

ОБЗОРЫ

© Новиков А.Н., 2013
УДК 616.13/.14-008.1-085

**ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ
МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ОЧИЩЕННОЙ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ**

А.Н. НОВИКОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

**PROBABLE MECHANISMS OF ENDOTHELIO TROPIC EFFECTS
OF MICRONIZED PURIFIED FRACTION OF FLAVONOIDS**

A.N. NOVIKOV

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan

*На основании литературных данных, посвященных эффектам микро-
низированной очищенной фракции флавоноидов(МОФФ) при различных заболе-
ваниях сердечно-сосудистой системы, сделано заключение, что данный пре-
парат обладает различными малоизученными механизмами реализации своих
эффектов посредством улучшения функционального состояния эндотелия.*

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, микронизированная очищенная
фракция флавоноидов, оксид азота (II), оксидативный стресс.

*Based on the literature data concerning the effects of micronized purified frac-
tion of flavonoids in different cardiovascular diseases was considered that this drug
has several insufficiently explored mechanisms of its effects release by improvement
of functional condition of endothelium.*

Key words: endothelial dysfunction, purified micronized fraction of flavonoids, ni-
tric oxide (II), oxidative stress.

Впервые, термин «флавоноиды» появился в середине 20 века. В 1937 г. А. Сент-Дьерди выделил из лимона и красного перца вещество, способствовавшее укреплению капилляров и повышающее противосцинготную активность аскорбиновой кислоты. Данная субстанция была названа витамином Р (англ. permeability - проницаемость). Её положительное влияние на сосудистую стенку получило название Р-витаминной активности. Позже было выяснено, что данные органические соединения представляют собой широкую группу и встречаются во многих растениях. Все эти соединения имеют различное строение, однако, наличие в их структуре ароматического цикла является их общим признаком. Эти вещества были названы флавоноидами (лат. flavus – жёлтый) [2].

Флавоноиды – группа водорастворимых и липофильных природных фенольных соединений преимущественно оранжевого, красного и жёлтого цветов. В настоящее время известно около 6000 флавоноидов. Все они делятся на несколько подгрупп: халконы, дигидрохалконы, антоцианы, катехины, лейкоантоцианы, производные флавонола, флавонона, флавона и изофлавона [6].

Организм млекопитающих и, в частности, человека не способен синтезировать флавоноиды, в связи с чем, последние – незаменимые компоненты пищи человека и животных. Приблизительная суточная потребность человека во флавоноидах примерно 50-100 мг.

Основными источниками для фармакологического производства

флавоноидов служат гречиха, цедра цитрусовых, и софора японская.

Биологическая активность флавоноидов обусловлена способностью тормозить окисление аскорбиновой кислоты и ПОЛ, а также связывать ионы тяжёлых металлов, путём образования с ними хелатных комплексов.

Основными клиническими эффектами биофлавоноидов обуславливающими их применение в медицинской практике являются капилляропротективный и снижение проницаемости сосудистой стенки. Также они выступают в качестве мощных антиоксидантов за счёт повышения абсорбции витамина С и стимуляции окислительных процессов в тканях благодаря ускорению восстановления дегидроаскорбиновой кислоты в высокоактивную аскорбиновую кислоту.

Несмотря на широкий спектр терапевтических эффектов флавоноидов, в подавляющем большинстве случаев они применяются у пациентов флебологического профиля. На сегодняшний день, в качестве флебопротекторов, за небольшим исключением, используются только биофлавоноиды и их комбинации. Клиническим эффектом, общим для всех флеботропных препаратов является способность уменьшать выраженность симптомов, обусловленных хроническими заболеваниями вен (ХЗВ).

Основными механизмами реализации терапевтических эффектов флеботропных препаратов являются:

1. Увеличение венозного тонуса в результате нормализации тока крови, снижения агрегации эритроцитов и лучшей оксигенации эндотелиоцитов.

2. Противоотёчный эффект за счёт нормализации проницаемости капиллярной стенки и улучшения лимфатического оттока.

3. Ингибирование адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через венозную стенку в паравазальные ткани (данный эффект в большей степени выражен у МОФФ).

