

ТАРГЕТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ СОСУДИТОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ПОЛИМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Сатардинова Э.Е.^{1,2}, Белоусова О.Н.^{1,3}, Шамараева И.В.⁴, Пранович А.А.⁴, Гурко Г.И.⁴

¹АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, e-mail: irkmapo@irk.ru;

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: o_n_belousova@mail.ru;

⁴Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, e-mail: ibg@gerontology.ru

В данной статье изучены биологические эффекты препаратов флавоноидов (диосмина и гесперидина) в коррекции полиморбидных состояний у людей пожилого возраста. В частности, в статье изложены результаты исследования по изучению уровня сигнальных молекул, таких как иммунореактивный инсулин, глюкоза у пациентов с наличием варикозной болезни вен нижних конечностей и нарушением толерантности к глюкозе. В ходе исследования было доказано, что имеется достоверный эффект снижения концентрации глюкозы в сыворотке крови больных варикозной болезнью вен нижних конечностей и нарушением толерантности к глюкозе при неизменном уровне иммунореактивного инсулина после 30-суточного курса фармакотерапии флавоноидами. Получены данные о более высокой лабильности иммуноферментативных комплексов глюкозо-инсулиновой системы в среднем возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, таргетная терапия, флавоноиды, гериатрия, сосудистая терапия, варикозная болезнь вен нижних конечностей, нарушение толерантности к глюкозе.

TARGETED IMPACT VASCULAR THERAPY IN THE CORRECTION OF POLYMORBID CONDITIONS IN THE ELDERLY

Satardinova I.E.^{1,2}, Belousova O.N.^{1,3}, Shamaraeva I.V.⁴, Pranovich A.A.⁴, Gurko G.I.⁴

¹Autonomous non-commercial organization "Research medical center "Gerontology", Moscow, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

²Irkutskstate medical Academy of postgraduate education, Irkutsk, e-mail: irkmapo@irk.ru;

³FGAOU VO "Belgorod state national research University", Belgorod, e-mail: o_n_belousova@mail.ru;

⁴Autonomous scientific non-profit organization higher education scientific research centre "Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology", Saint Petersburg, e-mail: ibg@gerontology.ru

This article studied the biological effects of preparations of flavonoids (diosmin and hesperidin) in the correction polymorbid conditions in the elderly. In particular, the article presents the results of a study on the level of signaling molecules such as immunoreactive insulin, glucose, patients with the presence of varicose veins of the lower extremities and impaired glucose tolerance. In the course of the study, it was proven that there is a significant effect of lowering the concentration of glucose in the serum of patients with varicose veins of the lower extremities and impaired glucose tolerance for the same level of immunoreactive insulin after the 30-day course of pharmacotherapy flavonoids. The obtained data on the higher lability immunofermentative complexes of glucose-insulin system in middle age compared to an older age.

Keywords: elderly and senile age, targeted therapy, flavonoids, geriatrics, vascular therapy, varicose veins of the lower extremities, impaired glucose tolerance.

Актуальность проблемы

Основными проблемами гериатрических пациентов являются полиморбидность и полипрагмазия. Большинство специалистов называют сочетанное применение гесперидина и диосмина «эталонным» флебопротектором, имея в виду многоцелевой механизм действия, удобство использования, высокую биодоступность и безопасность. Многочисленные

исследования подтверждают высокую эффективность такого сочетания при снижении отечности тканей и других симптомов болезни на всех стадиях варикозного расширения вен нижних конечностей [5-7].

Результаты российского многоцентрового исследования «Дефанс» убедительно свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного применения гесперидина и диосмина в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. В ходе этого исследования было доказано снижение ощущения тяжести, утомляемости, повышение переносимости физических нагрузок и субъективной оценки качества жизни. Сделан вывод, что микронизированный диосмин рекомендуется использовать в предоперационном и послеоперационном периоде, что снижает уровень болевого синдрома, степень гематом и повышает выносливость пациентов. Полученные данные подтверждают необходимость применения поливалентных венотоников в комплексной терапии разных форм варикозной болезни вен нижних конечностей [1,3,6,11,12].

