

На правах рукописи

ШАМАРАЕВА

Инна Владимировна

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ ВЕНОТОНИКОВ
В КОРРЕКЦИИ ПОЛИМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ
У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Санкт-Петербург – 2017

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Прощаев Кирилл Иванович

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор
Кветная Татьяна Викторовна

Потапов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, профессор кафедры.

Голованова Елена Дмитриевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ФГБНУ «ИЭМ»), г. Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «___» _____ 201_ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 521.103.01 при АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по адресу: 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АНО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» <http://www.gerontology.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета,
доктор биологических наук,
профессор

Козина Людмила Семеновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В XX веке средняя продолжительность жизни людей увеличилась до 66 лет. Согласно прогнозам ООН среднее число пожилых людей в возрасте старше 60 лет с 600 млн. человек в 2000 году увеличится до 2 млрд. к 2050 году. Такая же тенденция наблюдается и в Российской Федерации, при этом сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности населения, составляя 57% от общей смертности. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ХВН) является самой распространенной патологией сосудистой системы. В возрастной группе 55-64 года это заболевание находят у 56% человек, у 75% пациентов заболевание сопровождается отеком, у 20% пациентов в возрасте старше 70 лет отмечаются трофические нарушения [Onida S. et al., 2015].

Основными проблемами гериатрической практики являются полиморбидность и полипрагмазия. В возрасте 61-75 лет отмечается яркое проявление всех накопленных заболеваний. По данным российских ученых, на пациента в возрасте 60 лет в среднем приходится 5,1 заболевания [Лазебник Л.Б., 2007]. Для пациентов пожилого возраста с ХВН характерно наличие сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, сахарного диабета, ассоциированного с болезнями глаз и почек [Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., 2008]. Среднее количество препаратов, принимаемых пожилым больным, как по назначению, так и самостоятельно, достигает 10,5. Поэтому, в настоящее время особенно актуальной становится проблема изучения плейотропных эффектов лекарственных средств. В контексте изучения патологии вен нижних конечностей в пожилом возрасте особый интерес представляет исследование плейотропного действия венотоников при сочетании хронической венозной недостаточности с сахарным диабетом второго типа. Данный вариант полиморбидности является часто встречающимся и характеризуется серьезным взаимным отягощением его составляющих, и в то же время на сегодняшний день патофизиологические и фармакотерапевтические его аспекты остаются малоизученными [Литынский А.В. и соавт., 2014].

Препараты на основе микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+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 [Pokrovsky A.V. et al., 2007]. Наличие у микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин феномена плейотропности, который мало изучен в отношении людей старших возрастных групп, обусловило актуальность проведенного диссертационного исследования, предопределило его цель и задачи.

Цель исследования

Исследовать биологические эффекты микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин с учетом феномена полиморбидности в пожилом возрасте для разработки путей оптимизации фармакотерапии.

Задачи исследования

1. Изучить состояние нейроиммуноэндокринной системы у пожилых людей с хронической венозной недостаточностью и при синдроме полиморбидности в виде ассоциации хронической венозной недостаточности и сахарного диабета второго типа.

2. Дать оценку особенностям изменения цитокиновой системы при проведении флеботропной терапии микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин у пожилых людей с хронической венозной недостаточностью и при синдроме полиморбидности в виде ассоциации хронической венозной недостаточности и сахарного диабета второго типа.

3. Изучить особенности реагирования инсулин-углеводной системы при проведении флеботропной терапии микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин у пожилых людей.

4. Определить динамику изменений перекисного окисления липидов при проведении флеботропной терапии микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин в пожилом возрасте.

5. Разработать пути оптимизации фармакологической нагрузки на пациентов старших возрастных групп с учетом выявленных протективных биологических плеiotропных эффектов микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное изучение нейроиммуноэндокринного статуса пожилых людей с диагнозом хронической венозной недостаточности и сопутствующей эндокринной патологией в виде сахарного диабета второго типа при использовании микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин.

Впервые доказано, что фармакотерапия в течение 30 суток препаратом микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин высоко эффективна в подавлении процесса перекисного окисления липидов, что подтверждается достоверным снижением уровня малонового диальдегида в сыворотке крови по сравнению с уровнем до начала терапии до показателей, характерных для людей с факторами риска этих заболеваний.

Впервые обнаружены плеiotропные протективные эффекты микролизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин на систему цитокинового и интерлейкинового обмена, выражающиеся во влиянии на увеличение уровня интерлейкинов IL-4, IL-10 в сыворотке крови пожилых людей, являющихся

противовоспалительными факторами, и уменьшении уровня фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов IL-6, IL-8 являющихся провоспалительными факторами.

Впервые с использованием прогнозирования методами виртуальной хемогеномики подтверждена высокая биологическая активность микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин в подавлении иммунного воспаления и эффективность при лечении хронической венозной недостаточности в пожилом возрасте в сочетании с сахарным диабетом второго типа.

Впервые предложено использовать плейотропные эффекты препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточностью, и повышения эффективности проводимой параллельно противовоспалительной, сахаронормализующей фармакотерапии и фармакотерапии, направленной на подавление процесса перекисного окисления липидов.

Практическая значимость

Результаты исследования определяют направления коррекции протоколов назначения препаратов микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин пациентам старших возрастных групп. В частности, полученные данные о состоянии нейроиммуноэндокринной системы, цитокинового статуса хронической венозной недостаточности и при ее сочетании с сахарным диабетом второго типа, плейотропных эффектах фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин у больных пожилого возраста могут использоваться в гериатрической практике для прогнозирования эффективности лечебных мероприятий и выбору наиболее оптимальных вариантов фармакотерапии.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение даст возможность повысить качество проведения фармакотерапии препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин, добиться максимальной реализации плейотропных эффектов, снизить уровень полипрагмазии и повысить качество жизни пациентов старших возрастных групп.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Оценка уровней концентрации фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8 в сыворотке крови больных пожилого возраста при хронической венозной недостаточности и хронической венозной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом второго типа могут служить дополнительными индикаторами характера воспалительного процесса.

2. Фармакотерапия препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин при хронической венозной

недостаточности в течении тридцати суток приводит к возвращению концентрации уровня фактора некроза опухолей альфа и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у людей среднего возраста к значениями до начала терапии, а у людей пожилого возраста – к их достоверному существенному снижению.

3. Применение препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин в течении тридцати суток приводит к достоверной активации противовоспалительного звена иммунной системы организма, о чем свидетельствует увеличение концентрации интерлейкинов IL-4 и IL-10 в сыворотке крови как у пожилых людей, страдающих хронической венозной недостаточностью, так хронической венозной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом второго типа.

4. Фармакотерапия препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин стимулирует нормализацию гликемического профиля при проводимой параллельно сахароснижающей терапии, что выражается в достоверном снижении уровня глюкозы в сыворотке крови людей, страдающих хронической венозной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом второго типа.

5. Препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин высокоэффективны в подавлении процессов перекисного окисления липидов у пациентов, страдающих хронической венозной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом второго типа не только в среднем, но и в пожилом возрасте, что выражается в нормализации концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови до уровня людей с факторами риска этих заболеваний.

Связь с научно-исследовательской работой Института

Диссертационная работа является научной темой, выполняемой по основному плану НИР ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Апробация и реализация результатов диссертации

Результаты исследований, включенных в диссертацию, доложены и обсуждены на следующих научных съездах, конференциях, симпозиумах, совещаниях: на конференции «Актуальные вопросы поликлинической практики» (Новополоцк, 2009); на конференции «Ассоциированные с возрастом заболевания в клинической практике» (Минск, 2011); на международной конференции «Геронтологические чтения 2012» (Белгород, 2012), III Съезде геронтологов и гериатров России (Новосибирск, 2012), Научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии», посвященной памяти акад. В.В. Фролькиса (Киев, 2013), Национальном конгрессе «Клиническая фармация: 20 лет в Украине» (Харьков, 2013), Научно-практической конференции с международным участием «Общепрактическая практика: новые технологии и

междисциплинарные вопросы» (Харьков, 2013), I Международной научно-практической конференции «Фармакология, фармацевтическая технология и фармакотерапия в обеспечении активного долголетия» (Киев, 2013), II Международной научно-практической интернет-конференции «Технологические и биофармацевтические аспекты создания лекарственных препаратов разной направленности действия» (Харьков, 2015), II International Scientific Conference «Pharmacology, Pharmaceutical Technology and Pharmacotherapy in Active Longevity» (Vilnius, 2015).

Результаты исследования используются в практической деятельности Белгородской городской клинической больницы №1, Белгородских городских поликлиник №№ 1 и 6, многопрофильного медицинского центра «Поколение» (г. Белгород), многопрофильного медицинского центра «Ваша клиника» (г. Москва), в учебно-педагогическом процессе медицинского факультета Белгородского государственного национального исследовательского университета, кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины института повышения квалификации ФМБА России (г. Москва), факультета химических и биофармацевтических технологий Киевского национального университета технологий и дизайна.

Личный вклад автора

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производила сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи. Личный вклад автора составляет 80%.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 работ, в т.ч. 5 статей в научных журналах из перечня ВАК Минобра РФ, 2 статьи в других рецензируемых научных журналах, 7 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из оглавления, введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из шести глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников. Работа представлена на 110 страницах, содержит 18 таблиц, 20 рисунков и список использованной литературы, включающий 120 источников (в т.ч. 60 на иностранных языках).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 190 человек пожилого и среднего возраста, которые были разделены на несколько групп:

1. Пациенты с ортостатической флебопатией (контрольная группа) (n=64):

1.1. пациенты с ортостатической флебопатией 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. пациенты с ортостатической флебопатией 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 хронической венозной недостаточностью (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 CEAP, 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 CEAP, 1994) и СД II типа легкой и средней степени тяжести.

Диагностическое подтверждение патологии проводилась специалистами клинических баз медицинского факультета ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». При этом диагностика ХВН проводилась в полном соответствии с «Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХВН» (2010), диагностика СД 2 типа в соответствии с рекомендациями ВОЗ «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia» (2006).

Исследование выполнялось по двум направлениям:

1. Исследование цитокинового профиля при ХВН, сочетании ХВН и СД 2 типа у пациентов разного возраста: изучение содержания в сыворотке крови фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

2. Исследование в сыворотке крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкозы, малонового диальдегида (МДА).

Все биохимические исследования проводились в начале терапии и через 30 суток после назначения лечащим врачом фармакотерапии препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин (МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН) (в виде коммерческого препарата «Детралекс», фирма «Серъве») 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. Пациенты контрольной группы принимали этот же препарат по описанной выше схеме в качестве профилактического венотонизирующего средства, основываясь на установленном факте повышенного уровня TNF- α в сыворотке крови, как факторе риска развития ХВН, по показанию «ортостатическая флебопатия». У каждого пациента было получено согласие на участие в исследовании.

Характеристика биохимических исследований

Для определения роли нейроиммуноэндокринной системы в развитии ХВН и эффективности проводимой комплексной терапии 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 °С до момента проведения анализа. Уровень цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

Содержание глюкозы и ИРИ 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 ИРИ 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). Уровень ПОЛ оценивали по содержанию в свежеприготовленной сыворотке крови МДА. В основе метода лежит реакция между МДА и тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре и кислом значении pH протекает с образованием окрашенного

триметинового комплекса, определяемого по величине оптической плотности при 532 нм.

Прогнозирование биологической активности веществ с использованием методов виртуальной хемогеномики

Исследование проводилось методом *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (PASS), который базируется на алгоритме общей неограниченной взаимосвязи между структурой и активностью (GUSAR) [Филимонов Д.А., Пороиков В.В., 2006; Poroikov V.V. et al., 2000, 2003]. Средняя точность прогноза составляла около 95% (Leave-one-out cross-validation). Проведен виртуальный скрининг потенциальной биологической активности как диосмина, так и гесперидина. При проведении виртуального скрининга анализ был направлен на выявление следующей потенциальной активности: антигеморрагической, антиоксидантной, гиполипемической, антитромботической, антигиперхолестеролимиической, противовоспалительной и иммуностимулирующей. Данные, полученные при виртуальном скрининге, представлялись как оценки вероятности наличия (P_a) и отсутствия (P_i) активности, имеющие значения от 0 до 1. В качестве потенциально значимых биологических активностей выбраны только те, у которых P_a больше 0,5 и значительно превосходит P_i ($P_i < 0,03$).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработка материала выполняли на персональном компьютере в статистических программных пакетах Microsoft Excel, Statistica 6.0. 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 $p < 0,05$.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Нейроиммунологические эффекты фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин при полиморбидной патологии

Установлено, что уровень TNF- α в сыворотке крови существенно зависел от наличия ХВН и сопутствующего СД2. Достоверно показано ($p < 0,05$), что увеличение этого показателя при ХВН по сравнению с группой контроля не превышает исходный уровень более чем в 1,5 раза и не зависит от возрастной группы пациента. Уровень TNF- α в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил $109,0 \pm 4,5$ пг/мл против $105,6 \pm 4,4$ пг/мл у людей среднего возраста ($p > 0,05$), при сочетании ХВН СД 2 типа – соответственно $154,0 \pm 5,9$ пг/мл и $135,0 \pm 5,5$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно (рисунок 1).

