

УДК 616-053.9

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО СТАТУСА ПРИ СОЧЕТАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Шамараева И.В.

Белгородский государственный университет

В пожилом возрасте значительно чаще встречается полипрагмазия, что требует фармакологической коррекции, особенно в условиях мультиморбидности. В работе рассматривается вопрос фармакотерапии при сочетании хронической венозной недостаточности и сахарного диабета второго типа у пожилых людей. Проведено комплексное изучение нейроэндокринного статуса пожилых людей при использовании в восстановительном лечении и реабилитации фармакологического препарата микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН. Было установлено, что фармакотерапия в течение 30 суток препаратом МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН высокоэффективна, доказаны плеiotропные эффекты, которые могут использоваться в практике для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилого больного, для повышения эффективности противовоспалительной и сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: фармакотерапия, полиморбидность, пожилые люди

POTENTIAL WAYS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF NEUROENDOCRINE STATUS IN THE COMBINATION OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN THE ELDERLY

Shamaraeva I. V.

Belgorod State University

In the elderly, polypragmasia is much more common, which requires pharmacological correction, especially in conditions of multimorbidity. The article deals with the issue of pharmacotherapy in the combination of chronic venous insufficiency and type 2 diabetes mellitus in the elderly. A comprehensive study of the neuroendocrine status of elderly people using a pharmacological preparation of micronized purified flavonoid fraction (MOFF) in the restorative treatment and rehabilitation was carried out) DIOSMIN + HESPERIDIN. It was found that pharmacotherapy for 30 days with MOFF DIOSMIN + HESPERIDIN is highly effective, pleiotropic effects have been proven, which can be used in practice to reduce the pharmacological load on the body of an elderly patient, to increase the effectiveness of anti-inflammatory and hypoglycemic therapy.

Key words: pharmacotherapy, polymorbidity, elderly people

Введение. Основными проблемами гериатрической практики являются полиморбидность и полипрагмазия. Возраст 61-75 лет характеризуется ярким проявлением всех накопленных заболеваний. По данным российских ученых, на пациента в возрасте 60 лет в среднем приходится 5,1 заболевания [Лазебник Л.Б., 2007]. Наиболее часто у пациентов пожилого возраста встречается сочетание хронической венозной недостаточности нижних конечностей (ХВН) с сопутствующим атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и др. [Процаев К.И., Ильницкий А.Н., 2008]. По данным исследований, среднее количество препаратов, принимаемых пожилым больным,

как по назначению, так и самостоятельно, достигает 10,5. Поэтому, в настоящее время особенно актуальной становится проблема изучения плеiotропных эффектов лекарственных средств. Феномен плеiotропности у препаратов на основе микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН, используемый для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен, мало изучен в отношении людей пожилого и старческого возраста, что обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Изучить возможные плеiotропные эффекты МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН с учетом феномена полиморбидности в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы.

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

1. Практически здоровые люди (n=64):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста (n=31, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 45,2±2,3 года, мужчин – 15 чел., женщин - 16 чел.); 1.2. практически здоровые люди пожилого возраста (n=33, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст 64,7±2,2 года, мужчин – 15 чел., женщин - 18 чел.).

2. Пациенты, страдающие ХВН (n=62):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН: (n=30, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 44,8±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±2,4 года, мужчин – 15 чел., женщин - 17 чел.).

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

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

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН и СД 2 типа (n=32) (возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 45,2±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±2,2 года, мужчин – 14 чел., женщин - 18 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали ХВН класса С2 - С3 (классификация СЕАР, 1994) и СД II типа легкой и средней степени тяжести. ХВН класса С2-С3 диагностировали с использованием клинического и инструментального методов обследования.

Клиническое обследование включало выявление жалоб, анамнез, осмотр определение индекса массы тела, общий анализ крови, общий анализ мочи. В качестве инструментального метода использовали ультразвуковую диагностику в В-режиме, доплеровское

исследование. У каждого пациента было получено согласие на проведение данных исследований. Сахарный диабет 2 типа диагностировали по рекомендациями ВОЗ «Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia» (2006).