Высокий уровень доказательной эффективности лечения варикозной болезни вен нижних конечностей с сочетанным применением гесперидина и диосмина у лиц старших возрастных групп [2,4,6,14]. Флебопротекторные свойства сочетанного применения гесперидина и диосмина с дополнительным плейотропным механизмом действия подтверждают данные многих клинических исследований [6,8,9,12,13].

Нарушение толерантности к глюкозе, приводящее в развитии сахарного диабета или метаболическому синдрому, является одной из основных причин инвалидизации в пожилом возрасте. Одним из патологических проявлений этого заболевания является гипергликемия. Хотя к настоящему времени разработано множество лекарственных средств для лечения пациентов с инсулин-независимой гипергликемией, однако, они все еще являются неэффективными и относительно токсичными. Экспериментальные исследования, направленные на поиск нетоксичного лекарственного средства, имеющего повышенную эффективность в отношении снижения уровня глюкозы в крови, привели к неожиданному результату, свидетельствующему о том, что биофлавоноиды обладают превосходным действием, понижающим уровень глюкозы в крови [4,6,10]. Группа исследователей из Кореи установила, что ряд флавоноидов, в том числе диосмин и гесперидин, эффективно снижают уровень глюкозы в крови животных с стрептозотоцин индуцированным диабетом 2 типа, а также у людей с нарушениями толерантности к глюкозе [10,14]. В связи с вышеперечисленным актуальным представляется исследовать таргетное воздействие биофлавоноидов, таких как гесперидин и диосмин, на статус пациентов пожилого возраста с наличием варикозного расширения вен нижних конечностей и нарушением толерантности к глюкозе.

Цель исследования. Изучить таргетное воздействие сосудистой терапии в коррекции полиморбидных состояний у пациентов пожилого возраста с варикозным расширением вен нижних конечностей и нарушением толерантности к глюкозе.

Материал и методы. В исследование было включено 275 пациентов среднего и пожилого возраста, среди них 60 пациентов практически здоровые – 30 человек среднего возраста и 30 пациентов пожилого возраста, 110 пациентов с варикозным расширением вен, из них – 60 пациентов среднего возраста и 50 пациентов пожилого возраста, 105 пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей и нарушением толерантности к глюкозе – 55 пациентов среднего возраста и 50 пациентов пожилого возраста. Диагностика нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) проводилась нами в соответствие с национальными рекомендациями по диагностике и лечению метаболического синдрома от 2009 года, где нарушение толерантности к глюкозе – уровень глюкозы в плазме через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л. Варикозная болезнь вен (ВБВ) нижних конечностей также была выставлена согласно МКБ – варикозное расширение вен нижних конечностей (I83).

Группы пациентов принимали препараты диосмин и гесперидин (в виде коммерческого препарата «Детралекс»: Detralex, код АТХ: C05CA53, производитель: Les Laboratoires Servier (Франция)) в дозировке 1000 мг 2 раза в сутки по схеме, предложенной производителем. Все больные принимали препарат в течение 30 суток. Все результаты исследования фиксировались в начале эксперимента и через 30 суток после приёма терапии.

Для определения таргетного влияния сосудистой терапии нами было проведено исследование в сыворотке крови уровня иммунореактивного инсулина, глюкозы.

Содержание глюкозы и иммунореактивного инсулина определяли в сыворотке крови, взятой из локтевой вены в утреннее время натощак (производили забор крови пункционным методом с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку). Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли ферментативным методом на основе глюкозооксидазной реакции с использованием наборов реактивов «Fluitest® GLU» фирмы BioCon (Германия). Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с использованием набора реактивов «рио-ИНС-ПГ-1251» «ХОП ИБОХ НАНБ» (г. Минск, Беларусь) на сцинтилляционном счетчике «WALLAC 1470 WIZARD TM FACIT E 560» (Финляндия).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования нами было установлено, что уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови людей среднего и пожилого возраста с диагнозом варикозное расширение вен (ВБВ) нижних конечностей существенно не отличается, однако присоединение

нарушения толерантности к глюкозе приводит к достоверному увеличению этого показателя. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Зависимость уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больных ВБВ нижних конечностей среднего и пожилого возраста от степени полиморбидности

Показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови					
		В начале исследования			Спустя 30 суток		
		Здоровые	ВРВ нижних конечностей	ВРВ нижних конечностей + НТГ	Здоровые	ВРВ нижних конечностей	ВРВ нижних конечностей + НТГ
Иммунореактивный инсулин, мкЕД/мл	Средний	6,5±1,4	6,5±1,4	14,0±2,0*, #	6,5±1,4	6,2±1,4	12,0±2,0*, #
	Пожилой	4,4±1,1 о	4,2±1,0 о	13,0±2,1*, #, о	4,3±1,1 о	4,1±1,0*, о	9,6±1,8*, #, о, ¥

* $p > 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми;

$p < 0,05$ по сравнению с пациентами с ВРВ нижних конечностей;

° $p > 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

¥ $p < 0,05$ разность достоверна между равными группами пациентов до начала терапии и спустя 30 суток.

По данным таблицы 1, уровень иммунореактивного инсулина у здоровых людей среднего возраста практически не отличается от уровня, выявленного у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей ($p > 0,05$). Однако при присоединении нарушения толерантности к глюкозе достоверно ($p < 0,05$) повышаются почти в 2 раза.

У пациентов пожилого возраста наблюдается общая тенденция к более низкому уровню иммунореактивного инсулина в сыворотке крови по сравнению с пациентами среднего возраста во всех группах испытуемых, разность показателей достоверна ($p < 0,05$) (Рисунок 1).

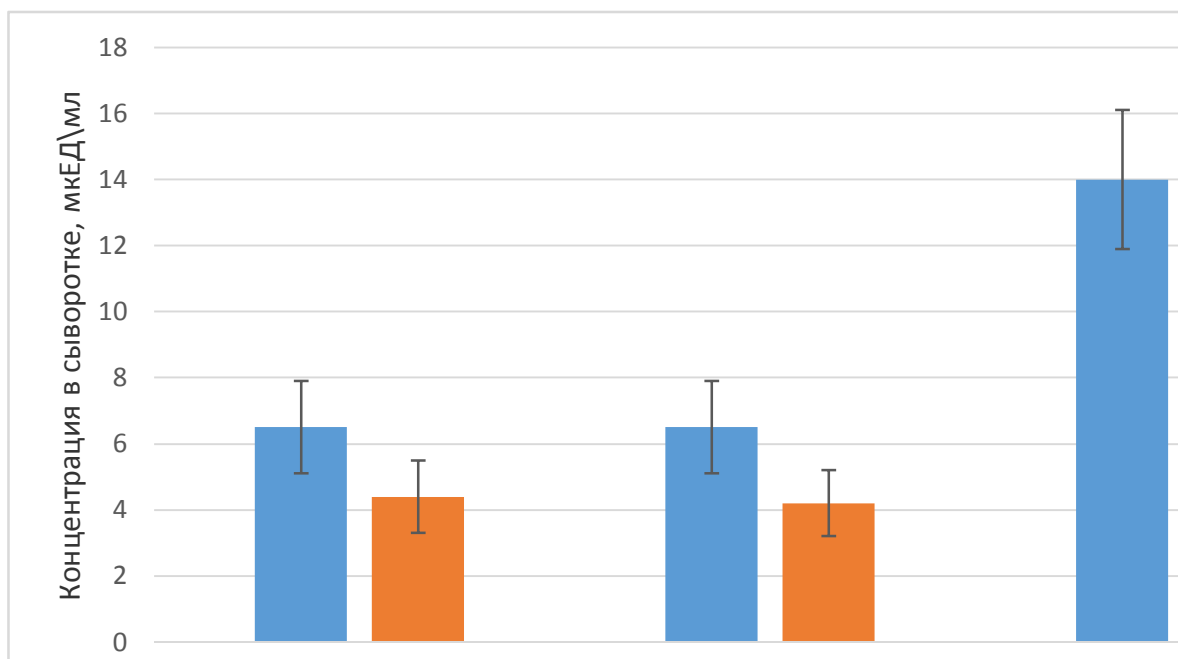


Рис.1. Уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больных ВБВ в зависимости от возраста и сопутствующего НТГ

Сочетанное применение сосудистой терапии в виде гесперидина и диосмина в течение 30 суток не выявило достоверного изменения концентрации иммунореактивного инсулина в сыворотке крови относительно здоровых людей и у пациентов с ВБВ нижних конечностей ($p > 0,05$) по сравнению с уровнями до начала фармакотерапии (табл. 1).