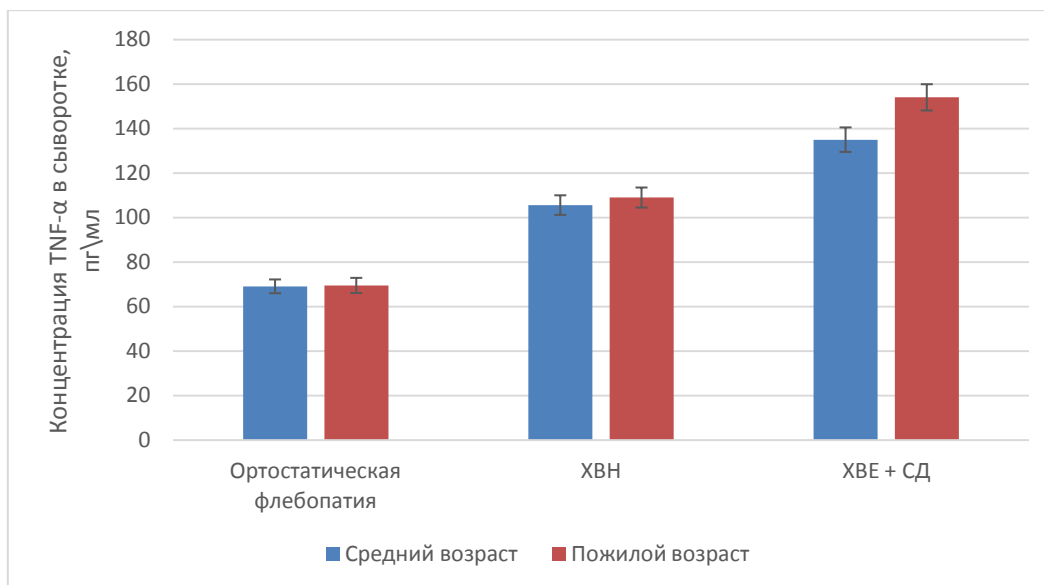


Рисунок 1. Зависимость уровня фактора некроза опухолей альфа в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа.

Фармакотерапия пациентов контрольной группы МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течение 30 суток привела к достоверному снижению концентрации TNF- α в сыворотке крови как у людей среднего, так и пожилого возраста ($p < 0,05$). Причем уровень снижения в контрольной группе у людей среднего возраста более значителен, по сравнению с людьми пожилого возраста: у людей среднего возраста - $45,2 \pm 2,5$ пг/мл через 30 дней терапии против $69,1 \pm 3,1$ пг/мл до начала терапии; у людей пожилого возраста - $59,0 \pm 3,0$ пг/мл и $69,5 \pm 3,4$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). В случае ХВН различия между начальным уровнем TNF- α и уровнем через 30 суток фармакотерапии также были достоверны ($p < 0,05$) и составили для людей пожилого возраста $109,0 \pm 4,5$ пг/мл и $92,1 \pm 4,0$ пг/мл соответственно и для людей среднего возраста - $105,6 \pm 4,4$ пг/мл и $75,0 \pm 3,6$ пг/мл соответственно. Причем вновь изменения в концентрации TNF- α до и после лечения были более выражены у людей среднего возраста, у которых уровень этого цитокина после фармакотерапии практически приближался к уровню, характерному для людей контрольной группы. Этот факт также, видимо, свидетельствовал в пользу большей лабильности иммуноферментативных систем организма в среднем возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

Достоверно установлено, что концентрация IL-1 β в сыворотке крови у людей пожилого возраста с ХВН примерно в 1,5 раза превосходила уровень данного интерлейкина у людей пожилого возраста в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень IL-1 β в сыворотке крови людей пожилого возраста при увеличении полиморбидности за счет присоединения СД 2 типа достоверно ($p < 0,05$) увеличивался по сравнению с пациентами, страдающими только ХВН. Существенно, что как у людей контрольной группы, так и у пациентов с ХВН и ХВН + СД2 типа его содержание

практически не отличалось при сравнении показателей в соответствующих группах ($p > 0,05$). Так, уровень IL-1 β в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил $290,4 \pm 29,4$ пг/мл против $189,2 \pm 22,3$ пг/мл у людей контрольной группы ($p < 0,05$), при переходе к ХВН + СД 2 типа – $394,8 \pm 36,6$ пг/мл ($p < 0,05$); у людей среднего возраста – $240,5 \pm 25,5$ пг/мл и $185,0 \pm 22,0$ пг/мл и $350,0 \pm 32,2$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Отсутствие достоверных различий в концентрации IL-1 β в сыворотке крови у людей среднего и пожилого возраста не позволяет рассматривать этот показатель как фактор различий в активации провоспалительной системы в ходе старения организма. В тоже время, можно полагать, что концентрация IL-1 β , как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, при ХВН и сочетании ХВН с СД 2 типа может служить дополнительным индикатором хронического воспалительного процесса.

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови людей по показателю интерлейкина IL-6, установлено что уровень IL-6 существенно зависел от стадии заболевания. Концентрация IL-6 в сыворотке крови у здоровых людей среднего возраста составила $6,7 \pm 1,2$ пг/мл. При изолированном течении ХВН у людей среднего возраста не происходило достоверного увеличения его содержания в сыворотке крови, показатель составил $7,3 \pm 1,3$ пг/мл ($p > 0,05$ по сравнению с людьми среднего возраста из контрольной группы). Дальнейшее же нарастание полиморбидности приводило к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкемии по показателю IL-6. Так, у больных среднего возраста с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $12,5 \pm 1,8$ пг/мл. Содержание IL-6 в сыворотке крови у людей пожилого возраста контрольной группы составило $6,8 \pm 1,2$ пг/мл. При изолированном течении ХВН имело место достоверное увеличение содержания IL-6 в сыворотке крови до $9,8 \pm 1,4$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с пожилыми людьми контрольной группы). Дальнейшее нарастание полиморбидности приводило к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкемии по показателю IL-6. У больных пожилого возраста с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $17,3 \pm 2,0$ пг/мл. При этом достоверные отличия в сравнении со средним возрастом наблюдались только при ХВН и СД 2 типа ($p < 0,05$). В случае монопатологии ХВН отличия были недостоверными ($p > 0,05$). Характерно, что значимые различия в уровне IL-6 проявлялись только при сочетании ХВН+СД 2 типа. Этот факт прямо указывал на взаимосвязь между возрастом (средним или пожилым) и характером влияния полиморбидности на уровень цитокина. Такая динамика изменения концентрации IL-6 в сыворотке, по-видимому, отражала дуализм регулирующего влияния этого медиатора на иммунное воспаление при ХВН: с одной стороны – подавление, с другой – активация. Учитывая значимые ($p < 0,05$) различия в уровне IL-6 в сыворотке крови, цитокинемию по IL-6 возможно использовать как дополнительный маркер иммунного воспаления при ХВН. В результате

проведенной фармакотерапии ХВН уровень ИЛ-6 в сыворотке крови достоверно уменьшался по сравнению с уровнем до начала лечения как у людей пожилого возраста контрольной группы, так и у больных ХВН и ХВН + СД 2 типа ($p < 0,05$). У пожилых людей, страдающих ХВН, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови составил $5,9 \pm 1,1$ пг/мл против $4,5 \pm 0,9$ пг/мл у людей пожилого возраста контрольной группы, при переходе к ХВН + СД 2 типа – $11,4 \pm 1,7$ пг/мл ($p < 0,05$); у людей среднего возраста – $4,8 \pm 1,0$ пг/мл, $4,4 \pm 0,9$ пг/мл и $8,1 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно (рисунок 2).