Исследование выполнялось по двум направлениям:

Первое направление. 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.

Второе направление. Исследование в сыворотке крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкозы, МДА.

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

Определение в сыворотке крови уровня цитокинов

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.

Биохимические исследования

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 рН протекает с образованием окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты. Максимум поглощения комплекса приходится на 532 нм. По оптической плотности образующихся продуктов судили о содержании МДА.

Компьютерное 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., Поройков 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, антигиперхолестеролиемической, 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 ($P_i < 0,03$).

Результаты и обсуждения.

При фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН получены следующие нейроиммунологические эффекты:

Фармакотерапия в течении 30 суток МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН привела к достоверному снижению концентрации TNF- α в сыворотке крови практически здоровых людей ($p < 0,05$). Причем уровень снижения 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 достоверны ($p < 0,05$) и составляют 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 более выражены у людей среднего возраста, у которых уровень этого цитокина после фармакотерапии практически приближается к уровню, характерному для здоровых людей. Этот факт также, видимо, свидетельствует в пользу большей лабильности иммуноферментативных систем организма в среднем возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

Было показано, что уровень IL-1 β в сыворотке крови при фармакотерапии ХВН МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток достоверно снижается только у людей пожилого возраста ($p < 0,05$). В то время как у людей среднего возраста терапия не влияет на уровень этой сигнальной молекулы, кажущееся снижение уровня является недостоверным ($p > 0,05$). Уровень IL-1 β через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН достоверно отличается от такового у практически здоровых людей при ХВН и при ХВН + СД 2 типа ($p < 0,05$). Результат фармакотерапии выражается в достоверном снижении уровня цитокина по сравнению со значением до начала фармакотерапии ($p < 0,05$) только в случае больных, страдающих ХВН. Присоединение СД 2 типа не приводит к значимому снижению уровня сигнальной молекулы по сравнению со значением до начала терапии ($p > 0,05$). Так, уровень IL-1 β в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил $210,0 \pm 22,6$ пг/мл против $162,3 \pm 20,2$ пг/мл у здоровых людей ($p < 0,05$), при переходе к ХВН + СД 2 типа - $342,7 \pm 32,0$ пг/мл ($p < 0,05$); у людей среднего возраста - $221,5 \pm 25,5$ пг/мл, $159,0 \pm 20,0$ пг/мл и $301,0 \pm 28,8$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно.

В результате фармакотерапии ХВН МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток уровень IL-4 в сыворотке крови достоверно увеличивается по сравнению с уровнем до начала приема препарата ($p < 0,05$). Очевидно, что фармакотерапия МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН несколько повышает активность противовоспалительной системы организма, если судить по уровню цитокинэмии IL-4. Так, уровень IL-4 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил $13,3 \pm 1,6$ пг/мл против $7,0 \pm 1,0$ пг/мл у относительно здоровых людей, при сочетании ХВН и СД 2 типа - $21,7 \pm 2,0$ пг/мл; у людей среднего возраста - $20,0 \pm 1,8$ пг/мл, $10,8 \pm 1,6$ пг/мл и $28,9 \pm 2,2$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно.

В результате фармакотерапии ХВН в течении 30 суток МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН уровень IL-6 в сыворотке крови достоверно уменьшается по сравнению с уровнем до начала лечения как у практически здоровых людей, так и у больных ХВН и ХВН

+ СД 2 типа ($p < 0,05$). У пожилых людей, страдающих ХВН, уровень IL-6 в сыворотке крови составил $5,9 \pm 1,1$ пг/мл против $4,5 \pm 0,9$ пг/мл у относительно здоровых людей, 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 (рис. 1).