Как видно из рисунка 2, общие тенденции в изменении уровня иммунореактивного инсулина в зависимости от уровня полиморбидности, возраста и состояния пациента через 30 суток после сочетанного применения гесперидина и диосмина повторяют таковые до начала лечения.

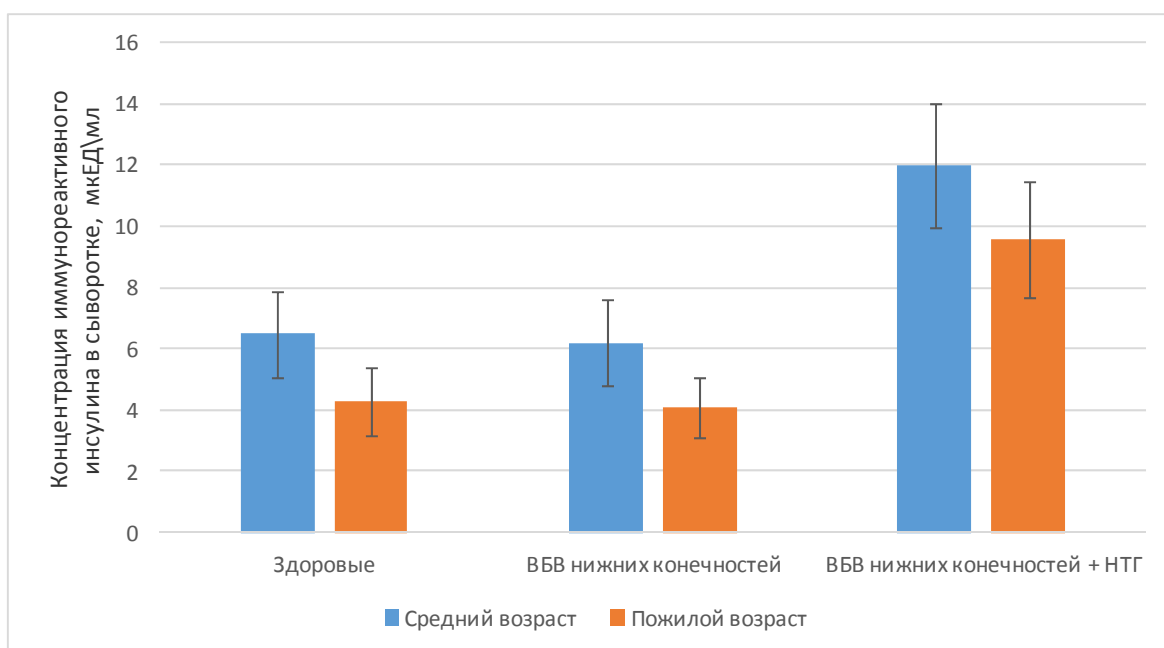


Рис.2. Уровень иммунореактивного инсулина в сыворотке крови пациентов с ВБВ нижних конечностей в зависимости от возраста и сопутствующего НТГ через 30 суток от начала лечения

Однако имеется достоверное снижение уровня иммунореактивного инсулина у пациентов пожилого возраста с ВБВ нижних конечностей и НТГ через 30 дней от начала терапии, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), что подтверждает положительное влияние таргетной сосудистой терапии в виде гесперидина и диосмина на углеводный обмен у пациентов пожилого возраста с полиморбидностью.