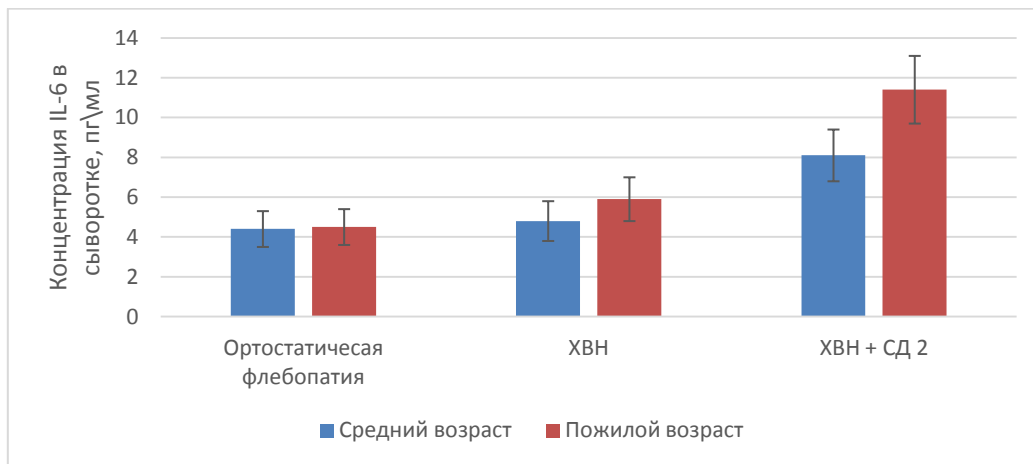


Рисунок 2. Зависимость уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа через 30 суток фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин.

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого возраста, которые страдали ХВН, установлено что уровень ИЛ-8 существенно зависит от наличия сопутствующего СД 2 типа. Содержание ИЛ-8 в сыворотке крови у людей пожилого возраста контрольной группы составило $5,1 \pm 0,6$ пг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у людей среднего возраста. При изолированном течении ХВН имело место достоверное увеличение содержания данной сигнальной молекулы в сыворотке крови до $9,6 \pm 1,3$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с пожилыми людьми контрольной группы). Полиморбидность приводила к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкемии по показателю ИЛ-8. У больных пожилого возраста с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $16,7 \pm 1,7$ пг/мл. Важно отметить, что достоверно более высокий уровень ($p < 0,05$) ИЛ-8 в сыворотке крови у людей пожилого возраста по сравнению с людьми среднего возраста наблюдался во всех изученных случаях (как при монопатологии ХВН, так и при полиморбидной патологии). Учитывая существенные ($p < 0,05$) различия в уровне ИЛ-8 в сыворотке крови,

цитокинемию по IL-8 возможно использовать как дополнительный маркер ХВН и ХВН в сочетании с СД 2 типа (таблица 1).

Таблица 1

Зависимость уровня интерлейкина IL-8 в сыворотке крови больных пожилого и среднего возраста от степени полиморбидности

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень IL-8 в сыворотке крови		
		контрольная группа	ХВН	ХВН + СД
IL-8, пг/мл	Средний	3,7±0,5	6,2±1,0*	10,8±1,5*:#
	Пожилой	5,1±0,6	9,6±1,3*	16,7±1,7*:#

* $p < 0,05$ по сравнению с людьми контрольной группы соответствующего возраста;

$p > 0,05$ по сравнению с пациентами с ХВН.

В результате дальнейших исследований установлено, что фармакотерапия МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН приводила к достоверному уменьшению концентрации IL-8 в сыворотке крови как у пациентов с ортостатической флебопатией, так и больных ХВН и ХВН с СД 2 типа. Важно отметить, что 30-дневный курс фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН привел к достоверному уменьшению уровня IL-8 в сыворотке крови у людей обеих возрастных градаций, как в контрольной группе, так и у пациентов, имеющих различную степень полиморбидности заболеваемости (таблица 1 и рисунок 3).

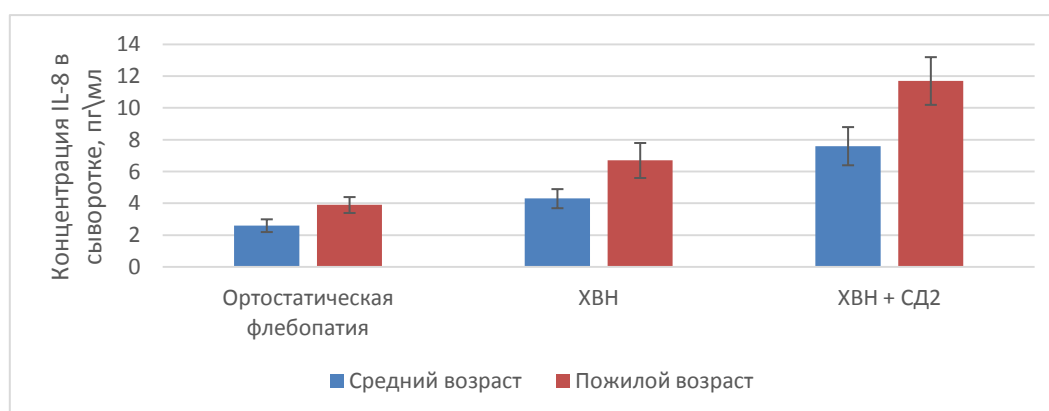


Рисунок 3. Зависимость уровня IL-8 в сыворотке крови больных ХВН от возраста и сопутствующего СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин.

При этом снижение уровня цитокина в результате фармакотерапии в процентном отношении примерно одинаково и пропорционально. Этот факт свидетельствует, по-видимому, о том, что флавоноиды изучаемого препарата оказывают заметный противовоспалительный эффект на систему иммунного воспаления, который для данного цитокина (IL-8) не связан с возрастом человека либо характерным заболеванием (ХВН или ХВН + СД2). С практической точки зрения выявленный нами эффект

можно использовать для доказательной оценки эффективности фармакотерапии ХВН или ХВН, которая сочетается с СД 2 типа.

При исследовании цитокинового профиля сыворотки крови людей пожилого и среднего возраста, которые страдали ХВН, установлено что уровень IL-10 существенно зависит от наличия сопутствующего СД 2 типа. Так, в сыворотке крови у людей среднего возраста контрольной группы он составил $2,1 \pm 0,4$ пг/мл. Нарастание полиморбидности приводило к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю IL-10. Так, у больных среднего возраста с ХВН уровень IL-10 в сыворотке крови составил $6,3 \pm 1,1$ пг/мл, у больных с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $9,7 \pm 1,4$ пг/мл.

