контрольной группе (рис. 1).

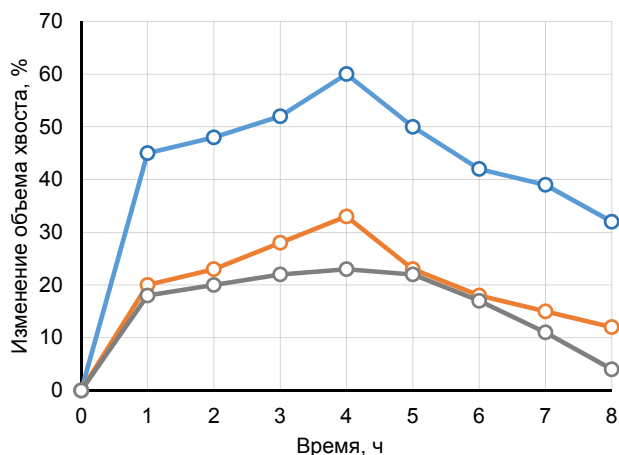


РИС. 1.
Усреднённые кривые динамики транссудации в хвосте крыс в эксперименте: тренд синего цвета – контрольная группа животных; тренд красного цвета – группа животных, у которых применялся гель Троксевазин; тренд серого цвета – группа животных, у которых применялся гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ

FIG. 1.
Average curves of the dynamics of extravasation in the tail of rats in the experiment: the trend in blue is the control group of animals; red trend – a group of animals in which Troxevasin gel was used; gray trend – a group of animals in which a gel based on a nanobiocomposite of dihydroquercetin and arabinogalactan was used

Следовательно, экспериментальный гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ обладает более высоким по сравнению с гелем Троксевазин венопротекторным (антитранссудативным) действием, в основе которого

лежит уменьшение проницаемости венозных сосудов и повышение тонуса их стенок.

При определении раздражающего действия фиксировали время рассасывания внутрикожного инфильтрата солевого волдыря, которое в норме составляет 55–72 мин. Известно, что при воспалительной реакции оно укорачивается до 12–20 мин. Данные исследования представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ НАНОБИОКОМПЗИТА ДКВ И АГ
TABLE 1
SAFETY DATA FOR A GEL BASED ON A NANOBIOCOMPOSITE OF DIHYDROQUERCETIN AND ARABINO GALACTAN

Группы животных	Время рассасывания внутрикожного инфильтрата, мин
Контрольная	55 ± 0,5
Гель на основе нанобиокомпозита АГ и ДКВ	50 ± 0,5
Гелевая основа	50 ± 0,5

На основании полученных данных, ввиду того, что во всех группах животных (контрольная, гель на основе АГ и ДКВ, гелевая основа) время рассасывания инфильтрата близко к норме, можно сделать вывод о том, что гель на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ не обладает раздражающим действием на кожу экспериментальных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе доклинического исследования, направленного на изучение безопасности и специфического действия геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ, содержащего в качестве вспомогательных компонентов карбомер 980, пропиленгликоль, триэтаноламин и воду очищенную, доказаны его высокая венопротективная активность в сравнении с официальным препаратом «Троксевазин гель» и отсутствие раздражающего действия.

Результаты, полученные в ходе эксперимента по доклиническому изучению геля на основе нанобиокомпозита ДКВ и АГ, указывают на перспективность применения данного геля с позиции эффективности и безопасности с целью профилактики и лечения ХВН и актуальность дальнейшего его изучения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2018; (3-4): 36-41. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
2. Шевелева Н.И., Минбаева Л.С. Переменная пневмокомпрессия в лечении хронической венозной недостаточности. *Медицина и экология*. 2014; (3): 72.
3. Дунаевская С.С. Топическая терапия при комплексном лечении хронической венозной недостаточности. *Амбулаторная хирургия*. 2021; 18(2): 55-60. doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-55-60
4. Романова И.С., Кожанова И.Н. Клинико-фармакологическая характеристика флеботропных препаратов системного действия. *Медицинские новости*. 2018; (12): 291.
5. Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2019; (1-2): 27-33. doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33
6. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Медицинский альманах*. 2015; 4(39): 205-209.
7. Варикозное расширение вен нижних конечностей. клинические рекомендации Минздрава России. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/680_1 [дата доступа: 19.07.2022].
8. Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2018; (3-4): 36-41. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
9. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В., Лобанов В.Н. Особенности фармакотерапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Амбулаторная хирургия*. 2016; (3-4): 11-15.
10. Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Левчук А.А., Онучина Н.А. Изучение влияния условий экстракции на выход нативного дигидрокверцетина, содержащего более 97%(+)-2R3R-транс-изомера. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51(1): 39-41. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-39-41
11. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы свойства и перспективы использования (обзор). *Химия растительного сырья*. 2003; (1): 27-34.
12. Nordmann H, Gulati OP. Hemodynamic studies in acute venous stasis edema in rats. *Experientia*. 1984; 40(4): 346-348. doi: 10.1007/BF01952543

