

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

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 вопросы биологических эффектов препаратов флавоноидов. В частности, в статье изложены результаты исследования по изучению плеiotропных эффектов метаболической терапии в виде препаратов диосмина и гесперидина, которые используются для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен, препаратов кверцетина и гинко билоба, которые наиболее часто применяются в гериатрии и включены в стандартизированные схемы лечения. В ходе исследования было доказано, что потенциальная биологическая активность кверцетина обусловлена капилляростабилизирующим, антиоксидантным и противовоспалительным эффектами при цереброваскулярных расстройствах и нарушениях толерантности к глюкозе, а потенциальная биологическая активность гинко билоба обусловлена антиоксидантным, нейропротекторным и противоишемическим эффектами при цереброваскулярных расстройствах и нарушениях толерантности к глюкозе. Получены данные об активности диосмина и гесперидина как препараты, обладающие **антивоспалительными гиполлипидемическим эффектами.**

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, плеiotропные эффекты, флавоноиды, гериатрия, метаболическая терапия, варикозное расширение вен нижних конечностей, нарушение толерантности к глюкозе, цереброваскулярные нарушения, биологические эффекты.

PLEIOTROPIC EFFECTS OF METABOLIC THERAPY

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

In this article, the biological effects of preparations of flavonoids. In particular, this article describes the results of studies on the pleiotropic effect of metabolic therapy in the form of drugs diosmin and hesperidin, which are used for the treatment of patients with chronic venous diseases, drugs quercetin and Ginkgo biloba, which are most often used in geriatrics and is included in standardized treatment regimens. In the course of the study, it was proven that the potential biological activity of quercetin is due to vasoprotection, antioxidant and anti-inflammatory effects in cerebrovascular disorders and disorders of glucose tolerance, and potential biological activity of Ginkgo biloba are due to antioxidant, neuroprotective and anti-ischaemic effects in cerebrovascular disorders and disorders of glucose tolerance. The article presents data on the potential biological activity of diosmin and hesperidin allow to predict the **anti-inflammatory and gipolipidemic effects.**

Keywords: elderly and senile age, pleiotropic effects, flavonoids, geriatrics, metabolic therapy, varicose veins of the lower extremities, impaired glucose tolerance, cerebrovascular disorders, biological effects.

Актуальность проблемы

Возраст 61–75 лет характеризуется ярким проявлением всех накопленных заболеваний. По данным российских ученых, на пациента в возрасте 60 лет в среднем приходится 5,1 заболевания [4, 9]. Для пациентов пожилого возраста характерны церебро-

васкулярные заболевания, нарушения толерантности к глюкозе, варикозная болезнь вен нижних конечностей и другие [7]. В последних исследованиях показано, что нарушение толерантности к глюкозе увеличивается с возрастом и чаще встречается у пожилых, по сравнению с лицами среднего возраста. Также многочисленными зарубежными исследованиями выявлено, что у лиц старше 60 лет частота нарушений толерантности к глюкозе выявляется в 10 раз чаще, чем у пациентов молодого возраста, что позволяет считать пациентов пожилого и старческого возраста потенциально страдающими данной патологией [7, 9, 14]. Цереброваскулярные нарушения обусловлены наличием сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и развитием деменции [2, 3]. По данным исследований, среднее количество препаратов, принимаемых пожилым больным, как по назначению, так и самостоятельно, достигает 10,5. Поэтому в настоящее время особенно актуальной становится проблема изучения плеiotропных эффектов лекарственных средств [1-3, 8, 13, 14].

Препараты диосмин и гесперидин используются для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен, обладают наибольшей доказательной базой, включены в Российские и Международные рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен [4, 5, 8]. Препараты кверцетин и гинко билоба наиболее часто применяются в гериатрии и включены в стандартизированные схемы лечения, что обусловило актуальность проведенного диссертационного исследования [1, 2, 8, 13, 14].

