

## **Фармацевтические науки.**

УДК 613.98:615.03

### **АКТИВАЦИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПРИ БИОФЛАВОНОИДНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

**Шамараева И.В.<sup>1</sup>, Прощаев К.И.<sup>1</sup>, Бессарабов В.И.<sup>1,2</sup>, Кузьмина Г.И.<sup>2</sup>,  
Тарасенко А.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>АНО «НИМЦ «Геронтология», г.Москва, Россия, e-mail: prashchayeu@yandex.ru

<sup>2</sup>Киевский национальный университет технологий и дизайна, кафедра промышленной  
фармации, г. Киев, Украина, e-mail: drvib500@gmail.com

В статье рассматривается влияния терапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией (МОФФ) ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН на противовоспалительную систему организма при хронической венозной недостаточности (ХВН) у людей пожилого возраста. Показано, что в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом достоверно ( $p < 0,05$ ) снижается активность противовоспалительной системы организма (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови). Однако, увеличение полиморбидности приводит к росту этого показателя как в пожилом, так и в среднем возрасте. Установлено, что фармакотерапия МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток приводит к активации противовоспалительной системы организма, что проявляется в достоверном увеличении концентрации IL-4 в сыворотке крови больных ХВН и ХВН + сахарный диабет 2 типа ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями до начала терапии.

**Ключевые слова:** диосмин, гесперидин, хроническая венозная недостаточность, IL-4.

### **ACTIVATION OF ANTI-INFLAMMATORY SYSTEM OF THE BODY BY BIOFLAVONOID TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN ELDERLY PEOPLE**

**Shamaraeva I.V.<sup>1</sup>, Prashchayeu K.I.<sup>1</sup>, Bessarabov V.I.<sup>1,2</sup>, Kuzmina G.I.<sup>2</sup>,  
Tarasenko A.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>"Gerontology" Research Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: prashchayeu@yandex.ru

<sup>2</sup>Kyiv National University of Technologies and Design, Industrial Pharmacy Department,  
Kyiv, Ukraine, e-mail: drvib500@gmail.com

**The article discusses the impact of therapy by micronized purified flavonoid fraction (Mpff) Diosmin + Hesperidin on anti-inflammatory system of the body in chronic venous insufficiency (CVI) in the elderly. Showed that in the elderly compared with the average age was significantly ( $p<0,05$ ) reduced anti-inflammatory activity of the organism (as measured by the level of IL-4 in the serum). However, increasing polymorbidity leads to an increase of this parameter in the elderly and in middle age. Established that pharmacotherapy Mpff Diosmin + Hesperidin for 30 days leads to the activation of anti-inflammatory system of the body, resulting in a significant increase of the concentration of IL-4 in the serum of patients with CVI and CVI + type 2 diabetes mellitus ( $p<0,05$ ) compared to values before treatment.**

**Key words:** Diosminum, Hesperidinum, chronic venous insufficiency, IL-4.

Многочисленные плейотропные эффекты биологического воздействия флавоноидов в живых организмах изучаются и документируются на протяжении многих лет, однако фармакопейное использование флавоноидов как активных фармацевтических ингредиентов до сих пор ограничено всего несколькими терапевтическими направлениями.

Среди клинических эффектов биофлавоноидов выделяются капилляропротективное и кардиотропное действие, некоторые из них являются спазмолитиками и гипотензивными средствами. Ряд флавоноидов обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью. Существенным является и тот факт, что биофлавоноиды не проявляют кумулятивного или токсического действия и даже в очень больших дозах не вызывают каких-либо отрицательных реакций, лишь иногда вызывая снижение артериального давления [1]. Основным наиболее изученным и, соответственно, используемым в клинической практике эффектом флавоноидов является капилляропротективный эффект и снижение проницаемости сосудистой стенки.

Наибольшее применение в клинической медицинской практике флавоноиды в последнее десятилетие нашли в ангиологии для профилактики и лечения хронических заболеваний вен. Клиническим флеботропным эффектом флавоноидов является способность уменьшать выраженность симптомов, и, в первую очередь, отека, обусловленных хронической венозной недостаточностью (ХВН), а также специфического болевого синдрома [4,5].

Одними из наиболее изученных к настоящему времени флавоноидов являются диосмин и гесперидин. Эти соединения оказывают прямое венотонизирующее действие [2-5]. Многочисленные исследования показывают, что биологические

эффекты этих соединений не просто многочисленны, но позволяют говорить о новых возможностях для практического терапевтического применения, особенно в случае полиморбидных патологических состояний, характерных для людей пожилого и старческого возраста.