Содержание IL-10 в сыворотке крови у людей пожилого возраста контрольной группы составило $1,4 \pm 0,2$ 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 $3,4 \pm 1,0$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с пожилыми людьми контрольной группы). Полиморбидность приводила к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкинемии по показателю IL-10. У больных пожилого возраста с ХВН и СД 2 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $7,0 \pm 1,2$ пг/мл.

Существенно, что достоверно более низкий уровень ($p < 0,05$) IL-10 в сыворотке крови у людей пожилого возраста по сравнению с людьми среднего возраста наблюдался во всех изученных случаях (как при монопатологии ХВН, так и при полиморбидной патологии). Очевидно, что экспрессия IL-10 при ХВН недостаточна и не позволяет в достаточной мере ингибировать сверхпродукцию TNF- α и, таким образом, вызвать торможение процессов воспаления эндотелия сосудов нижних конечностей.

Через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН уровень IL-10 в сыворотке крови достоверно отличался ($p < 0,05$) от такового у людей контрольной группы на всех стадиях заболевания. Очевидно, что применение фармакотерапии несколько повышало активность противовоспалительной системы организма, если судить по уровню цитокинемии IL-10. Так, содержание IL-10 в сыворотке крови у людей среднего возраста контрольной группы составило $3,4 \pm 0,7$ пг/мл. При полиморбидности наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) нарастание степени интерлейкинемии по показателю IL-10. У больных среднего возраста с ХВН уровень IL-10 в сыворотке крови составил $8,7 \pm 1,1$ пг/мл, у больных с ХВН и СД 2 он равнялся $12,5 \pm 1,5$ пг/мл. Содержание IL-10 в сыворотке крови у людей пожилого возраста контрольной группы составило $2,2 \pm 0,4$ пг/мл, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у людей среднего возраста. При изолированном течении ХВН имело место достоверное увеличение содержания этого показателя в сыворотке крови

до $4,5 \pm 1,0$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с пожилыми людьми контрольной группы) (рисунок 4).

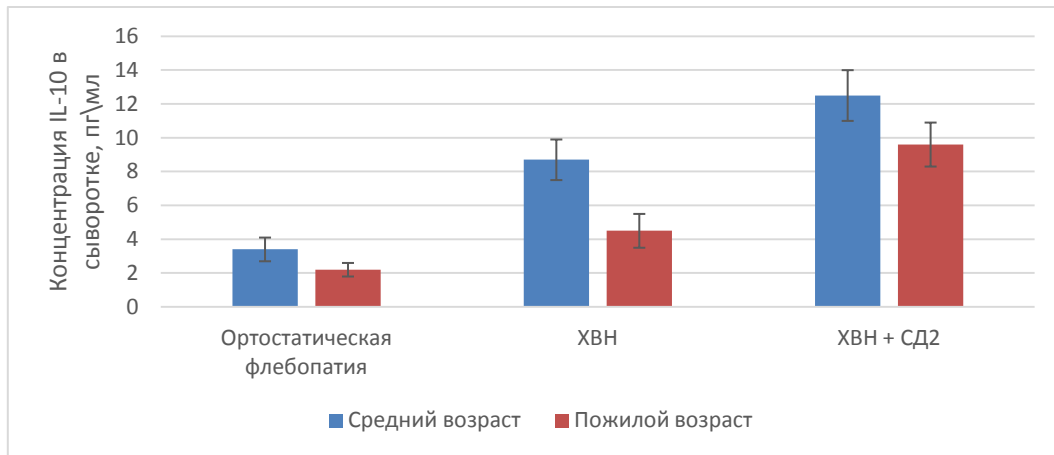


Рисунок 4. Зависимость уровня интерлейкина-10 в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа через 30 суток фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин.

Полиморбидность приводила к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкемии по показателю IL-10. У больных пожилого возраста с ХВН и СД 2 типа его уровень в сыворотке крови составил $9,6 \pm 1,3$ пг/мл. Важно отметить, что достоверно более низкий уровень ($p < 0,05$) IL-10 в сыворотке крови у людей пожилого возраста по сравнению с людьми среднего возраста наблюдался во всех изученных случаях (как при монопатологии ХВН, так и при полиморбидной патологии).

В целом, можно констатировать, что у больных пожилого возраста с хронической венозной недостаточностью при присоединении сахарного диабета второго типа наблюдалось повышение напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по сравнению с больными среднего возраста, что проявлялось, в частности, повышением уровня фактора опухоли альфа в сыворотке крови на 12,2%, провоспалительных интерлейкинов 1, 2 и 6 на 12,3%, 22,1% и 18,2%, а применение микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин способствовало нормализации формируемых сдвигов за счет биологически протективных плеiotропных эффектов.

Влияние фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин на углеводный обмен

Установлено, что уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови людей пожилого и среднего возраста с диагнозом ХВН существенно не отличался, однако присоединение СД 2 типа приводило к

достоверному увеличению этого показателя. Так, уровень ИРИ в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил $4,3 \pm 1,0$ мкЕД/мл против $4,4 \pm 1,1$ мкЕД/мл у людей пожилого возраста контрольной группы ($p > 0,05$). При переходе к ХВН + СД 2 типа – $12,0 \pm 2,0$ мкЕД/мл, ($p < 0,05$ по сравнению с людьми контрольной группы и больными ХВН); у больных среднего возраста – $6,3 \pm 1,4$ мкЕД/мл, $6,5 \pm 1,4$ мкЕД/мл и $14,0 \pm 2,1$ мкЕД/мл соответственно. Применение фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток не выявило достоверного изменения концентрации ИРИ в сыворотке крови людей контрольной группы и больных ХВН как в среднем, так и в пожилом возрасте ($p > 0,05$) по сравнению с уровнями до начала фармакотерапии. Общие тенденции в изменении уровня ИРИ в зависимости от уровня полиморбидности, возраста и состояния пациента через 30 суток фармакотерапии повторяли таковые до начала лечения (исходный уровень) (рисунок 5).

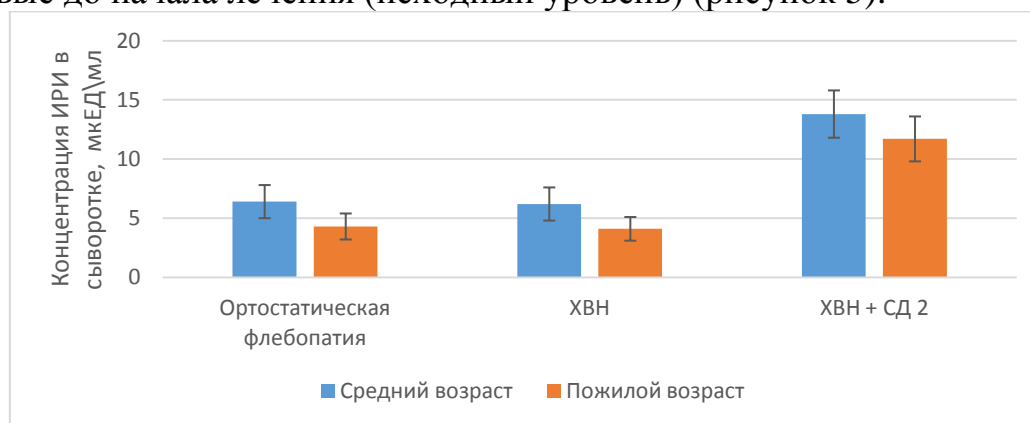


Рисунок 5. Зависимость уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточности от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа через 30 суток терапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин.