Цель исследования. Изучить плеiotропные эффекты метаболической терапии у пациентов старших возрастных групп при цереброваскулярных нарушениях, нарушении толерантности к глюкозе и варикозном расширении вен нижних конечностей.

Материал и методы. В исследование было включено 320 пациентов пожилого и старческого возраста, среди них 170 пациентов имели основное заболевание – цереброваскулярные нарушения и нарушения толерантности к глюкозе, возраст колебался от 60 до 74 лет, средний возраст $69,5 \pm 2,4$ года, мужчин – 80 человек, женщин – 90 человек, 150 пациентов – варикозное расширение вен нижних конечностей и нарушение толерантности к глюкозе, возраст колебался от 60 до 72 лет, средний возраст $68,7 \pm 2,3$ года, мужчин – 70 человек, женщин – 80 человек. Диагностика нарушения толерантности к глюкозе проводилась нами в соответствии 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. Цереброваскулярные нарушения были выставлены согласно МКБ – последствия цереброваскулярных болезней (I69), варикозное расширение вен нижних конечностей по МКБ-I83 [8]. Также была сформирована контрольная группа из 60 человек пожилого

возраста практически здоровых людей, возраст колебался от 60 до 69 лет, средний возраст 65,7±2,1 года, мужчин – 25 человек, женщин – 35 человек.

Группа пациентов, имеющих основное заболевание – цереброваскулярные нарушения и нарушения толерантности к глюкозе принимала кверцетин (Quercetinum, код АТХ: C05CX, производитель: Борщаговский ХФЗ (Украина)) по 2 грамма 2 раза в день в течении 30 суток согласно инструкции и гинко билоба (в виде коммерческого препарата Memoplant, код АТХ: N06DX02, производитель: Dr. WILLMARSCHWABEGmbH&Co. (Германия)) по 80 мг 2 раза в день в течение 45 суток.

Группа пациентов, имеющих варикозное расширение вен нижних конечностей и нарушение толерантности к глюкозе, 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 [8].

В рамках нашего исследования принято решения изучить эффективность этих препаратов у таких пациентов с использованием методов виртуальной хемогеномики. По данным Rognan от 2007 года хемогеномика использует методы установления закономерностей на основе компьютерного анализа информации, содержащейся в химических и биологических базах данных. Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) создана для прогнозирования всех видов биологической активности. Прогноз осуществляется на основе анализа обширной изучаемой выборки, содержащей информацию о структуре биологически известных активных веществ и их взаимодействиях с биологическими объектами [6].

Результаты и обсуждение

Потенциально большое значение имеет установление факта наличия кверцетина в ткани сетчатки крупного рогатого скота [5, 9, 12].

Так, нами проведен скрининг кверцетина. Данные представлены на рисунке 1.

