

УДК: 612.67: 616.94-08: 615.03

## ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

<sup>1,2</sup>Сатардинова Э.Е.

<sup>1</sup>Коршун Е.И.

<sup>1</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва, Россия (125319, г. Москва, ул 1-я Аэропортовская, д 6, пом VI, комн 1-4), e-mail: nimcgerontologija@mail.ru

<sup>2</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск, Россия (664049, г. Иркутск, м/р Юбилейный,100), e-mail: irkmapo@irk.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 гинко билоба, которые наиболее часто применяются в гериатрии и включены в стандартизированные схемы лечения. В ходе исследования было доказано, что 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 препаратов, обладающих противовоспалительным и гиполипидемическим эффектами.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст, плеiotропные эффекты, флавоноиды, гериатрия, метаболические расстройства, варикозное расширение вен нижних конечностей, нарушение толерантности к глюкозе, церебро-васкулярные нарушения, биологические эффекты.

## PLEIOTROPIC EFFECTS OF THERAPY IN METABOLIC DISORDERS

<sup>1,2</sup>Satardinova I.E.

<sup>2</sup> Korshun E.I.

<sup>1</sup>Autonomous non-commercial organization "Research medical center "Gerontology", Moscow, Russia (125319, Moscow, ul 1-ya Aeroportovskaya, house 6, flat VI, room 1-4), e-mail: nimcgerontologija@mail.ru

<sup>2</sup>Irkutsk state medical Academy of postgraduate education, Irkutsk (664049, Irkutsk, m/p Jubilee, 100), E-mail: irkmapo@irk.ru

This article examines the biological effects of flavonoid preparations. In particular, the article presents the results of a study on the pleiotropic effects of metabolic therapy in the form of preparations of diosmin and hesperidin, which are used to treat patients with chronic venous diseases, drugs of Ginkgo biloba, which are most often used in geriatrics and are included in standardized treatment regimens. The study proved that the potential biological activity of Ginkgo biloba is due to antioxidant, neuroprotective and anti-ischemic effects in cerebrovascular disorders and glucose tolerance disorders. Data on the activity of diosmin and hesperidin as drugs with anti-inflammatory and lipid-lowering effects were obtained.

**Key words:** elderly and senile age, pleiotropic effects, flavonoids, geriatrics, metabolic disorders, 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 цереброваскулярные 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 [1,2,3,8, 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 плейотропные эффекты метаболической терапии у пациентов старших возрастных групп при церебро-васкулярных 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 – церебро-васкулярные 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. Церебро-васкулярные 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  $65,7 \pm 2,1$  года, мужчин – 25 человек, женщин - 35 человек.

Группа пациентов, имеющих основное заболевание – церебро-васкулярные нарушения и нарушения толерантности к глюкозе принимала гинко билоба ( в виде коммерческого препарата Memoplant, код АТХ: N06DX02, производитель: Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & 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.**

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 [10,11,12]. Так, с помощью компьютерной хемоганомики нами были изучены биологические эффекты гинкго билоба (Рисунок 1).