Таблица 2

Исследование уровня глюкозы в сыворотке крови людей пожилого и среднего возраста с диагнозом ХВН показало отсутствие существенных различий, однако присоединение СД 2 типа приводит к достоверному увеличению этого показателя (таблица 2).

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

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень глюкозы		
		контрольная группа	ХВН	ХВН + СД
Глюкоза, ммоль/л	Средний	$4,5 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,5$	$9,9 \pm 0,7^*, \#$
	Пожилый	$4,4 \pm 0,4^o$	$4,6 \pm 0,5$	$9,7 \pm 0,7^*, \#$

* $p > 0,05$ по сравнению с людьми контрольной группы соответствующего возраста;

$p < 0,05$ по сравнению с пациентами с ХВН соответствующего возраста.

Применение фармакотерапии не выявило достоверного изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови относительно людей контрольной группы и больных ХВН ($p > 0,05$) по сравнению с уровнями до начала фармакотерапии, однако уровень глюкозы у больных ХВН с

присоединенным СД 2 типа достоверно понизился ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до начала фармакотерапии, хотя и не достиг нормальных значений.

По-видимому, эти факты свидетельствовали о том, что флавоноидные компоненты препарата МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН влияли на общую концентрацию либо физико-химические характеристики инсулиноподобных веществ, которые входят в состав ИРИ и при диссоциации которых образуются пептиды, обладающие низкой биологической и высокой иммунологической активностью. После курса исследуемой фармакотерапии доля этих инсулиноподобных веществ в составе ИРИ уменьшалась, в то время как доля биологически активных компонентов увеличивалась. Также за счет этого вероятен плеiotропный эффект фармакотерапии в виде потенцирования действия базисных сахароснижающих препаратов. Соответственно, концентрация глюкозы в сыворотке крови уменьшалась на фоне неизменной концентрации ИРИ.

Влияние фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин на перекисное окисление липидов

Установлено, что уровень МДА в сыворотке крови людей пожилого и среднего возраста с диагнозом ХВН существенно не отличался в разных возрастных группах, а присоединение СД 2 типа приводило к достоверному увеличению этого показателя у людей как среднего, так и пожилого возраста (таблица 3).

Таблица 3

Зависимость уровня малонового диальдегида в сыворотке крови больных пожилого и среднего возраста от степени полиморбидности

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень малонового диальдегида		
		контрольная группа	ХВН	ХВН + СД
МДА, мкМ/л	Средний	1,60±0,15	1,80±0,16*	2,60±0,22 [#]
	Пожилой	1,79±0,16 ^o	1,96±0,17 ^{*,o}	2,75±0,23 ^{#,o}

* $p > 0,05$ по сравнению с людьми контрольной группы соответствующего возраста;

[#] $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с ХВН соответствующего возраста;

^o $p > 0,05$ по сравнению с пациентами среднего возраста.

Применение фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток привело к достоверному уменьшению концентрации МДА в сыворотке крови людей контрольной группы как среднего, так и пожилого возраста, больных ХВН и ХВН + СД 2 типа ($p < 0,05$) по сравнению с уровнями до начала фармакотерапии. У людей пожилого возраста наблюдалась общая тенденция к более высокому уровню МДА в сыворотке крови по сравнению с людьми среднего возраста во всех группах испытуемых, однако эти отличия нельзя считать достоверными ($p > 0,05$). Так, уровень МДА в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил $1,38 \pm 0,14$ мкМ/л против $1,25 \pm 0,13$ мкМ/л у

людей пожилого возраста контрольной группы ($p>0,05$), при переходе к ХВН + СД 2 типа – $1,45\pm 0,15$ мкМ/л, ($p>0,05$ по сравнению с людьми контрольной группы и больными ХВН); у больных среднего возраста – $1,29\pm 0,13$ мкМ/л, $1,15\pm 0,12$ мкМ/л и $1,34\pm 0,14$ мкМ/л соответственно.

Фактически фармакотерапия оказывалась настолько эффективной в подавлении процесса ПОЛ (судя по уровню МДВ в сыворотке крови), что даже у больных с повышенной полиморбидностью (ХВН + СД 2 типа) уровень ПОЛ достоверно не отличался от такового у людей контрольной группы. При этом возрастные показатели являлись несущественными: выявленная закономерность была характерна как людей среднего возраста, так и для людей пожилого возраста.

Прогнозирование биологических плеiotропных эффектов фармакотерапии препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракцией диосмин+гесперидин методами виртуальной хемогеномики

Полученные в результате компьютерного расчета данные о потенциальной биологической активности диосмина и гесперидина подтверждают известные и выявленные в предыдущих исследованиях антиоксидантный, антигеморрагический эффекты (рис. 6 и 7). Значительный интерес в случае ХВН и присоединенного СД 2 типа представляют противовоспалительный эффект обоих АФИ и антигиперхолестеролимиический эффект диосмина и гипополипемический эффект гесперидина, которые предсказываются с высокой вероятностью.

Особое значение, на наш взгляд, следует придать предсказанному плеiotропному эффекту гесперидина, как антагониста IL-6 (вероятность наличия активности составила $P_a = 0,682$). Это предсказание активности хорошо согласуется с полученными в нашем исследовании данными, в соответствии с которыми уровень IL-6 в сыворотке крови при фармакотерапии ХВН достоверно понижается по сравнению с уровнем до начала терапии ($p<0,05$).

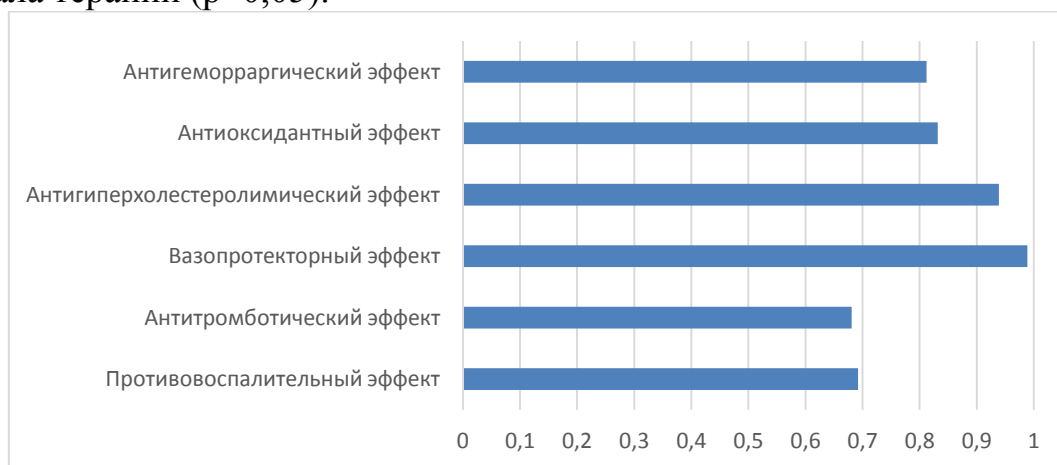


Рисунок 6. Избранные виды потенциальной биологической активности диосмина (P_a).