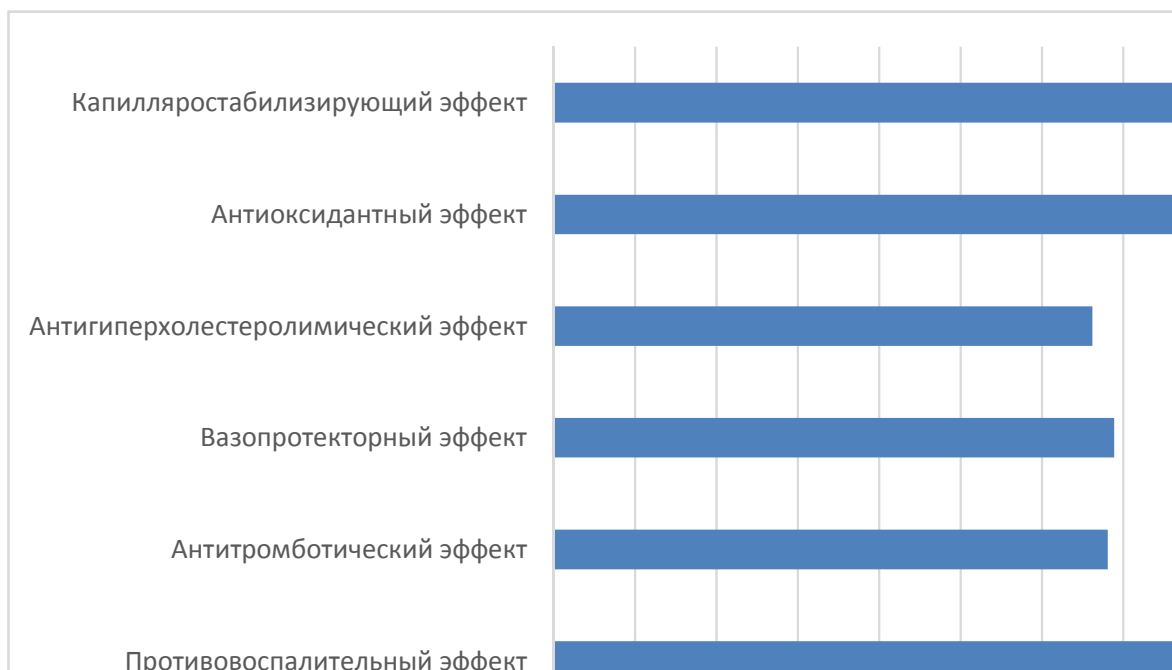


Рис.1. Селективные эффекты потенциальной биологической активности кверцетина

Полученные данные о возможной селективной активности кверцетина подтверждают известные антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Наибольший интерес при цереброваскулярных расстройствах и нарушениях толерантности к глюкозе представляют капилляростабилизирующий, антиоксидантный и противовоспалительный эффект (рис.1).

В последние годы одним из основных факторов увеличения интереса к неописанным свойствам флавоноидов стал тот факт, что во многих фармакопейных лекарственных препаратах, приготовленных из растительного сырья, основными активными фармацевтическими ингредиентами являются флавоноиды. Например, профиль активных фармацевтических ингредиентов в экстракте гинкго билоба показывает, что флавоноиды являются основными его компонентами [10-12]. Так, с помощью компьютерной хемогеномики нами были изучены биологические эффекты гинкго билоба (рис. 2).