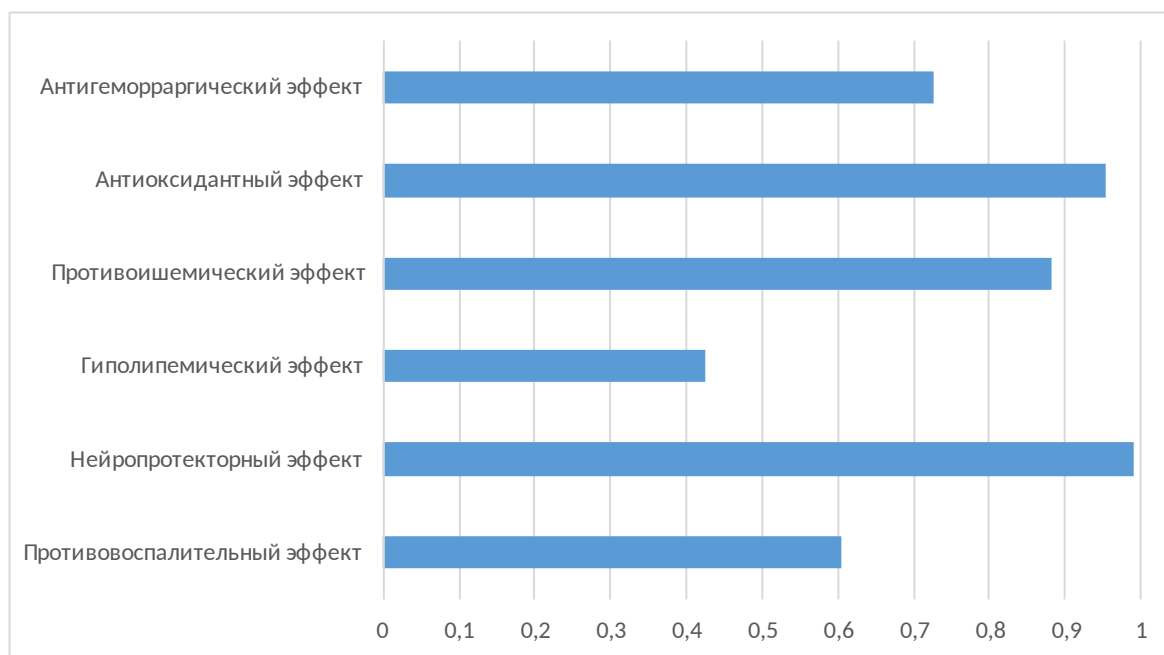


Рисунок 1. Селективные эффекты потенциальной биологической активности гинкго билоба.

Полученные данные о возможной селективной активности гинкго 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 (Рисунок 1).

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.) [1,2,3,10,11].

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, тромбозах, 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 отека 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 [1,2,3,7,13,14].

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 2 и 3.