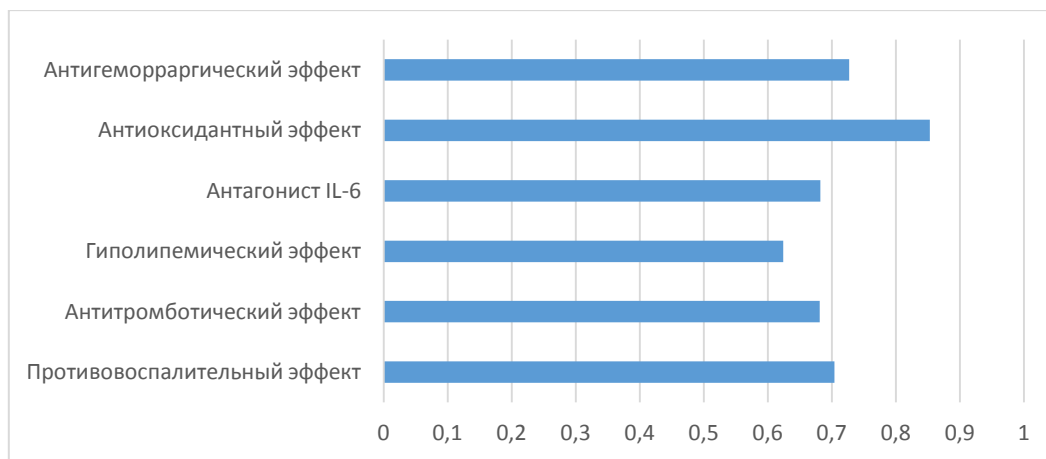


Рисунок 7. Избранные виды потенциальной биологической активности гесперидина (P_a).

* * *

Проведенное комплексное изучение нейроиммуно-эндокринного статуса пожилых людей с диагнозом хронической венозной недостаточности и сопутствующей эндокринной патологией в виде сахарного диабета второго типа при использовании микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин выявило наличие у этого препарата протективных биологических плеiotропных эффектов. Важным для обеспечения фармакологической защиты организма является то, что микронизированная очищенная флавоноидная фракция диосмин+гесперидин высоко эффективна в подавлении процесса перекисного окисления липидов, что подтверждается достоверным снижением уровня малонового диальдегида в сыворотке крови по сравнению с уровнем до начала терапии до показателей, характерных для людей с факторами риска этих заболеваний. Также плеiotропные протективные эффекты микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин связаны с влиянием на систему цитокинового и интерлейкинового обмена. Это выражается в увеличении уровня интерлейкинов IL-4, IL-10 в сыворотке крови пожилых людей, являющихся противовоспалительными факторами, и уменьшении уровня фактора некроза опухолей альфа, интерлейкинов IL-6, IL-8 являющихся провоспалительными факторами. Кроме того, подтверждены данные о высокой биологической активности микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин в подавлении иммунного воспаления и эффективности при лечении хронической венозной недостаточности в пожилом возрасте в сочетании с сахарным диабетом второго типа. Плеiotропные эффекты фармакотерапии препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин позволяют повысить эффективность проводимой параллельно противовоспалительной, сахаронормализующей и антиоксидантной фармакотерапии. Таким образом, полученные результаты можно использовать для снижения фармакологической

нагрузки на организм пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточностью как компонента полиморбидной патологии.

ВЫВОДЫ

1. У больных пожилого возраста с хронической венозной недостаточностью при присоединении сахарного диабета второго типа наблюдается повышение напряженности нейроиммуноэндокринного статуса по сравнению с больными среднего возраста, что проявляется повышением уровня фактора некроза опухолей альфа в сыворотке крови на 12,2%, провоспалительных интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6 соответственно на 12,3%, 22,1% и 18,2%.

2. Патогенетически обоснованным выбором терапии хронической венозной недостаточности является фармакотерапия препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин, т.к. она приводит к достоверному снижению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, в частности фактора некроза опухолей альфа, у людей среднего и пожилого возраста соответственно на 19,6% (со 109,0 пг/мл до 92,1 пг/мл) и на 26,3% (со 105,6 пг/мл до 75,0 пг/мл), причем этот эффект сохраняется и у больных с сопутствующим сахарным диабетом второго типа.

3. Фармакотерапия препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин в течении 30 суток приводит к достоверной активации противовоспалительного звена иммунной системы организма как у пожилых людей, страдающих хронической венозной недостаточностью, так хронической венозной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом второго типа, о чем свидетельствует увеличение концентрации интерлейкина IL-4 в сыворотке крови с 5,0 пг/мл до 9,5-15,5 пг/мл и интерлейкина IL-10 с 1,4 до 3,4-7,0 пг/мл.

4. При фармакотерапии препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин достигается протекция базисной сахароснижающей терапии за счет модуляции физико-химических характеристик инсулиноподобных веществ, которые входят в состав иммунореактивного инсулина, при этом уровень самого иммунореактивного инсулина остается стабильным в пределах 4,4-6,5 мкЕД/мл.

5. Важным биологическим плеiotропным эффектом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин является обеспечение антиоксидантной защиты у пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточности в сочетании с сахарным диабетом второго типа, что подтверждается нормализацией концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови, выраженной уменьшением с уровня в 2,75 мкМ/л до уровня в 1,79 мкМ/л, соответствующим таковому у людей с факторами риска этих заболеваний.

6. Полученные в результате компьютерного расчета данные о потенциальной биологической активности диосмина и гесперидина позволяют с высокой долей вероятности прогнозировать противовоспалительный эффект диосмина и гесперидина, антигиперхолестеролиемический и гиполипемический эффект гесперидина, которые предсказываются с высокой вероятностью, а также плейотропный эффект гесперидина, как антагониста интерлейкина-6 (вероятность наличия активности $P_a = 0,682$), что подтверждается с полученными в нашем исследовании данными, в соответствии с которыми уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови при фармакотерапии микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин достоверно снижается.

7. Выявленные биологические плейотропные эффекты фармакотерапии препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин, связанные с протективным влиянием на оксидантный, цитокиновый и обменный статус способствуют повышению эффективности проводимой параллельно противовоспалительной, сахаронормализующей и антиоксидантной фармакотерапии и могут быть использованы для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточностью как компонента полиморбидной патологии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке программ фармакотерапии больных пожилого возраста с хронической венозной недостаточностью следует учитывать возникающий при развитии синдрома полиморбидности нейроиммуноэндокринный дисбаланс, при этом патогенетически обоснованным является препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин.

