

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНГИОПРОТЕКТОРОВ

Проф. А. С. ДУХАНИН, чл.-корр. РАН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Рассмотрены современные классификации ангиотропных лекарственных препаратов, обобщены и проанализированы молекулярные механизмы их действия, особенности поступления в системный кровоток, вопросы эффективности и безопасности терапии ангиопротекторами.

Ключевые слова: ангиопротекторы, биофлавоноиды, кверцетин, водорастворимая фракция флавоноидов, эффективность и безопасность терапии.

Ангиопротекторы проявляют свои свойства при связывании с мишенями действия в эндотелии, гладкомышечных клетках венозной стенки, с различными компонентами крови (свертывающая система, лейкоциты). Лекарственные средства с подобным механизмом действия выделяют в современную группу таргетных препаратов (от англ. *target* — мишень).

Два основных фактора влияют на эффективность и безопасность фармакотерапии ангиопротекторами:

- химическая структура активного вещества, которая определяет силу/прочность связывания с мишенью, т. е. *избирательность ангиопротективного эффекта*, возможные точки приложения действия на патогенез хронической венозной недостаточности (ХВН), ишемической болезни сердца (ИБС);

- концентрация/количество активного вещества в непосредственной близости от мишени действия, которая определяет скорость наступления и продолжительность действия препарата, т. е. величину *ангиопротективного эффекта*.

Препараты ангиопротекторов состоят из двух компонентов: *a* — активного вещества или комбинации; *b* — вспомогательных веществ, состав которых определяется лекарственной формой препарата (таблетки, гранулы, капсулы и т. д.).

В качестве активного начала в ангиопротекторах чаще всего используются полифенольные соединения, основным структурным элементом которых является два ароматических кольца А и В (рис. 1), соединенных трехуглеродным мостиком, образующим пирановый или пироновый (при наличии двойных связей) цикл (кольцо С). К флавоноидам относятся природные соединения, представляющие собой различные производные бензо-γ-пирана (хромона). В зависимости от химической природы флавоноиды подразделяются на подклассы: флавонолы (диосметин, кверцетин, кемпферол, мирицетин), флавонолы (катехин, эпикатехин), флавоны (апигенин, лютеолин), флаваноны (нарингенин), изофлавоны (генистеин), антоцианидины (цианидин) (рис. 1). Небольшие

химические изменения в структуре биофлавоноидов лежат в основе различий в спектре биологического и терапевтического действия активных молекул ангиопротекторов.

Классификация ангиоотропных лекарственных препаратов в зависимости от происхождения и состава приведена в таблице.

В зависимости от происхождения выделяют препараты, содержащие активные вещества природного происхождения (биофлавоноиды), полусинтетические и синтетические [1].

В составе ангиопротектора может быть один тип активных молекул — монопрепараты, содержащие индивидуальные флавоноиды (например, диосмин), либо комбинация активных молекул, например микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) — диосмин и сложный комплекс других активных субстанций (гесперидин, изоройфин, линарин и диосметин). Основными представителями водорастворимой фракции флавоноидов (ВФФ) из листьев красного винограда (*Folia vitis vinifera*) являются кверцетин-глюкозид, кверцетин-глюкуронид,

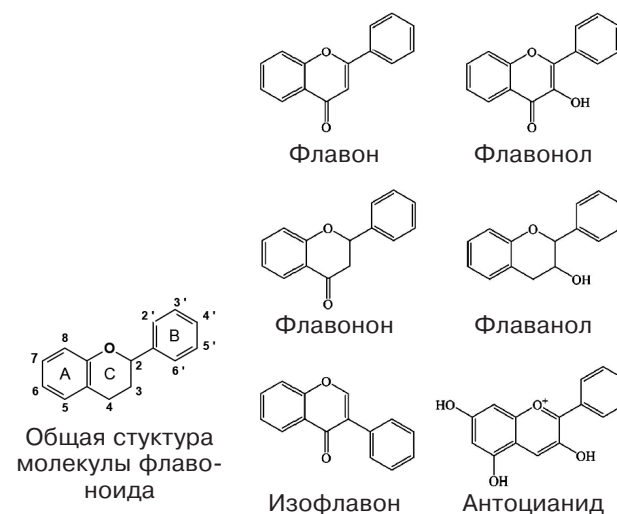


Рис. 1. Структурные формулы флавоноидов

Классификация флеботропных лекарственных препаратов (Ramelet, 2011, модифицированная)