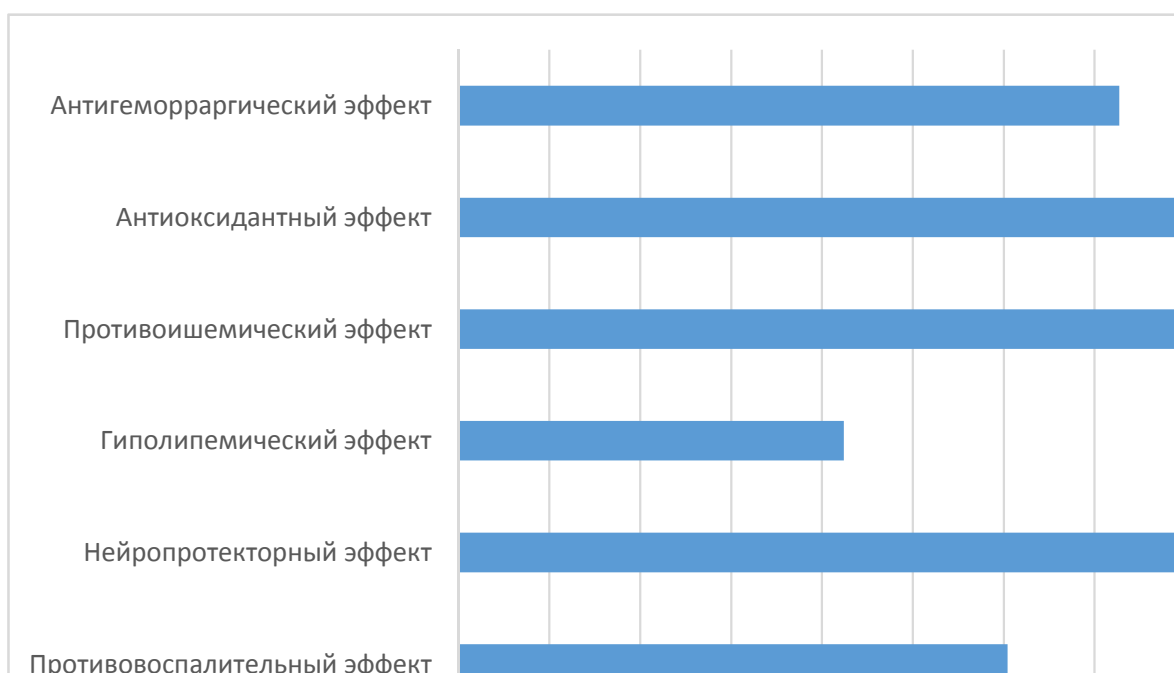


Рис. 2. Селективные эффекты потенциальной биологической активности гинко билоба

Полученные данные о возможной селективной активности гинко билоба подтверждают известные антиоксидантный, нейропротективный и противоишемический эффекты. Значительный интерес при цереброваскулярных расстройствах и нарушениях толерантности к глюкозе представляют нейропротективный и антиоксидантный эффект, которые предсказываются с высокой вероятностью (рис. 2).

Среди клинических эффектов биофлавоноидов выделяют такие свойства, как протекция капилляров и сердечно-сосудистой системы, спазмолитическое, гипотензивное, антимикробное, противовоспалительное действие, однако не обладают токсическим эффектом, имеют минимальный риск развития побочных действий и осложнений. Важным и наиболее исследованным эффектом флавоноидов считается эффект протекции капилляров и уменьшение проницаемости сосудистой стенки. Большие дозы флавоноидов используют для лечения геморрагических диатезов, капилляротоксикозов, последствий лучевой болезни, маточных, геморроидальных и желудочно-кишечных кровотечений, предупреждения офтальмологических осложнений сахарного диабета (диабетической ретинопатии, кровоизлияния в стекловидное тело, тромбоза центральной вены сетчатки и др.) [1-3, 10, 11].

Флавоноиды используют для нормализации уровня холестерина при лечении атеросклероза и метаболического синдрома, для повышения устойчивости к физическим нагрузкам, для снижения летальности при острых сердечно-сосудистых заболеваниях [2, 12, 13, 15].

Наиболее часто флавоноиды применяют в флебологии при варикозном расширении вен нижних конечностей, тромбофлебитах, хронической венозной недостаточности.

Механизм флеботропного действия флавоноидов связывают с увеличением венозного тонуса за счет нормализации тока крови за счет снижения агрегации эритроцитов улучшения снабжения кислородом эндотелиоцитов, со снижением отечности тканей за счет нормализации проницаемости капилляров и повышения лимфодренажа, с подавлением адгезии лейкоцитов к эндотелию, улучшением реологических свойств крови и усилением фибринолиза [2, 5, 13]. Наиболее популярными и имеющими доказательную базу являются такие флеботоники, как диосмин и гесперидин [2, 3, 11, 15]. В многочисленных исследованиях отмечено, что селективные эффекты этих веществ позволяют применять их при наличии полиморбидности, которая преимущественно характерна для лиц пожилого и старческого возраста [1-3, 7, 13, 14].

Нами были определены биологические эффекты метаболической терапии при варикозном расширении вен нижних конечностей и нарушении толерантности к глюкозе при сочетанном применении препаратов диосмин и гесперидин, так как эти лекарственные препараты обладают высокой противовоспалительной активностью и способны подавлять процессы хронического иммунного воспаления.

Проведен компьютерный анализ диосмина и гесперидина. Данные представлены на рисунках 3 и 4.