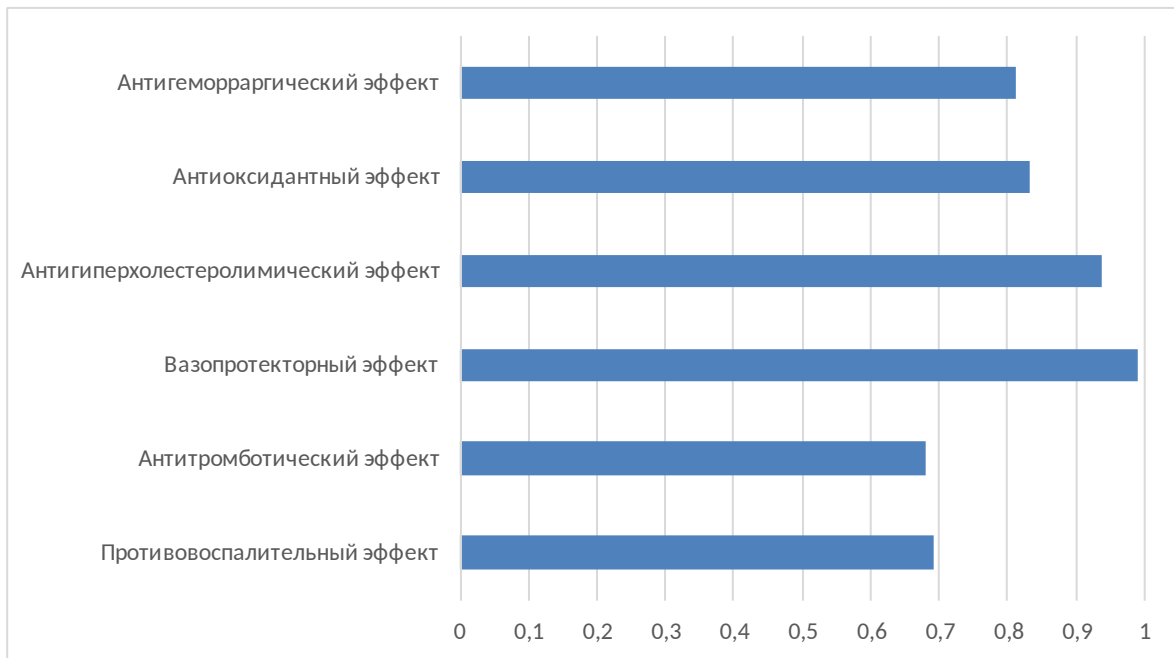


Рисунок 2. Селективные эффекты плейотропной активности диосмина.

Полученные данные о возможной селективной активности диосмина и гесперидина подтверждают известные антиоксидантный и антигеморрагический эффекты (Рисунок 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 (Рисунок 3).

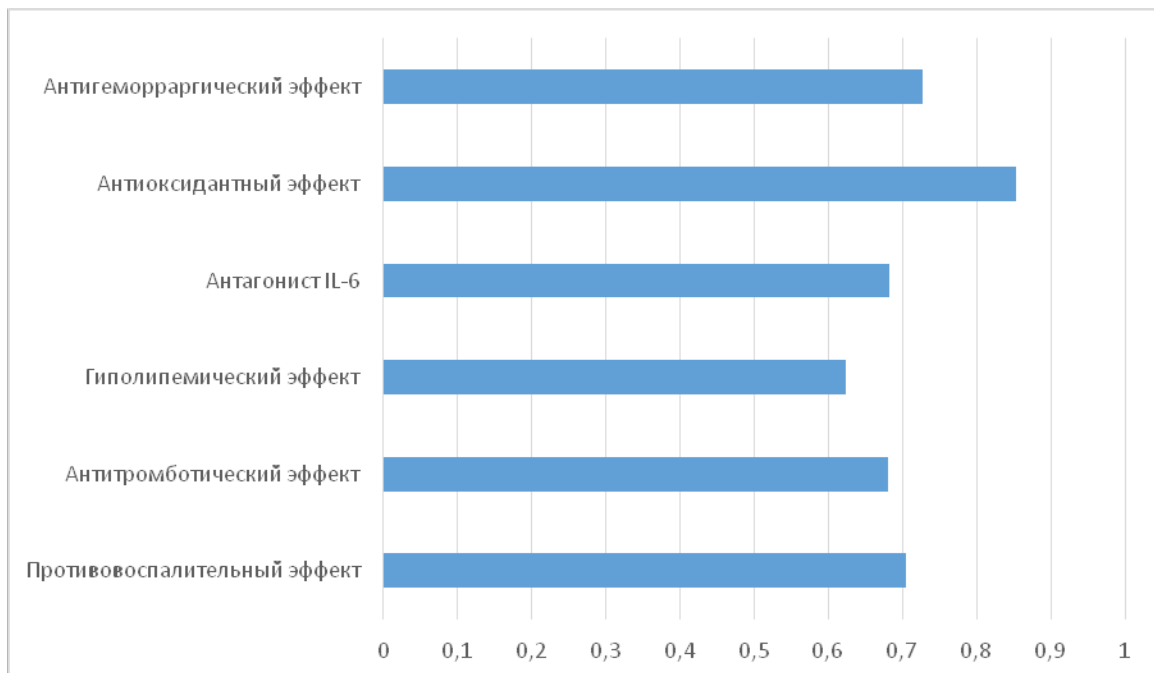


Рисунок 3. Селективные эффекты плейотропной активности гесперидина.

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 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 гипополипемический 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. - N 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. - N 3. - С.61-64.

4. Макарова М. Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов // Экстремальная и клиническая фармакология. – 2011. – Том 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 химиию - 2011. - N 9. - С.40-43.

6. Поройков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: виртуальная хемогеномика / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова, 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// 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-№4.
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. Слиецац, 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.