Монопрепараты (содержат индивидуальные соединения)	Химическая группа
<i>Активное вещество природного происхождения (биофлавоноиды)</i>	
Кумарин	α-бензопироны
Диосмин	γ- бензопироны
Эсцин	Сапонины
<i>Полусинтетические</i>	
Троксерутин	γ-бензопироны
<i>Синтетические</i>	
Добесилат кальция	2,5-дигидробензин-сульфонат
Бензарон	Метанон
Нафтазон	Гидразинкарбоксамид
Комбинированные препараты (сложный состав ингредиентов)	Основные представители
МОФФ (микронизированная очищенная флавоноидная фракция)	Диосмин, геспиридин
ВФФ (водорастворимая фракция флаваноидов из листьев винограда)	Кверцетин-гликозид, кверцетин-гликуронид, изокверцитрин, кемпфлерол-гликозид
Проантоцианиды	Комплекс катехинов (2–6 олигомеров)
Общая фракция тритерпеновых кислот	Урсоловая, 3-эпикоросолевая, гиптадиеновая кислоты
Экстракт иглицы	Стероидные сапонины (рускозиды и рускогенины)
Экстракт гингго двудольного	Флавоновые гликозиды, терпеновые лактоны, полипренолы

www.imj.kh.ua

кемпфлерол-гликозид, изокверцитрин. Все эти вещества получены методом водной экстракции, поэтому для их всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) не требуется предварительного гидролиза бактериальными ферментами, так как они содержат эссенциальные соединения в углеводной части флавонола.

Если установить точный качественный и количественный состав всех активных ингредиентов не представляется возможным, то в этом случае фармакологическая активность главных ингредиентов изучается в экспериментальных условиях *in vitro* и *in vivo* для выяснения механизмов действия и точек приложения действия препарата. Комплексная оценка биологической активности комбинированных препаратов проводится в клинических исследованиях *in vivo*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА АНГИОПРОТЕКТОРОВ

Во взаимодействии ангиопротекторного лекарственного препарата и организма можно выделить несколько последовательных этапов.

Первый, фармацевтический, этап включает все процессы, связанные с доставкой и высвобождением из лекарственной формы (таблетка, капсула и т. д.) молекул активного вещества. Способность таблетки/капсулы правильно распадаться и растворяться в ЖКТ с высвобождением лекарственного вещества определяется составом ее вспомогательных веществ и оболочки. Вспомогательные ингредиенты (эксципиенты) препарата – фармакологически инертны по своей природе, но выполняют несколько важных функций. Во-первых, они необходимы для получения готовой лекарственной формы как наполнители (служат для увеличения объема), дезинтеграторы (связывают воду, разрушают структуру таблетки, способствуя ее растворению), лубрикатеры (смазывают вещество) и т. д. Во-вторых, вспомогательные вещества обеспечивают сохранение физической стабильности и химического равновесия в течение длительного времени хранения препарата, препятствуя гидролизу, другим химическим реакциям, в результате которых может измениться активность и/или безопасность действующего начала. В-третьих, эксципиенты играют важную роль в начальной фармакокинетике препарата, определяя скорость и величину всасывания (биодоступность) активных молекул ангиопротектора в ЖКТ.

С появлением свободных, несвязанных с матрицей препарата молекул активного вещества начинается *второй, фармакокинетический, этап* в действии лекарственного средства, который характеризуется процессами всасывания/адсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма (рис. 2).

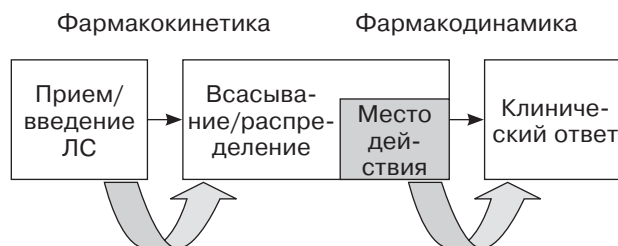


Рис. 2. Схема действия флеботропного лекарственного препарата: фармакокинетический и фармакодинамический этапы

Решающим фактором на этих стадиях фармакокинетики является наличие или отсутствие углеводного остатка в активной молекуле. Природные биополифенолы (биофлавоноиды – их составная часть), выделенные из растений, имеют гликозидную природу, т. е. состоят из биополифенольной (агликон) и углеводной частей. В качестве

сахаристой части они содержат эссенциальные углеводы (-глюкозид, -диглюкозид, -глюкуронид, -галактозид) или не характерные для человека сахара (-рамнозид, -рутинозид). Синтетические полифенолы составляют исключение, они не имеют сахаристого мотива.