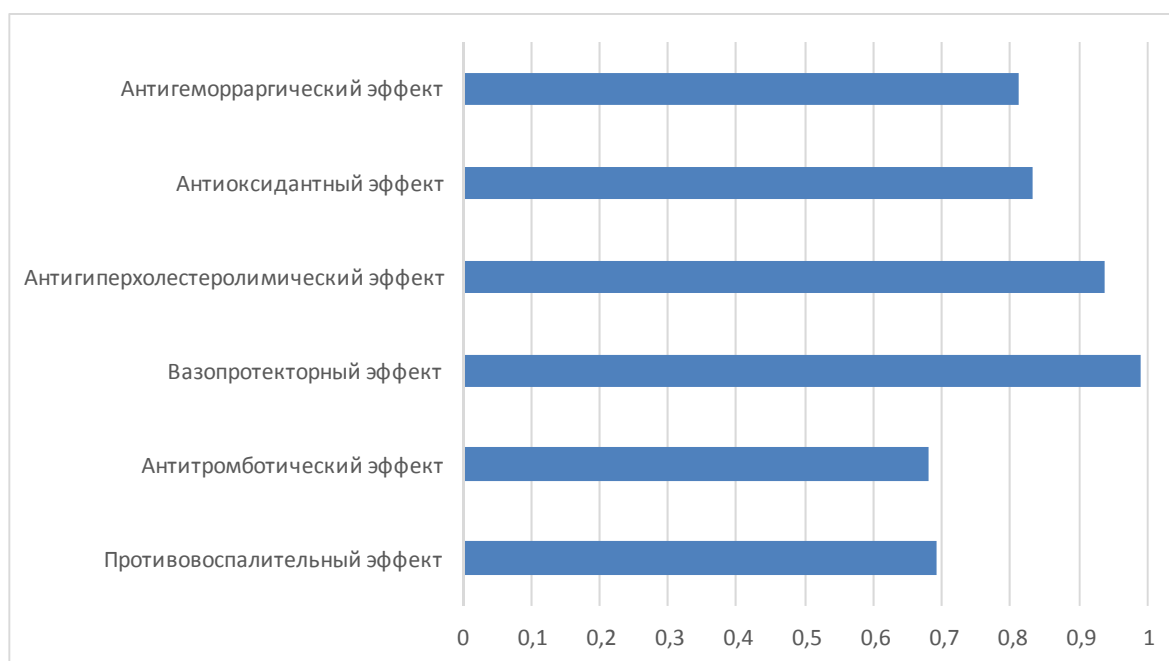


Рис.3. Селективные эффекты плейотропной активности диосмина

Полученные данные о возможной селективной активности диосмина и гесперидина подтверждают известные антиоксидантный и антигеморрагический эффекты (рис. 3). Значительный интерес при варикозном расширении вен нижних конечностей и нарушения

толерантности к глюкозе представляют противовоспалительный эффект сочетанного применения лекарственных препаратов и гиполипемический эффект диосмина и гесперидина (рис. 4).