4. Усиление фибринолиза и улучшение реологических свойств крови.

МОФФ – наиболее изученный из известных на сегодняшний день флавоноидов с выраженной флеботропной активностью, представляющий собой диосмин подверженный микронизации, наряду с капилляропротективным действием, обладающий антиоксидантным и антимуtagenными свойствами.

Диосмин экстрагируют из различных растений (цедры цитрусовых, цветов мелкозернистой софоры и бобовых) или получают путём расщепления другого биофлавоноида – гесперидина.

В желудочно-кишечном тракте диосмин всасывается после конвертацией микрофлорой в агликондиосметин, растворимый в липидах. Диосметрин быстро перераспределяется и его период полувыведения может колебаться от 26 до 43 часов.

Концентрация диосметина в плазме демонстрирует линейную зависимость от количества принятого диосмина. Биодоступность последнего повышает ультразвуковая микронизация – технология, в результате которой частицы с 36,5 мкм (нативный диосмин) размельчаются до 1,75 мкм. Благодаря микронизации, абсорбция диосмина в желудочно-кишечном тракте увеличивается с 32

до 58%. К. Lysengi и Williamsonc соавторами в 2003 г. привели подробную классификацию плейотропных эффектов МОФФ:

1. Венотонизирующий. Основан на пролонгировании вазоконстрикторного эффекта норадреналина и снижении венозного стаза, увеличении механического расширения вены, повышении чувствительности гладкомышечных элементов венозной стенки к Ca^{2+} , снижении адгезии эритроцитов, гематокрита и концентрации протеинов плазмы в венах нижних конечностей в ортостазе.

2. Улучшение микроциркуляции. Основан на ингибировании экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1, подавлении адгезии и миграции лейкоцитов, а также синтезов свободных радикалов, простагландинов E_1 , F_2 и тромбксана A_2 , снижении проницаемости капилляров, индуцированной брадикинином и гистамином, увеличении плотности и реактивности сосудов микроциркуляторного русла, уменьшении апоптоза паренхиматозных клеток, ингибировании агрегации тромбоцитов.

3. Лимфотропный. Основан на повышении сократимости и увеличении частоты спонтанных сокращений лимфатических сосудов, улучшении лимфатического дренажа, снижении концентрации протеинов и фибробластов в паравазальных тканях.

МОФФ, благодаря плейотропности, служит универсальным фармакологическим средством, демонстрируя высокую клиническую эффективность у больных со всеми формами и стадиями заболеваний вен [1, 2, 6].

R. Farbiszewski и соавт. выявили снижение антиоксидантной активности варикозно расширенной венозной стенки и, напротив, гиперактивацию антиоксидантных систем при варикотромбофлебите, что в полной мере объясняет применение флавоноидов при данных заболеваниях [10].

Эффективность МОФФ регистрируется не только при хронических заболеваниях вен. Так, Крылов А.Ю. с соавторами описывают эффективность применения ударных доз препарата при лечении острого варикотромбофлебита. Доза препарата составляла 3 г/сутки [3].

Наставшева О.Д. с соавторами описывают эффективность применения МОФФ в стандартных дозировках у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [4].

При наличии большого количества материала об эффектах МОФФ и механизмах реализации этих эффектов, недостаточно освещённым остается вопрос об эндотелиотропном действии данного препарата. Данная проблема заслуживает большего внимания в связи с явными тенденциями к переосмыслению взглядов на этиологию и патогенез заболеваний венозной системы в свете теории эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5].

Малочисленные работы рассматривающие МОФФ с позиции его эндотелиотропных эффектов, остаются весьма противоречивыми во взглядах на механизмы их реализации. Однако в подавляющем большинстве исследований улучшение функционального состояния эндотелия (ФСЭ) на фоне применения препарата объясняется его антиоксидантными свойствами.

J.E. Freedman и соавт. Объясняют улучшение ФСЭ у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне применения МОФФ увеличением синтеза оксида азота (II) (NO) посредством тромбоцитов, а также снижением оксидативного стресса [12]. F. Violi и соавт. отмечают синергизм среди различных групп флавоноидов по антиоксидантному эффекту, выражающемуся в снижении образования H_2O_2 и, тем самым, уменьшением повреждения эндотелиоцитов [14].