Биологическая активность ангиопротектора основана на свойствах агликоновой части молекулы (в молекуле диосмина — диосметин, в молекуле кверцитрина и рутина — кверцитин, в молекуле гесперидина — гесперетин). Углеводный остаток определяет фармакокинетику препарата, т. е. отвечает на основные фармакокинетические вопросы — куда, когда и в каком количестве будет доставлена активная молекула (агликон); будет ли ангиопротектор накапливаться в клетках- и тканях-мишенях (эндотелиоциты, активированные лейкоциты, гладкомышечные клетки венул, паравазальное пространство, стенки сосудов микроциркуляторного звена) или распределится по всему организму, ограничив тем самым свой потенциал действия при лечении ХВН.

Необходимо учесть, что в растительных клетках флавоноиды преимущественно присутствуют в гликозилированной форме. Большинство гликозидов флавоноидов — фармакологически инертные вещества, т. е. являются пролекарствами (prodrug), для их активации необходим гидролиз молекулы с высвобождением активной агликоновой формы флавоноида. Исключение составляет ВФФ из листьев винограда, поскольку она содержит биосовместимые углеводные остатки (-глюкозид, -глюкуронид).

Рутин, диосмин, гесперидин содержат в углеводной части молекулы рамнозу или дисахарид рутинозу, которые не синтезируются в организме

человека и не являются эссенциальными углеводами. Расщепить гликозилированную форму рутина, диосмина или гесперидина способны бактериальные ферменты микрофлоры кишечника, при этом образуются активные агликоны — кверцетин, диосметин или гесперетин соответственно.

ВФФ из листьев винограда не требует участия бактериального гидролиза и способна сразу поступать в системный кровоток, сокращая время начала действия.

Третий, фармакологический, этап обусловлен связыванием и активацией молекулярных мишеней действия лекарственного вещества (рецептор, фермент, ионный канал), последующим развитием фармакологического ответа — мембраностабилизирующего, антиоксидантного, противовоспалительного, вентонизирующего, эндотелиопротективного эффектов.

Лекарственные вещества, входящие в состав препарата для лечения хронических заболеваний вен (ХЗВ), должны обладать свойством одновременно оказывать ингибирующее действие на основные звенья патогенеза. Считается, что ключевым звеном в действии ангиопротекторов при ХВН является их влияние на миграцию активированных лейкоцитов и продукцию ими провоспалительных медиаторов, влияние на синтез хемотаксических факторов, привлекающих клетки воспаления в стенке венозных сосудов (макрофаги и фибробласты).

К важным механизмам ангиопротективного действия относятся также увеличение венозного тонуса, антиоксидативный и эндотелиопротективный эффекты (рис. 3).

За счет нормализации проницаемости капиллярной стенки и улучшения лимфатического оттока реализуется противоотечный эффект



Рис. 3. Основные мишени и механизмы действия ангиоактивных препаратов

ангиопротективной терапии. Увеличение венозного тонуса приводит к нормализации тока крови, снижению агрегации эритроцитов и повышению оксигенации эндотелиоцитов.

Патологические изменения в эндотелии вен и формирование порочного круга описывается следующей последовательностью событий: эндотелиальная дисфункция — снижение образования NO в эндотелии — активация синтеза неэндотелиального NO — застойные явления, избыточное накопление активных форм кислорода — асептическое воспаление сосудистой стенки — нарастающие эндотелиальной дисфункции.

Ряд авторов отмечает усиление фибринолиза и улучшение реологических свойств крови под действием ангиопротекторов [2].

Часть фармакологической активности ангиопротекторов может быть реализована во внеклеточном пространстве или в сосудистом русле: влияние на активность свертывающих факторов крови коагуляционного звена гемостаза, активность матричных металлопротеиназ соединительной ткани, антиоксидантный эффект, когда в качестве «ловушки» активной формы кислорода (АФК) активное вещество ангиопротектора перехватывает АФК в плазме крови или во внеклеточном пространстве [3].