В ходе нашего исследования также было выявлено, что уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов среднего и пожилого возраста с ВБВ нижних конечностей существенно не отличается, однако присоединение НТГ приводит к достоверному увеличению этого показателя. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Зависимость уровня глюкозы в сыворотке крови больных ВБВ нижних конечностей среднего и пожилого возраста от степени полиморбидности

Показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови				
		В начале исследования		Спустя 30 суток		
		Здоровые	ВРВ нижних конечностей	Здоровые	ВРВ нижних конечностей	ВРВ нижних конечностей + НТГ

			остей				
Глюкоза, ммоль/л	Средний	4,5±0,4	4,6±0,5	9,8±0,7*. [#]	4,1±0,3	4,4±0,4*	6,3±0,6*. ^{#,†}
	Пожилой	4,5±0,4	4,7±0,5	9,6±0,7*. [#]	4,1±0,3	4,6±0,4	7,9±0,6*. ^{#,0,†}

* $p > 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми;

[#] $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с ВБВ нижних конечностей;

⁰ $p > 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста;

[†] $p < 0,05$ разность достоверна между равными группами пациентов до начала терапии и спустя 30 суток.

Как видно из данных таблицы 2, уровень глюкозы у здоровых людей среднего возраста не отличается от уровня, выявленного у пациентов с ВБВ нижних конечностей ($p > 0,05$). Однако при присоединении НТГ достоверно ($p < 0,05$) повышается примерно в 2 раза.

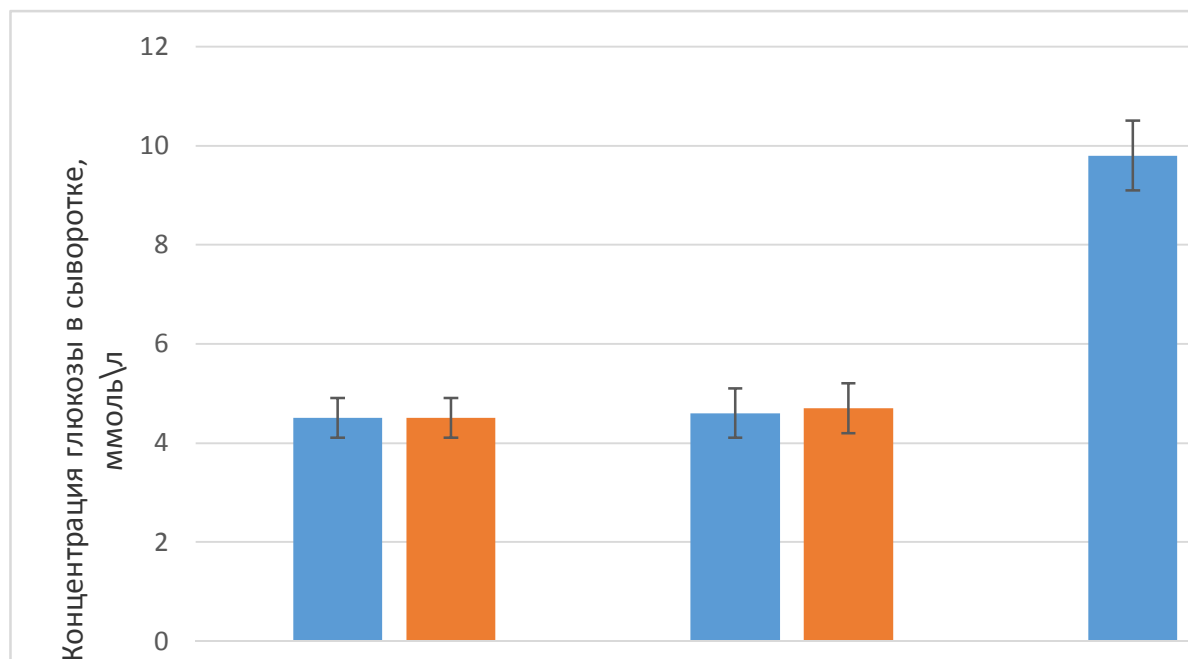


Рис. 3. Уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с ВБВ нижних конечностей в зависимости от возраста и сопутствующего НТГ через 30 суток от начала лечения

У пациентов пожилого возраста наблюдается общая тенденция к более низкому уровню глюкозы в сыворотке крови по сравнению с пациентами среднего возраста во всех группах испытуемых, однако эти отличия нельзя считать достоверными ($p > 0,05$) (Рисунок 3).