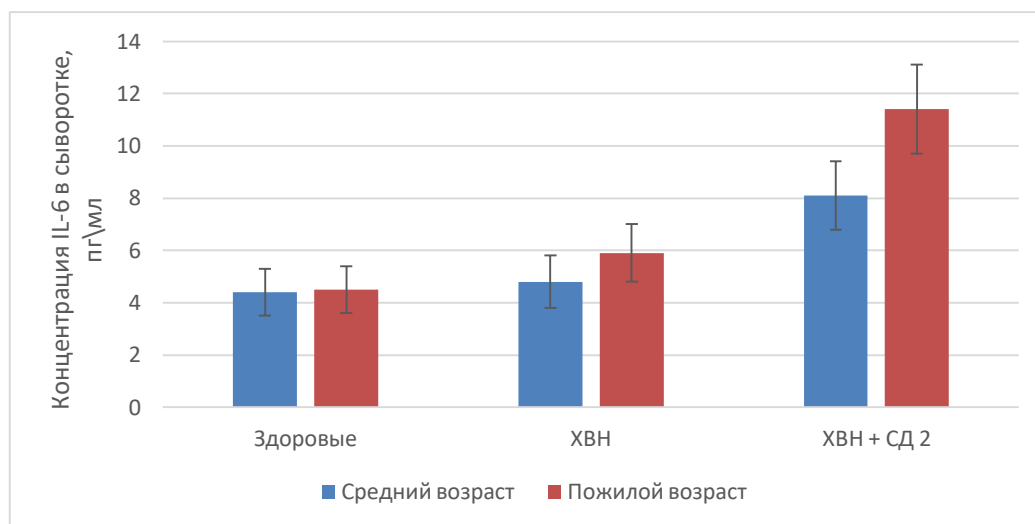


Рисунок 1. Зависимость уровня IL-6 в сыворотке крови больных ХВН от возраста и сопутствующего СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН

В результате дальнейших исследований установлено, что фармакотерапия в течении 30 суток МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН приводит к достоверному уменьшению концентрации IL-8 в сыворотке крови как практически здоровых людей, 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 групп, как практически здоровых, так и имеющих различную степень полиморбидности заболеваемости (рис. 2).

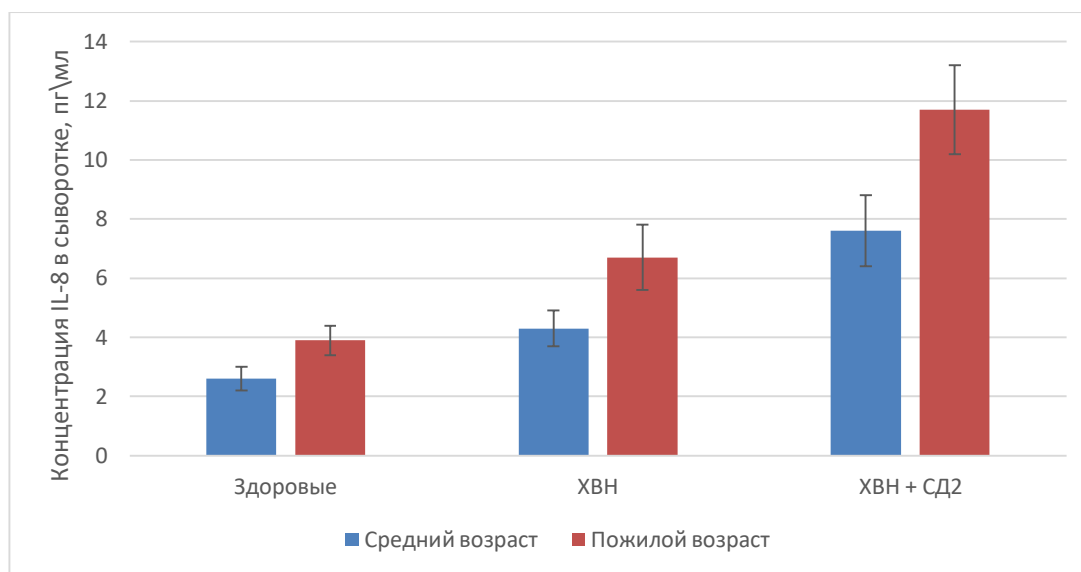


Рисунок 2. Зависимость уровня IL-8 в сыворотке крови больных ХВН от возраста и сопутствующего СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН

При этом снижение уровня цитокина в результате фармакотерапии в процентном отношении примерно одинаково и пропорционально. Этот факт свидетельствует, по-видимому, о том, что флавоноиды испытуемого 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 этом лечащий врач может не учитывать возраст пациента (средний или пожилой).