Конечный, терапевтический, этап представляет собой ответ организма на фармакологическое действие лекарственного препарата и включает клинические проявления лечебного (например, противовоспалительное действие, влияние на трофические нарушения кожи и язвы, подавление болевого синдрома) и нежелательного побочного эффекта (лекарственные взаимодействия).

АНТИОКСИДАНТНЫЕ/АНТИРАДИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОИДОВ

Значительная часть ферментативных реакций протекает за счет изменения редокс-потенциала, в частности все реакции окисления/восстановления. Отсюда — возможность влияния ангиопротекторов за счет их антиоксидантных свойств на различные каскадные процессы синтеза эндогенных биологически активных веществ (например, простагландины, лейкотриены) и метаболизма природных соединений и ксенобиотиков в печени, плазме крови и периферических тканях (митохондриальное окисление, реакции с участием цитохромов P450 в эндоплазматическом ретикулуме, реакции окисления спиртов в растворимой фракции клеток — цитозоле).

Антиоксидантная активность флавоноидов пропорциональна их концентрации в месте действия, когда АФК нейтрализуются при непосредственном связывании с молекулой флавоноида (по механизму «ловушка» АФК). В то же время нельзя исключить их превентивного влияния на ферменты, участвующие в образовании АФК,

которые относятся к химическим реакциям по типу окисления/восстановления.

Антиоксидантные свойства — наиболее изученная область исследования молекулярных механизмов действия растительных полифенолов, однако следует отметить, что в экспериментальных условиях используются высокие дозы препаратов, значительно превышающие средние терапевтические концентрации в крови, околососудистых областях.

Далее остановимся на фармакологических эффектах кверцетина и его метаболитов как наиболее изученных представителей флавоноидов.

Кверцетин ингибирует ксантин оксидазу, уменьшая оксидантное повреждение органов и тканей [4]. Ксантин оксидаза осуществляет превращение ксантина в мочевую кислоту. Известно, что ксантин оксидазный путь играет важную роль в окислительном повреждении тканей, так как в процессе «работы» этого фермента образуется значительное количество АФК, данный процесс имеет особое значение после ишемии-реперфузии, когда в тканях накапливаются продукты распада пуринов.

Кверцетин ингибирует «работу» кальмодулин-зависимых ферментов, в том числе участвующих в дегрануляции тучных клеток [5]. Он также обладает способностью значительно ингибировать образование фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) [6]. Как известно, ФНО-альфа является одним из основных провоспалительных цитокинов, вовлеченных в патогенез хронических воспалительных заболеваний. Известно, что количество данного медиатора модулируется окислительным стрессом.

Важно отметить, что метаболиты кверцетина не оказывают антиоксидантное действие в плазме, а селективно аккумулируются в определенной мишени в области сосудистой стенки [7].

Одной из особенностей фармакологического действия флавоноидов является чрезвычайно широкий спектр потенциальных мишеней, на которые они могут воздействовать в организме. Объяснение этого феномена заключается в способности флавоноидов образовывать стабильные комплексы с ионами металлов, т. е. выступать в роли хелаторов [8]. К доказанным фактам относится способность флавоноидов образовывать комплексы с двухвалентными металлами, которые служат кофакторами различных ферментативных систем (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{2+} , Mn^{2+}). Наиболее выраженными хелатирующими (комплексообразующими) свойствами обладают кверцетин, рутин, гесперитин.

Описано более 20 различных ферментов (ФЛА₂, циклооксигеназа, липоксигеназа) и провоспалительных медиаторов (цитокинов, простагландинов, лейкотриенов, NO), активность которых изменяется под действием флавоноидов. На этом основаны противовоспалительный и анальгетический эффекты флеботропных препаратов.

ВЕНОТониЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВОНОИДОВ

Вазомоторная дисфункция эндотелия является важным звеном патогенеза развития артериальной гипертензии и обусловлена нарушением образования оксида азота (NO), простаглицлина, повышением синтеза эндотелина-1 и др.