Сведения об авторах

Ковальская Галина Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Колмакова Елена Степановна – ассистент кафедры фармации, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: elena_com85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5359-2199>

Лозовская Евгения Александровна – кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: molodegny31@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Никифоров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, заведующий научным отделом экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: telomer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0486-9235>

REFERENCES

1. Kudykin MN. Management of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2018; (3-4): 36-41. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
2. Sheveleva NI, Minbaeva LS. Intermittent pneumatic compression in treatment of chronic venous insufficiency. *Medicine and Ecology*. 2014; (3): 72. (In Russ.).
3. Dunaevskaya SS. Topical therapy for complex treatment of chronic venous insufficiency. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021; 18(2): 55-60. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2021-18-2-55-60
4. Romanova IS, Kozhanova IN. Clinical and pharmacological characteristics of systemic phlebotropic drugs. *Meditsinskie novosti*. 2018; (12): 291. (In Russ.).
5. Voronkov AV, Gamzeleva OYu. Review of modern phlebotropic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2019; (1-2): 27-33. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33
6. Chesnokova NN, Kononova SV, Zaporozhskaya LI, Kudykin MN. Study of segment of regional market of phlebotropic medicines for the treatment and prophylaxis of varicose disease of lower extremities (without ulcers and inflammations). *Medical Almanac*. 2015; 4(39): 205-209. (In Russ.).
7. Varicose veins of the lower extremities. Clinical guidelines of the Ministry of Health Care of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/680_1 [date of access: 19.07.2022]. (In Russ.).
8. Kudykin MN. Management of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2018; (3-4): 36-41. (In Russ.). doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-36-41
9. Bogachev VY, Boldin BV, Dzhennina OV, Lobanov VN. Peculiarities of drug therapy of lower extremities chronic venous insufficiency. *Ambulatory Surgery (Russia)*. 2016; (3-4): 11-15. (In Russ.).
10. Babkin VA, Ostroukhova LA, Levchuk AA, Onuchina NA. Influence of extraction conditions on the yield of native dihydroquercetin containing more than 97 % of (+)-2R,3R-trans isomer. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2017; 51(1): 39-41. (In Russ.). doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-39-41
11. Medvedeva EN, Babkin VA, Ostroukhova LA. Larch arabinogalactan properties and prospects for use (review). *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*. 2003; (1): 27-34. (In Russ.).
12. Nordmann H, Gulati OP. Hemodynamic studies in acute venous stasis edema in rats. *Experientia*. 1984; 40(4): 346-348. doi: 10.1007/BF01952543

Артемяева Арина Викторовна – лаборант-исследователь научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: artemjewa.arina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8749-8187>

Information about the authors

Galina N. Kovalskaya – Dr. Sc. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Pharmacy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: kovalskaya_gn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4472-4003>

Elena S. Kolmakova – Teaching Assistant at the Department of Pharmacy, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: elena_com85@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5359-2199>

Evgeniya A. Lozovskaya – Cand. Sc. (Vet.), Research Officer at the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: molodegny31@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3851-128X>

Sergey B. Nikiforov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: telomer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0486-9235>

Arina V. Artyemyeva – Laboratory Research Assistant at the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: artemjewa.arina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8749-8187>