Однако, следует признать, что молекулярные механизмы воздействия диосмина и гесперидина на цитокиновую систему организма изучены недостаточно.

**Целью нашего исследования** стало изучение влияния терапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией (МОФФ) ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН на противовоспалительную систему организма при хронической венозной недостаточности (ХВН) у людей пожилого возраста.

#### **Материал и методы исследования.**

В исследование было включено 190 человек пожилого и среднего возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

##### 1. Практически здоровые люди (n=64):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста (n=31, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст  $45,2 \pm 2,3$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 16 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста (n=33, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,7 \pm 2,2$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 18 чел.).

##### 2. Пациенты, страдающие ХВН (n=62):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН: (n=30, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст  $44,8 \pm 2,8$  года, мужчин – 13 чел., женщин - 17 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие ХВН (n=32, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,4 \pm 2,4$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 17 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали ХВН класса С2 - С3 (классификация СЕАР, 1994).

##### 3. Пациенты, страдающие ХВН и сахарным диабетом (СД) 2 типа (n=64):

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН и СД 2 типа (n=32) (возраст от 40 до 49 лет, средний возраст  $45,2 \pm 2,1$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 17 чел.);

3.2. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН и СД 2 типа (n=32, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $65,2 \pm 2,2$  года, мужчин – 14 чел., женщин - 18 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали ХВН класса С2 - С3 (классификация СЕАР, 1994) и СД II типа легкой и средней степени тяжести.

ХВН класса С2 - С3 (классификация СЕАР, 1994) диагностировали с использованием клинического и инструментального методов обследования. Клиническое обследование включало выявление жалоб, анамнез, осмотр. В качестве инструментального метода использовали ультразвуковую диагностику в В-режиме, доплеровское исследование.

Сахарный диабет 2 типа диагностировали по рекомендациями ВОЗ «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia» (2006).

Состояние противовоспалительной системы при ХВН, сочетании ХВН и СД 2 типа у пациентов разного возраста оценивали по содержанию в сыворотке крови интерлейкина (IL) IL-4.

Все исследования проводились в начале эксперимента и через 30 суток после назначения фармакотерапии препаратом МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН (в виде коммерческого препарата «Детралекс») в дозировке 1000 мг\сутки (1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 500 мг микронизированной очищенной флавоноидной фракции, включающей 450 мг диосмина (90%) и 50 мг флавоноидов в виде гесперидина (10%)) по схеме, предложенной производителем. Все больные принимали препарат в течение 30 суток.

Практические здоровые люди пожилого и среднего возраста принимали этот же препарат по описанной выше схеме в качестве профилактического венотонизирующего средства.

У больных ХВН и практически здоровых людей из контрольной группы в утреннее время натощак производили забор крови пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку. Полученный субстрат помещали в пробирки типа Eppendorf и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента проведения анализа.

Уровень IL-4 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования.

При изучении цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, которые страдают ХВН, установлено, что уровень IL-4 достоверно отличается от контрольных значений в группе сравнения. Результаты исследования содержания IL-4 в сыворотке крови представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Зависимость уровня IL-4 в сыворотке крови больных ХВН  
пожилого и среднего возраста от степени полиморбидности

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови		
		здоровые	ХВН	ХВН + СД
IL-4, пг/мл	Средний	7,8±1,3	14,3±1,7 <sup>*,#</sup>	20,6±1,9 <sup>*,#</sup>
	Пожилой	5,0±0,9	9,5±1,5 <sup>*,#, 0</sup>	15,5±1,6 <sup>*,#, 0</sup>

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

#  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ХВН;

<sup>0</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами среднего возраста.

Как видно из данных Таблицы 1, содержание IL-4 в сыворотке крови у здоровых людей среднего возраста составило 7,8±1,3 пг/мл. Нарастание полиморбидности приводит к достоверному ( $p < 0,05$ ) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю IL-4. Так, у больных среднего возраста с ХВН уровень IL-4 в сыворотке крови составил 14,3±1,7 пг/мл, у больных с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил 20,6±1,9 пг/мл.

Содержание IL-4 в сыворотке крови у здоровых людей пожилого возраста составило 5,0±0,9 пг/мл. Этот показатель достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у людей

среднего возраста. При изолированном течении ХВН имело место достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови до  $9,5 \pm 1,5$  пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми пожилыми людьми).