Одно из направлений в ликвидации патологических проявлений ХВН — коррекция венозного застоя с помощью препаратов, обладающих свойствами антиоксидантов и мембранопротекторов, а также ингибиторов катаболических лизосомальных ферментов. К их числу относится кверцетин — мощный ингибитор ряда оксидазных ферментов, особенно липооксигеназы, и, как установлено в последнее время, содействующий снижению избыточного накопления NO в венозной сосудистой стенке при воспалении, проявляющий ангиопротекторные и противоотечные свойства.

Одним из основных механизмов стимуляции венозного возврата является сосудистый тонус, обеспечиваемый гладкомышечными клетками средней оболочки венозной стенки, которые имеют адренергическую иннервацию [9].

Различают два основных механизма увеличения сосудистого тонуса: за счет адренергической стимуляции гладкомышечных клеток сосудов (*нейрональный компонент*) и за счет устранения чрезмерного расслабления гладкомышечных клеток сосудов, вызванного избыточной продукцией эндогенных вазодилататоров (*гуморальный компонент*).

1. Венотонизирующее действие флавоноидов — нейрональный компонент.

Флеботоники стимулируют адренергическую передачу за счет влияния на депонирование, высвобождение медиатора норадреналина (норэпинефрина) в синаптическую щель, могут оказывать прямое адреномиметическое действие на $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторы постсинаптической мембраны (гладкомышечные клетки сосудов).

К флавоноидам, обладающим доказанным адренергическим действием, относятся гесперидин, эсцин, рутин [2]. В этой связи нельзя исключить, что применение флеботропных препаратов, содержащих перечисленные флавоноиды, может сопровождаться повышением артериального давления.

2. Венотонизирующее действие флавоноидов — гуморальный компонент.

Для кверцетина, основного компонента ВФФ (антистакс), установлен другой возможный механизм влияния на патогенез ХВН в целом и венозный отек в частности.

NO — один из основных факторов регуляции тонуса сосудов. Образующийся в эндотелии сосудов под действием эндотелиального фермента NO-синтазы (eNO-синтаза) NO отвечает за снижение артериального давления, превентивное действие на развитие таких хронических заболеваний, как ИБС, системный атеросклероз, артериальная гипертензия. При участии eNO-синтазы NO

образуется быстро, но кратковременно (порционно или квантово), период полужизни составляет с-мин.

В то же время при воспалении, гипоксии, стойких явлениях в полиморфно-ядерных гранулоцитах (нейтрофилах), гладкомышечных клетках, фибробластах, эндотелии сосудов экспрессируется другой изофермент NO-синтазы. Активность этого фермента, который в дальнейшем получил название индуцибельной NO-синтазы (iNO-синтаза), в 100 раз выше активности эндотелиального фермента. Образование NO имеет продолжительный характер, что приводит к стойкой релаксации, увеличению экссудации через межклеточное пространство в венулах и отеку. На этом основана роль iNO-синтазы в патофизиологии кровеносных сосудов NO при гипоксии.

Таким образом, при воспалении происходит избыточное накопление NO в результате активации iNO-синтазы. Это, в свою очередь, способствует увеличению продуктов метаболизма NO — сильнейших оксидантов: пероксинитритного аниона (ONOO⁻), пероксинитритной кислоты (O NOOH), приводящей к образованию гидроксильного радикала (OH⁻). Накопление токсичных свободных радикалов инициирует реакции перекисления липидов клеточных мембран, расширение и углубление имеющегося воспаления венозной стенки за счет увеличения сосудистой проницаемости, появления воспалительного отека. Это так называемая «темная сторона» действия NO, поскольку при активации процессов свободнорадикального окисления NO принимает участие в образовании свободных радикалов, способных вызвать токсическое повреждение венозной сосудистой стенки и усилить воспаление.

Кверцетин оказывает разнонаправленное действие на обмен NO в сосудистой стенке: увеличивает активность eNO-синтазы и подавляет работу iNO-синтазы [10]. Этим может объясняться механизм положительного влияния ВФФ из листьев красного винограда на клинические симптомы ХЗВ на ранних и более отдаленных стадиях.

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОИДОВ

Отмечено ингибирование адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через венозную стенку в паравазальные ткани в условиях *in vitro*.