Сочетанное применение таргетной сосудистой терапии в виде гесперидина и диосмина в течение 30 суток не выявило достоверного изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови относительно здоровых людей и пациентов с ВБВ нижних конечностей

($p > 0,05$) по сравнению с уровнями до начала фармакотерапии, однако уровень глюкозы у пациентов с ВБВ нижних конечностей и НТГ достоверно понизился ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала фармакотерапии (табл. 2).

Как видно из рисунка 4, фармакотерапия в течение 30 суток сочетанным применением гесперидина и диосмина не влияет значимо на показатели концентрации глюкозы в сыворотке крови у здоровых людей и больных ВБВ нижних конечностей по сравнению с уровнем до начала терапии (как в среднем, так и в пожилом возрасте) ($p > 0,05$). Однако такая терапия приводит к достоверному снижению уровня глюкозы при сочетании ВБВ нижних конечностей и НТГ по сравнению с исходным уровнем до начала фармакотерапии ($p < 0,05$) как в среднем, так и в пожилом возрасте.

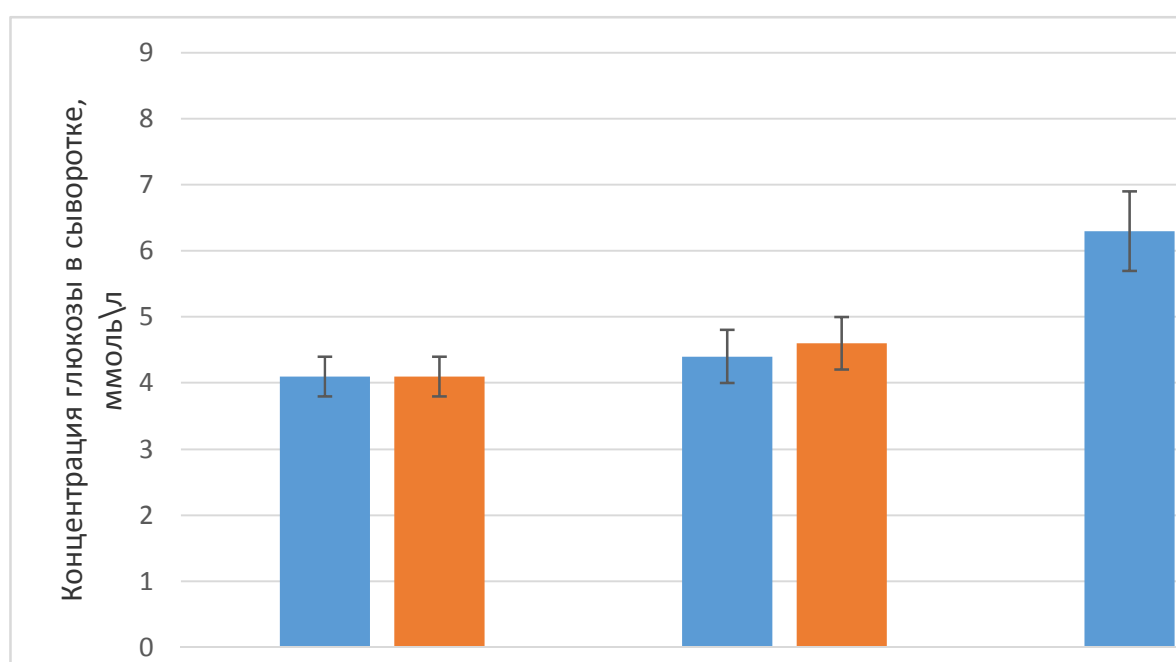


Рис. 4. Уровень глюкозы в сыворотке крови пациентов с ВБВ нижних конечностей в зависимости от возраста и сопутствующего НТГ через 30 суток от начала лечения

Таким образом, в ходе нашего исследования было установлено, что уровень иммунореактивного инсулина при сочетании ВБВ нижних конечностей и НТГ через 30 суток после сочетанного применения гесперидина и диосмина достоверно не изменяется. Однако такая терапия приводит к достоверному снижению уровня глюкозы в сыворотке крови. По-видимому, эти факты свидетельствуют о том, что флавоноидные компоненты применяемых нами препаратов влияют на общую концентрацию физико-химических характеристик инсулиноподобных веществ, которые входят в состав иммунореактивного инсулина и при диссоциации которых образуются пептиды, обладающие низкой биологической и высокой радиоиммунологической активностью. После курса исследуемой фармакотерапии доля этих инсулиноподобных веществ в составе иммунореактивного инсулина уменьшается, в то время

как доля биологически активных компонентов увеличивается. Соответственно, концентрация глюкозы в сыворотке крови уменьшается на фоне неизменной концентрации иммунореактивного инсулина.