Через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН уровень IL-10 в сыворотке крови достоверно отличается ($p < 0,05$) от такового у практически здоровых людей на всех стадиях заболевания. Очевидно, что применение МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН несколько повышает активность противовоспалительной системы организма, если судить по уровню цитокинмии IL-10. Так, содержание IL-10 в сыворотке крови у здоровых людей среднего возраста составило $3,4 \pm 0,7$ пг/мл. Нарастание полиморбидности приводит к достоверному ($p < 0,05$) нарастанию степени интерлейкинмии 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 типа уровень этой молекулы в сыворотке крови составил $12,5 \pm 1,5$ пг/мл. Содержание IL-10 в сыворотке крови у практически здоровых людей пожилого возраста составило $2,2 \pm 0,4$ 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 $4,5 \pm 1,0$ пг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми пожилыми людьми) (рис. 3).

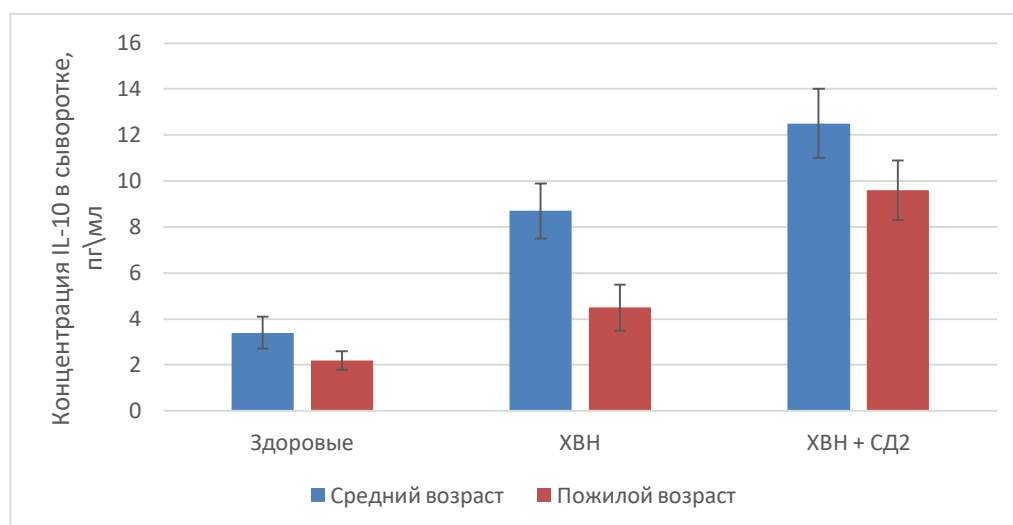


Рисунок 3. Зависимость уровня IL-10 в сыворотке крови больных ХВН от возраста и сопутствующего СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН

В исследовании установлено, что уровень ИРИ в сыворотке крови людей пожилого и среднего возраста с диагнозом ХВН существенно не отличается, однако присоединение СД 2 типа приводит 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 здоровых людей ($p > 0,05$). При переходе к ХВН + СД 2 типа – $12,0 \pm 2,0$ мкЕД/мл, ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми 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 относительно здоровых людей и больных ХВН ($p > 0,05$) 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 МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН повторяют таковые до начала лечения (исходный уровень) (рис. 4).