Получены данные о защитном действии ВФФ на эндотелий вен [11]. В условиях *in vitro* исследовали способность флавоноидов влиять на эндотелиальные клетки венул (искусственно выделенные и культивированные на пористых фильтрах). Стандартизированный водный экстракт из красных листьев винограда (ВФФ, активный ингредиент препарата антистакс), содержащий, в частности, флавоноиды, кверцетин-3-О-бета-D-глюкуронида и изокверцетин (кверцетин-3-О-бета-D-глюкозид), показал его способность не только предотвращать повреждающие эффекты

активированных полиморфноядерных лейкоцитов на эндотелиальный монослой венул, но и восстанавливать изначально поврежденные клетки эндотелия. Таким образом, флавоноиды красных виноградных листьев нормализуют проницаемость эндотелия за счет выраженного эндотелиопротективного действия.

Уже длительное время кверцетин и его производные применяются для лечения сосудистых заболеваний, в частности профилактики венозной недостаточности. Так, давно используется троксерутин — полусинтетическое производное рутина. Это один из первых препаратов-ангиопротекторов, оказывающих выраженное местное противовоспалительное и противоотечное действие.

Таким образом, кверцетин и его производные активно применяются в клинической практике для комплексного лечения сердечно-сосудистых и других заболеваний. Однако следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность в комбинированной терапии, как средство для монотерапии кверцетин до настоящего времени применяется сравнительно редко. Сейчас ведутся активные исследования в целях дальнейшего расширения его клинического использования.

Для всех продуктов, содержащих флавоноид, и в целом для веноактивных препаратов интерпретация результатов клинической эффективности ограничена плохим качеством ранее проводимых клинических исследований, несмотря на сообщения о нескольких испытаниях с хорошим дизайном. Проблемы большинства старых исследований: малый размер выборки; отсутствие рандомизации, плацебо контроля, скрытого распределения и ослепления; гетерогенность дизайна исследования и определения исходов между разными исследованиями; неутвержденные оценки исходов; неполноценная отчетность о перемещении пациентов (исключение из исследования или отклонения от протокола) и результатах; отсутствие анализа всех рандомизированных пациентов [12]. Большинство клинических исследований было выполнено до 1980 г., до создания в 1994 г. классификации CEAP — Clinical Etiological Anatomic Pathophysiological (в соответствии с клиническими, этиологическими, анатомическими и патологическими признаками) и многих утвержденных определений исходов. В связи с этим выбор пациентов в ранних исследованиях может быть неправильным, а достоверность результатов неизвестна. Более того, интерпретация клинических исследований по ХВН осложняется высокой частотой облегчения симптомов после плацебо, а также недостаточным масштабом исследования, что могло бы привести к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Следование Руководству по надлежащей клинической практике Международного комитета по гармонизации и Руководству по отчетности CONSORT могло бы помочь избежать некоторых из перечисленных проблем в будущих исследованиях.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ ФЛЕБОПРОТЕКТОРАМИ

Взаимодействие флавоноидов с ферментами системы цитохромов P450 не исключает возможности развития нежелательного лекарственного взаимодействия. Есть информация об окислении флавоноидов под действием цитохромов P450 млекопитающих. Данные ферменты способны катализировать реакции гидроксирования и окислительного деметилирования фенольных субстратов. Гидроксированию подвергаются такие флавоноиды, как кемпферол, апигенин и нарингенин с образованием кверцетина, лютеолина и эриодиктиола соответственно [13]. В реакцию деметилирования могут вступать гесперетин и тамариксетин. Образующиеся продукты могут проявлять гепатотоксические свойства [14]. Кроме того, возможно развитие нежелательного лекарственного взаимодействия, когда молекула флавоноида конкурирует с другим лекарственным препаратом за одни центры связывания цитохромов P450. Особенно актуальна эта проблема при одновременном назначении флавоноидов с сильными ингибиторами (эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, ритонавир и грейпфрутовый сок) или активаторами печеночных ферментов — фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, глюкокортикоидные и антибактериальные препараты (рифампицин, рифабутин, невирапин).