Итак, нами выявлен достоверный эффект снижения концентрации глюкозы в сыворотке крови у пациентов с ВБВ нижних конечностей и НТГ при неизменном уровне иммунореактивного инсулина после 30-суточного курса сочетанного применения гесперидина и диосмина. С практической точки зрения этот факт может быть использован для снижения общей фармакологической нагрузки при лечении таких пациентов, уменьшения общего уровня полипрагмазии.

Важен и тот факт, что пациенты с ВБВ нижних конечностей и НТГ среднего возраста более активно реагируют на предложенный курс фармакотерапии, судя по показателю снижения уровня глюкозы в сыворотке крови. Различия в уровне этого показателя являются достоверными для пациентов среднего и пожилого возраста ($p < 0,05$). Этот факт подтверждает более высокую лабильность иммуноферментативных комплексов глюкозо-инсулиновой системы в среднем возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

Выводы

1. Отмечается достоверный эффект снижения концентрации глюкозы в сыворотке крови у больных ВБВ нижних конечностей и НТГ при неизменном уровне иммунореактивного инсулина при сочетанном применении гесперидина и диосмина.

2. Отмечается более высокая лабильность иммуноферментативных комплексов глюкозо-инсулиновой системы в среднем возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

Список литературы

1. Богачев В.Ю. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин / В.Ю. Богачев, О.В. Голованова, А.Н. Кузнецов, А.О. Шекоян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – № 1. – С. 73-81.
2. Горелик С.Г. Варикозная болезнь нижних конечностей, особенности у лиц старших возрастных групп / С.Г. Горелик, А.В. Литынский, П.И. Поляков // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 276-280.
3. Макарова М.Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов /М.Н. Макарова // Экстремальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 33-40.
4. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента

пожилого и старческого возраста /К.И. Прощаев [и др.] // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 79-82.

5. Тюренокв И.Н. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / И.Н. Тюренокв, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс, Е.В. Петрова, Е.Г. Доркина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 10. – С.14-17.

6. Шамараева И.В., Пономарева И.П. Прощаев К.И. Бессарабов В.И. Компьютерный прогноз возможных плейотропных эффектов препарата МОФФ диосмин+ гесперидин методами виртуальной хемогеномики /И.В. Шамараева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13933>.

7. Campbell B., Chinai N., Hollering P., Wright H., McCarthy R. Factors influencing the choice of treatment modality for individual patients with varicose veins //Ann R Coll. Surg. Engl. – 2017. – № 6, pp.1-7.

8. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease //Ann Vasc. Surg. – 2017. – № 5. – P.43-49.

9. Goldman M., Guex J.-J., Weiss R., et al. Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins, 5th edition. N.Y.: Elsevier Saunders, 2011. – 401 p.

10. Gupta S, Sandhu S, Bansal H, Sharma D. Comparison of salivary and serum glucose levels in diabetic patients// J. Diabetes Sci Technol. – 2015. – № 9(1). – P. 91-96.

11. Horecka A., Biernacka J., Hordyjewska A., Dąbrowski W. Antioxidative mechanism in the course of varicose veins // Phlebology. – 2017. – № 1. – P.11-17.

12. Pari L. Preventive effect of diosmin, a bioflavonoid, on glycoprotein changes in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats / L. Pari, S. Srinivasan, M. Saddiq // IJPSR. – 2010. – Vol. 1, no.10. – P. 89-95.

13. Perrin M. Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions / M. Perrin, A.-A. Ramelet // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2011. – Vol. 41. – P. 117–125.

14. Xie Y., Yang W., Tang F., Chen X., Ren L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism // Curr. Med. Chem. – 2015. – № 22(1). – P.132-149.