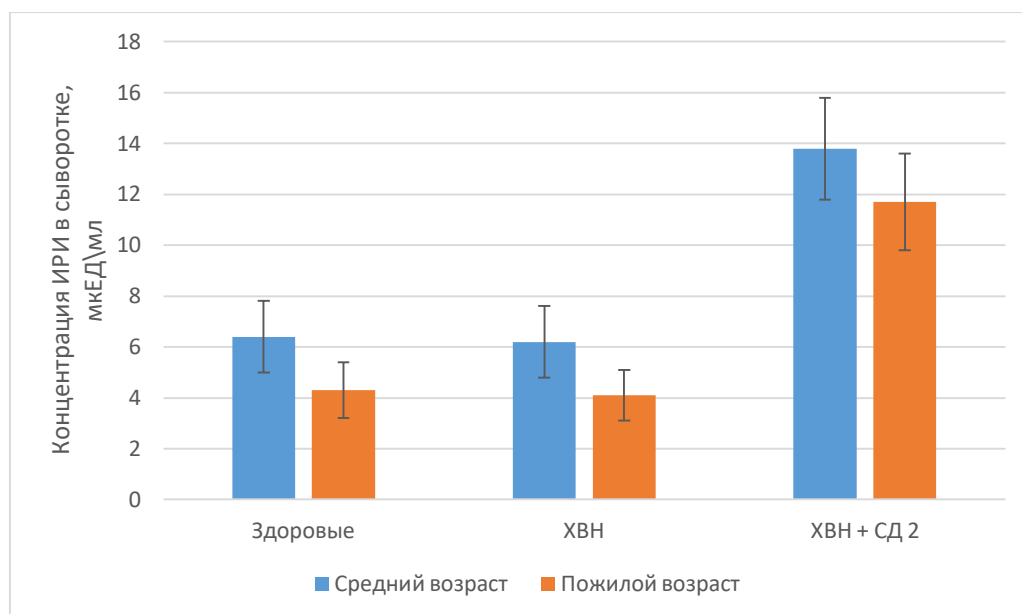


Рисунок 4. Зависимость уровня ИРИ в сыворотке крови больных ХВН от возраста и сопутствующего СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии *МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН*

Применение фармакотерапии *МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН* в течении 30 суток не выявило достоверного изменения концентрации глюкозы в сыворотке крови относительно здоровых людей 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 (рис. 5).

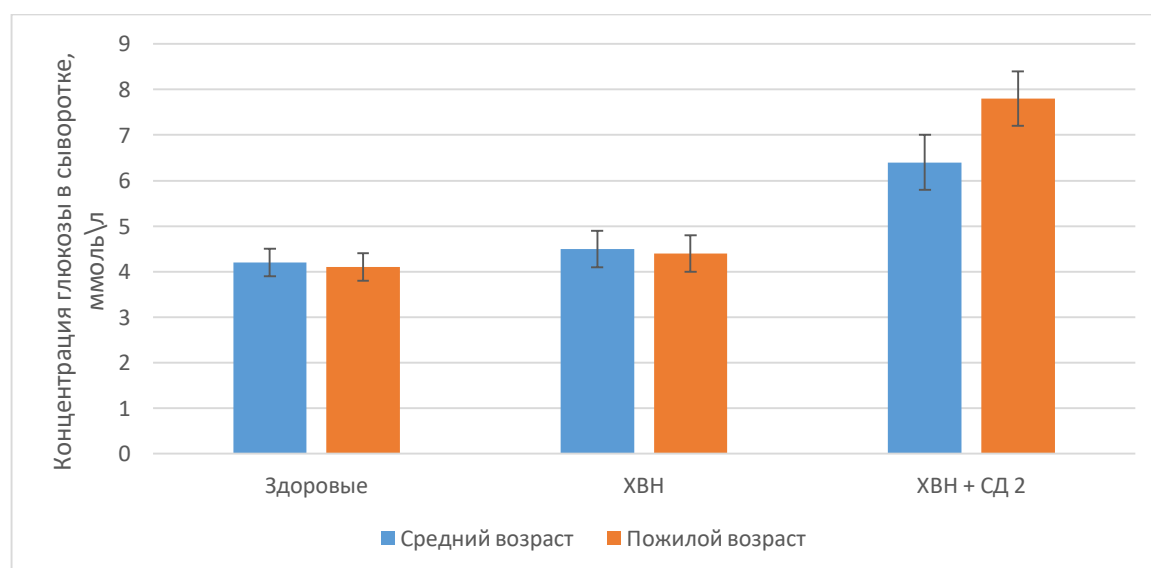


Рисунок 5. Зависимость уровня глюкозы в сыворотке крови больных ХВН от возраста и сопутствующего СД 2 типа через 30 суток фармакотерапии *МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН*.