Несмотря на многочисленные данные о благотворном эффекте флавоноидов, в литературе встречаются сообщения о том, что в результате окисления они способны проявлять прооксидантное действие, которое выражается в повреждении биологических структур и общем снижении жизнеспособности клеток организма. В этом процессе могут принимать участие катехины зеленого чая, кверцетин, мирицетин и некоторые другие растительные фенолы с низким окислительно-восстановительным потенциалом. Прооксидантные свойства этих соединений тесно связаны с их способностью к автоокислению и другим редокс-превращениям в клетках и тканях и лежат в основе цитотоксичности [14]. Доказано, что образующиеся в процессе автоокисления АФК, семихиноны и другие активные интермедиаты способны вовлекаться в окисление мембранных липидов, модификацию и инактивацию низкомолекулярных компонентов клетки и ферментов, образование ДНК аддуктов и быть причиной возникновения мутаций. Например, семихиноны кверцетина и лютеолина способны взаимодействовать с глутатионом, образуя моно- и бис-GSH-конъюгаты. АФК, образующиеся при автоокислении кверцетина, инициируют окисление липидов и вызывают повреждение ДНК. С другой стороны, стабильные продукты автоокисления полифенолов хиноны и хинонметиды, а также ряд короткоживущих интермедиатов обладают высокой противоопухолевой активностью.

Список литературы

1. 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.— № 41.— P. 117–125.
2. Духанин А. С. Системные флебопротекторные препараты: от активного вещества к клиническому эффекту // А. С. Духанин.— 2014.— Т. 20, № 4.— С. 84–92.
3. Middleton E. The effects of plant flavonoids on mammalian cells / E. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides // Pharmacol. rev.— 2000.— № 52.— P. 673–751.
4. Роговский В. С. Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных / В. С. Роговский, Н. Л. Шимановский, А. И. Матюшин // Экспер. клин. фармакология.— 2012.— Т. 75, № 9.— С. 37–41.
5. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin / K. Kandere-Grzybowska, D. Kempuraj, J. Cao [et al.] // Br. J. Pharmacol.— 2006.— № 148 (2).— P. 208–215.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология.— 2013.— Т. 7, № 2.— С. 5–48.
7. Murota K. Antioxidant capacity of albumin-bound quercetin metabolites after onion consumption in humans / K. Murota, A. Hotta, H. Ido // J. Med. Invest.— 2007.— № 54.— P. 370–374.
8. Flavonoid-metal ion complexes: a novel class of therapeutic agents / S. Selvaraj, S. Krishnaswamy, V. Devashya [et al.] // Med. Res. Rev.— 2013.— № 1.— P. 1–26.
9. Золотухин И. А. Отечный синдром при ХВН нижних конечностей / И. А. Золотухин, А. И. Кириенко // Consilium medicum (приложение).— 2002.— Т. 4, № 4.— С. 1–8.
10. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols / R. Andriantsitohaina, C. Auger, T. Chataigneau [et al.] // Br. J. of Nutrition.— 2012.— № 108.— P. 1532–1549.
11. Protective effects of flavonoids contained in the red vine leaf on venular endothelium against the attack of activated blood components in vitro / S. Nees, D. R. Weiss, E. Reichenbach-Klinke [et al.] // Arzneimittelforschung.— 2003.— № 53.— P. 330–341.
12. Ramelet A. A. Pharmacological impact of venous diseases / A. A. Ramelet // Vascular and endovascular challenges update (Ed. Greenhalgh R. M.).— BIBA Publishing, 2013.— P. 409–416.
13. Chemo-biological interactions / X-W. Chen, E. S. Serag, K. B. Sneed [et al.]— 2011.— Vol. 192.— P. 161–176.
14. Lu M-F. Biochemical and biophysical research communications / M-F. Lu, Z-T. Xiao, H-Y. Zhang.— 2013.— № 434.— P. 701–704.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНГІОПРОТЕКТОРІВ

А. С. ДУХАНИН, Н. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ

Розглянуто сучасні класифікації ангіотропних лікарських препаратів, узагальнено й проаналізовано молекулярні механізми їхньої дії, особливості надходження до системного кровотоку, питання ефективності та безпеки терапії ангіопротекторами.

Ключові слова: ангіопротектори, біофлавоноїди, кверцетин, водорозчинна фракція флавоноїдів, ефективність і безпечність терапії.

PRESSING ISSUES OF ANGIOPROTECTOR ADMINISTRATION

A. S. DUKHANIN, N. L. SHIMANOVSKY

Modern classifications of angiotropic drugs are featured; the molecular mechanisms of their action as well as the peculiarities of their entering to the systemic circulation, the issues of efficiency and safety of therapy with angioprotectors are summarized and analyzed.

Key words: angioprotectors, bioflavonoids, quercetin, water-soluble fraction of flavonoids, efficacy and safety of therapy.

Поступила 23.03.2015