Дальнейшее нарастание полиморбидности приводило к достоверному ( $p < 0,05$ ) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю ИЛ-4. У больных пожилого возраста с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил  $15,5 \pm 1,6$  пг/мл. Важно отметить, что достоверно более низкий уровень ( $p < 0,05$ ) ИЛ-4 в сыворотке крови у людей пожилого возраста в сравнении с людьми среднего возраста наблюдался во всех изученных случаях (как при монопатологии ХВН, так и при полиморбидной патологии).

Как известно, ИЛ-4 является регулятором роста и дифференциации В-лимфоцитов, а также процесса биосинтеза ими антител. Этот цитокин подавляет активность макрофагов и процесс биосинтеза ими провоспалительных цитокинов ИЛ-1, TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, то есть оказывает противовоспалительный эффект. Полученные нами экспериментальные данные по концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови говорят о том, что в пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом достоверно ( $p < 0,05$ ) снижается активность противовоспалительной системы организма (если судить по уровню ИЛ-4 в сыворотке крови). Однако увеличение полиморбидности, тем не менее, приводит к росту этого показателя как в пожилом, так и в среднем возрасте.

Фармакотерапия ХВН МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток достоверно увеличивает уровень ИЛ-4 в сыворотке крови по сравнению с уровнем до начала приема препарата ( $p < 0,05$ ) (Табл. 2).

Как видно из данных Таблицы 2, уровень ИЛ-4 через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН достоверно отличается ( $p < 0,05$ ) от такового у практически здоровых людей в группах людей как среднего, так и пожилого возраста. Очевидно, что фармакотерапия МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН несколько повышает активность противовоспалительной системы организма, если судить по уровню цитокинемии ИЛ-4.

Таблица 2.

Зависимость уровня IL-4 в сыворотке крови больных ХВН  
от возраста и степени полиморбидности через 30 суток фармакотерапии  
МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови		
		здоровые	ХВН	ХВН + СД
IL-4, пг/мл	Средний	10,8±1,6	20,0±1,8 <sup>*,#</sup>	28,9±2,2 <sup>*,#</sup>
	Пожилой	7,0±1,0	13,3±1,6 <sup>*,#,o</sup>	21,7±2,0 <sup>*,#,o</sup>

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

# $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ХВН;

<sup>o</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами среднего возраста.

Так, уровень IL-4 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил 13,3±1,6 пг/мл против 7,0±1,0 пг/мл у относительно здоровых людей, при сочетании ХВН и СД 2 типа – 21,7±2,0 пг/мл; у людей среднего возраста - 20,0±1,8 пг/мл, 10,8±1,6 пг/мл и 28,9±2,2 пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

#### Выводы.

1. В пожилом возрасте по сравнению со средним возрастом достоверно ( $p < 0,05$ ) снижается активность противовоспалительной системы организма (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови). Однако увеличение полиморбидности, тем не менее, приводит к росту этого показателя как в пожилом, так и в среднем возрасте.

2. Комплексная фармакотерапия МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток приводит к активации противовоспалительной системы организма, что проявляется в достоверном увеличении концентрации IL-4 в сыворотке крови больных ХВН и ХВН + СД 2 типа ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями до начала терапии.

Список литературы.

1. Виноградова Т.А. Практическая фитотерапия / Т.А.Виноградова, Б.Н.Гажев, В.М. Виноградов и др. М.:Эксмо-Пресс, 2001. - 638 с.
2. Кириенко А.И. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин, О.В. Голованова // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2006. - Т. 12, № 2. - С. 73-75.
3. Bergan J. Chronic venous disease / J.Bergan, G.W.Schmid-Schonbein, Ph. Coleridge Smith et al. // N Engl J Med. - 2006. - Vol. 355. - P. 488–498.
4. 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.
5. Ramelet A.-A. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution / A.-A. Ramelet, M.R. Boisseau, C.Allegra et al. // Clin Hemorheol Microcirc. - 2005. - Vol. 33, no.4.- P. 309–319.

References.

1. Vinogradova T.A. *Prakticheskaya fitoterapiya* [Practical phytotherapy]. M., Eksmo-Press, 2001, 638 p.
2. Kirienko A.I., Bogachev V.Yu., Zolotukhin I.A., Golovanova O.V. *Angiology and Vascular Surgery*, 2006, Vol. 12, № 2, P. 73-75.
3. Bergan J., Schmid-Schonbein G.W., Coleridge Smith Ph. et al. *N Engl J Med.*, 2006, Vol. 355, P. 488–498.
4. 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.
5. Ramelet A.-A., Boisseau M.R., Allegra C. et al. *Clin Hemorheol Microcirc.*, 2005, Vol. 33, no.4, P. 309–319.