По-видимому, эти факты свидетельствуют о том, что флавоноидные компоненты препарата МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН влияют 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 радиоиммунологической активностью. После курса исследуемой фармакотерапии доля этих инсулиноподобных веществ в составе ИРИ уменьшается, в то время как доля биологически активных компонентов увеличивается. Соответственно, концентрация глюкозы в сыворотке крови уменьшается на фоне неизменной концентрации ИРИ.

Применение фармакотерапии МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН в течении 30 суток привело к достоверному уменьшению концентрации МДА в сыворотке крови относительно здоровых людей, больных ХВН и ХВН + СД 2 типа ($p < 0,05$) по сравнению с уровнями до начала фармакотерапии. У людей пожилого возраста наблюдается 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 здоровых людей ($p > 0,05$), при переходе к ХВН + СД 2 типа – $1,45 \pm 0,15$ мкМ/л, ($p > 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми 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 в течение 30 суток препаратом МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН оказывается 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 отличается от такового у практически здоровых людей. При этом возрастные показатели являются несущественными: выявленная закономерность характерна как людей среднего возраста, так и для людей пожилого возраста.

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

Особое значение, на наш взгляд, следует придать предсказанному плейотропному эффекту гесперидина, как антагониста IL-6 (вероятность наличия активности составила $P_a = 0,682$). Это предсказание активности хорошо согласуется с полученными в нашем эксперименте данными, в соответствии с которыми уровень IL-6 в сыворотке крови при фармакотерапии ХВН в течении 30 суток препаратом МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН достоверно понижается по сравнению с уровнем до начала терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, исследование показало, что эффективность терапевтических мероприятий возможно повысить за счет учета плейотропных эффектов фармакотерапевтических препаратов. Так, плейотропные эффекты МОФФ ДИОСМИН + ГЕСПЕРИДИН следует использовать для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилого больного с ХВН и ХВН в сочетании с СД 2 типа и повышения эффективности противовоспалительной, сахаро-нормализующей фармакотерапии и фармакотерапии, направленной на подавление процесса перекисного окисления липидов.

Список использованных источников и литературы:

1. Патрухин А.П. Плейотропные эффекты комплексной терапии в коррекции полиморбидных состояний у людей пожилого возраста / А.П. Патрухин, И.А. Павлова и др. // Актуальные вопросы геронтологии и гериатрии: научн. конф. молодых ученых с междунар. участием, посв. памяти акад. В.В. Фролькиса, 25 января 2013 г., г. Киев: тез. докл. / ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины. - К., 2013.

2. Прощаев К.И. Молекулярная диагностика тяжести, прогноза течения и эффективности фармакотерапии при полиморбидной соматической патологии в пожилом возрасте / К.И. Прощаев, Т.В. Кветная, А.Н. Ильницкий и др. // 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.

3. Прощаев К.И. Статус противовоспалительной системы организма при биофлавоноидной терапии хронической венозной недостаточности у людей пожилого возраста / К.И. Прощаев, В.И. Бессарабов, Н.П. Здерко, и др. // Технологические и биофармацевтические аспекты создания лекарственных препаратов разной направленности действия: материалы II Междунар. науч.-пр. интернет-конф. , 12-13 ноября 2015 г., г. Харьков. – Х.: Изд-во НФаУ, 2015. – С. 368-369.

4. Шамараева И.В. Компьютерный прогноз возможных плейотропных 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.

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.