D.F. Fitzpatrick и соавт. описывают увеличение NO-зависимого времени релаксации миоцитов артерий при применении флавоноидов на модели L-NAME-индуцированной ЭД, однако не приводят точного механизма реализации данного эффекта [11].

C. Heiss и соавт. отмечают достаточно большое количество точек приложения МОФФ при сердечно – сосудистой патологии на фоне ЭД, наиболее значимыми среди которых являются увеличение синтеза NO посредством реактивации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и антиоксидантных ферментов [13].

Y. Alptekin и соавт. помимо антиоксидантных эффектов МОФФ отмечают нормализацию липидного профиля на фоне применения данного препарата [7].

M.L. Balestrieri и соавт. выявили снижение содержания фактора активации тромбоцитов в плазме крови, что в комплексе с антиоксидантными свойствами препарата улучшает ФСЭ [9].

E. Anselm и соавт. выявили повышение уровня NO на фоне активации NOS при применении флавоноидов [8].

Таким образом, на сегодняшний день в вопросе об эндотелиотропных эффектах МОФФ и других флавоноидах «суммарный вектор» идей направлен сторону их антиоксидантных свойств, что кажется весьма логичным, однако требует дальнейшего более детального изучения.

Литература

1. Богачев В.Ю. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин / В.Ю. Богачев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 73-80.
2. Виноградова Т.А. Практическая фитотерапия / Т.А. Виноградова [и др.]. – М.: Эксмо-Пресс, 2001. – 638 с.
3. Крылов А.Ю. Лечение острого варикотромбофлебита нижних конечностей ударными дозами микронизированного диосмина / А.Ю. Крылов [и др.] // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 141-142. – (Материалы VIII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием).
4. Наставшева О.Д. Эффективность микронизированной флавоноидной фракции диосмина с гесперидином у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / О.Д. Наставшева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2(Прил.) – С. 274-276. – (Прил. к журн.: Материалы XXVIII Международной конференции: «Новые направления и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных») (Новосибирск, 2013).
5. Небылицин Ю.С. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности / Ю.С. Небылицин [и др.] // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 141-153.
6. Растения для нас: Справочное издание / под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. – СПб: Учебная книга, 1996. – 653 с.
7. Alptekin Y. The effect of diosmin-hesperidin combination treatment on the lipid profile and oxidative-antioxidative system in high-cholesterol diet-fed rats / Y. Alptekin [et al.] // Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – Vol. 19, №1. – P. 55-61.
8. Anselm E. Grapejuiceca uses endothelium-dependent relaxation via aaredox-sensitive Src- and Akt-depend entactivation of eNOS / E. Anselm [et al.] // Cardiovascular Research. – 2007. – Vol. 73, №2. – P. 404-413.
9. Balestrieri M.L. Modulation by flavonoids of PAF and related phospholipids in endothelial cells during oxidative stress / M.L. Balestrier, [et al.] // Journal of lipid research. – 2003. – Vol. 44, № 2. – P. 380-387.
10. Farbiszewski R. Oxygen derived free radicals as mediators of varicose vein damage / R. Farbiszewski [et al.] // Vasc. Endovascular Surg. – 1996. – Vol. 30. – № 1. – P. 47-52.
11. Fitzpatrick D.F. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products / D.F. Fitzpatrick [et al.] // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 265, №2. – P. 774-778.
12. Freedman J.E. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release / J.E. Freed-

man [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, №23. – P. 2792-2798.

13. Heiss C. Flavanols and cardiovascular disease prevention / C. Heiss, C.L. Keen, M. Kelm // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, №21. – P. 2583-2592.

14. Violi F. Synergism among flavonoids in inhibiting platelet aggregation and H₂O₂ production / F. Violi, P. Pignatelli, F.M. Pulcinelli // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, №8. – P. 53.

Сведения об авторах

Новиков Алексей Николаевич – аспирант кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: anovikovn@rambler.ru.