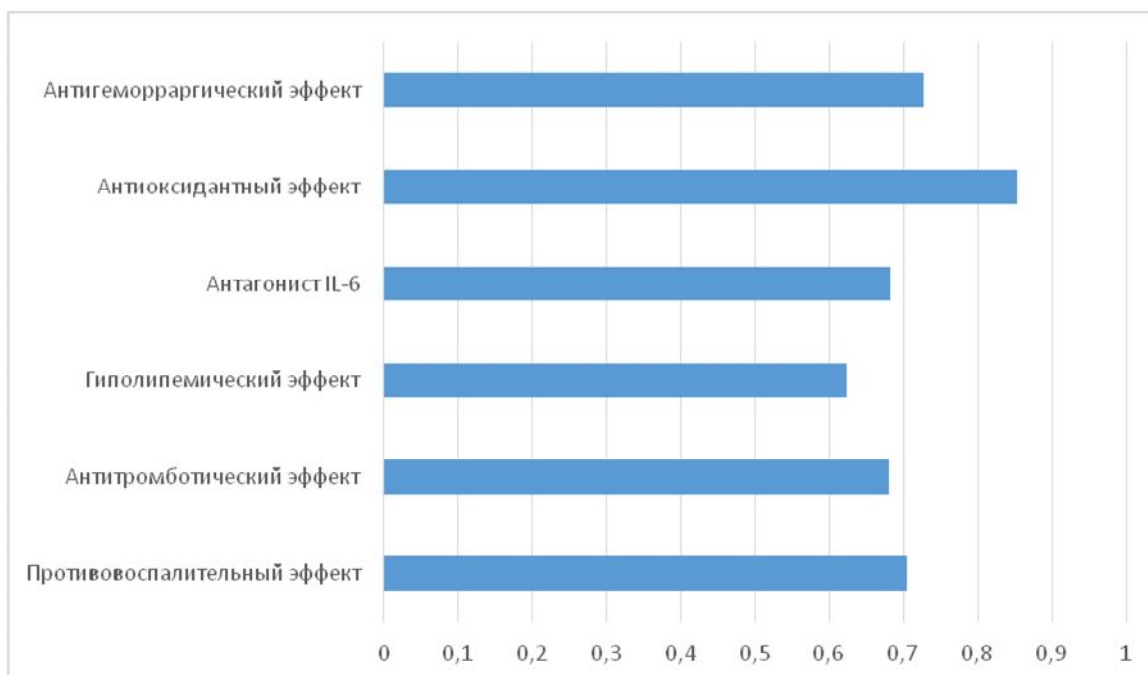


Рис. 4. Селективные эффекты плейотропной активности гесперидина

Таким образом, в результате компьютерного прогноза методами виртуальной хемогеномики нами было получено теоретическое обоснование биологических плейотропных эффектов метаболической терапии при различных патологиях.

Выводы

1. Флавоноиды играют важную роль в физиологии и биохимии живых организмов, действуя как антиоксиданты, ингибиторы ферментов, предшественники токсичных веществ и пигменты.

2. Потенциальная биологическая активность кверцетина обусловлена капилляростабилизирующим, антиоксидантным и противовоспалительным эффектами при цереброваскулярных расстройствах и нарушениях толерантности к глюкозе.

3. Потенциальная биологическая активность гинко билоба обусловлена антиоксидантным, непропротекторным и противоишемическим эффектами при цереброваскулярных расстройствах и нарушениях толерантности к глюкозе.

4. Полученные данные о потенциальной биологической активности диосмина и гесперидина позволяют с высокой долей вероятности прогнозировать противовоспалительный и гиполипемический эффект гесперидина и диосмина.

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. Васильева Е.М. Биохимические изменения при неврологической патологии / Е.М. Васильева, М.И. Баканов // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, вып. 6. – С. 581-602.
3. Крикова А.В. Влияние диосмина и гесперидина на морфо-функциональное состояние миокарда крыс при остром стрессорном воздействии / А.В. Крикова, В.Е. Новиков, А.С. Новиков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 3. – С.61-64.
4. Макарова М.Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов /М.Н. Макарова // Экстремальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 33-40.
5. Новиков В.Е. Стресспротекторные свойства синтетических и растительных антиоксидантов / В.Е. Новиков, Н.О. Крюкова, А.В. Крикова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 9. – С.40-43.
6. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глоризова, А.А. Лагунин, Д.С. Дружиловский, А.В. Степанчикова // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137-143.
7. 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.
8. Сатардинова Э.Е., Белоусова О.Н., Шамараева И.В., Пранович А.А., Гурко Г.И. Таргетное воздействие сосудистой терапии в коррекции полиморбидных состояний у людей пожилого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26925>.
9. Тюренков И.Н. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецацс, Е.В. Петрова, Е.Г. Доркина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 10. – С.14-17.
10. 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.
11. 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.

12. Jain A.K., Mehra N.K., Swarnakar N.K. Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities// *Curr Pharm Des.* – 2015. – № 21(30). – P.4441-4455.
13. 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.
14. 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.- p.15-23.
15. Xie Y, Yang W, Tang F, Chen X, Ren L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism//*CurrMed Chem-* 2015-№22(1)-p.132-149.