2. Плейотропные эффекты препаратом микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмин+гесперидин можно использовать для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилых больных, страдающих хронической венозной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом второго типа, и повышения эффективности базисной фармакотерапии.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК

Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Компьютерный прогноз возможных плеiotропных эффектов препарата мофф диосмин + гесперидин методами виртуальной хемогеномики / **И.В. Шамараева**, И.П. Пономарева, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4 [электронное издание].

2. *Литынский, А.В.* Лечение хронической венозной недостаточности как возраст-ассоциированной патологии / А.В. Литынский, **И.В. Шамараева** // Врач (Вып. Геронтология и гериатрия). – 2015. - № 6. – С. 37-41.

3. Плеiotропные эффекты метаболической терапии // Э.В. Сатардинова, О.Н. Белоусова, **И.В. Шамараева**, А.А. Пранович, Г.И. Гурко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 4 [электронное издание].

4. Таргетное воздействие сосудистой терапии в коррекции полиморбидных состояний у людей пожилого возраста / Э.В. Сатардинова, О.Н. Белоусова, **И.В. Шамараева**, А.А. Пранович, Г.И. Гурко // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 5 [электронное издание].

5. *Шамараева, И.В.* Варикозная болезнь вен нижних конечностей у лиц пожилого возраста: особенности течения и возможности медикаментозной коррекции / И.В. Шамараева, И.П. Пономарева, К.И. Прощаев // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 7. - С. 807-811.

Статьи в других научных рецензируемых журналах

6. Активация противовоспалительной системы организма при биофлавоноидной терапии хронической венозной недостаточности у людей пожилого возраста / И.В. Шамараева, К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов, Г.И. Кузьмина, А.В. Тарасенко // Геронтология. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 263-270.

7. *Шамараева, И.В.* Биологические эффекты метаболической терапии полиморбидной сосудистой патологии / И.В. Шамараева, Т.В. Кветная // Геронтология. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 212-216.

Тезисы докладов

8. Значение плеiotропных эффектов лекарственных препаратов при полиморбидных состояниях у людей пожилого возраста / К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов, И.В. Шамараева, И.А. Павлова // Общетеραπεvтическая практика: новые технологии и междисциплинарные вопросы: материалы научно-практической конференции с международным участием, 7 ноября 2013 г., г. Харьков / под ред. Г.Д. Фадеенко и др. – Х.: 2013. – С. 250.

9. Комплексная фармакотерапия при реабилитации пациентов пожилого возраста с остеоартрозом / А.П. Патрухин, В.И. Бессарабов, К.И. Прощаев, И.А. Павлова, И.В. Шамараева // Клиническая фармация: 20 лет в Украине: материалы Национального конгресса, г. Харьков, 21-22 марта 2013 г. / МОЗУ; МОНУ; НАН Украины и др. – Х., 2013. – С. 367. - ISBN 978-966-400-284-1.

10. Молекулярная диагностика тяжести, прогноза течения и эффективности фармакотерапии при полиморбидной соматической патологии в пожилом возрасте / К.И. Прощаев, Т.В. Кветная, А.Н. Ильницкий, С.У. Мурсалов, А.А. Большаков, И.В. Шамараева, И.А. Павлова // Фармакология, фармацевтическая технология и фармакотерапия в обеспечении активного долголетия: I Международ. науч.-практ. конф., 4-5 апреля 2013 г., г. Киев: тез. докл. / Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. - 2013. - Т. 4, № 1-2. - С. 37-38.

11. Плеiotропные эффекты комплексной терапии в коррекции полиморбидных состояний у людей пожилого возраста / А.П. Патрухин, И.А. Павлова, И.В. Шамараева, А.В. Ляхоцкая // Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии: научная конференция

молодых ученых с международным участием, посвященная памяти акад. В.В. Фролькиса, 25 января 2013 г., г. Киев: тез. докл. / ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины. - К., 2013. - URL: <http://www.antiaging.org.ua/abstracts-of-frolkis-conference/fc-2013/536-patrukhin-et-al> (дата обращения: 29.11.2015).

12. Статус противовоспалительной системы организма при биофлавоноидной терапии хронической венозной недостаточности у людей пожилого возраста / К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов, Н.П. Здерко, Г.И. Кузьмина, А.В. Тарасенко, И.В. Шамараева // Технологические и биофармацевтические аспекты создания лекарственных препаратов разной направленности действия: материалы II Международной научно-практической интернет-конференции, 12-13 ноября 2015 г., г. Харьков. – Х.: Изд-во НФаУ, 2015. – С. 368-369.

13. Шамараева, И.В. Пути оптимизации фармакотерапии больных с сосудистой патологией в пожилом и старческом возрасте / И.В. Шамараева // III Съезд геронтологов и гериатров России: Сборник тезисов докладов, Новосибирск, 24-26 октября 2012 г. - Новосибирск, 2012. - С. 448-449.

14. Shamarayeva, I. Biological markers and venous pathology in elders / I. Shamarayeva, T. Kvetnaia // Geriatricky den v Brne, 23.11.2015. – Brno: LF MU, 2015. – P. C28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

IL-2 (4, 6, 8, 10)	Интерлейкины 2, 4, 6, 8, 10
TNF-α	Фактор некроза опухоли α
АФИ	Активный фармацевтический ингредиент
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
ИФА	Иммуноферментный анализ
ЛС	Лекарственные средства
МДА	Малоновый диальдегид
МОФФ	Микронизированная очищенная флавоноидная фракция
ПОЛ	Перекисное окисление липидов
СД 2	Сахарный диабет второго типа
ХВН	Хроническая венозная недостаточность

Список использованных источников

Лазебник Л.Б., Сердце, 2007, 7: 25-27; Литынский А.В. и соавт., Врач, 2014, 6: 115-117; Прощаев К.И. и соавт., Избр. лекц. по гериатр., 2008, ISBN 978-5-93878-568-7; Филимонов Д.А. и соавт., Рос. хим. журн., 2006, 50(2): 66-75; Onida S. et al., Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015, 49(6): 678-737; Pokrovsky A.V. et al., Ангиолог. и сосуд. хирург., 2007, 13 (2): 47-55; Poroikov V.V. et al., J. Chem. Inf. and Comp. Sci., 2000, 40(6): 1349-1355; Poroikov V.V. et al., J. Chem. Inf. and Comp. Sci., 2003, 43(1): 228-236.

ШАМАРАЕВА ИННА ВЛАДИМИРОВНА. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ ВЕНОТОНИКОВ В КОРРЕКЦИИ ПОЛИМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА // Автореф. дисс. канд. биол. наук.: 14.01.30. – СПб., 2017. – 24 с.

Подписано в печать « ____ » _____ 2016. Формат 60x84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ ____.

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО «Принт-Экспресс»

197101, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5 лит. А.