

Гідросмін сповільнює прогресування атеросклерозу на тлі цукрового діабету

Атеросклероз і серцево-судинні захворювання є основними причинами смертності серед пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) [1, 2]. Хронічне запалення, окислювальний стрес і ендотеліальна дисфункція є взаємопов'язаними явищами в патогенезі діабетичного атеросклерозу. Активація цих процесів додатково посилює вазоконстрикцію, залучення запальних клітин, їхню диференціацію та проліферацію, що в підсумку призводить до прогресування й дестабілізації атеромних бляшок. Тому триває пошук додаткових засобів терапії, які здатні впливати на ці процеси. З'являється дедалі більше доказів того, що рослинні флавоноїди виявляють антиоксидантну та протизапальну дію.

Гідросмін – флавоноїд, що демонструє вазопротекторні й венотонічні властивості та має клінічні показання для симптоматичного лікування хронічної венозної недостатності. Систематичні огляди, проведені Кокранівською бібліотекою, американськими та європейськими клінічними товариствами із судинної хірургії, підтвердили ефективність і безпеку гідросміну як перорального флеботонічного препарату [3-5]. А нещодавно було встановлено, що гідросмін здатний стабілізувати перебіг атеросклерозу на тлі ЦД.

Нове дослідження іспанських науковців мало на меті доклінічну оцінку вазопротекторної активності гідросміну на моделях діабету [6]. Експерименти проводили на мишах зі стрептозотин-індукованим ЦД 1 типу, схильних до атеросклерозу й позбавлених гена аполіпопротеїну Е (ApoE). Ця модель поєднує хронічну гіперглікемію та гіперліпідемію, що призводить до прискореного розвитку діабету й атеросклерозу, подібних до патології в людей [7]. У ході серії експериментів було встановлено, що гідросмін запобігав розвитку атеросклерозу та частково усував ознаки нестабільності бляшок, запалення й окислювального стресу в діабетичних мишей. Лікування гідросміном підвищило рівень виживання мишей зі стрептозотин-індукованим діабетом на 15%. Наприкінці

дослідження миші, які отримували гідросмін, показали статистично значуще зниження рівнів тригліцеридів і загального холестерину порівняно з тваринами, які не отримували лікування.

Особливу увагу привертають результати гістологічних аналізів, які продемонстрували зниження прогресування атеросклерозу в групі гідросміну. Морфометричний аналіз серійних зрізів кореня аорти показав, що лікування гідросміном помітно зменшувало поширення атеросклеротичного ураження вздовж аорти (рис. 1). Середня максимальна площа ураження зменшилася в групі гідросміну на 38±8% порівняно з нелікованими тваринами (різниця значуща при $p=0,0168$). Також спостерігали захисну дію гідросміну на гістологічні ознаки стабільності бляшок. Порівняно з атеросклеротичними ураженнями в групі, що не отримувала лікування, в мишей, які отримували гідросмін, спостерігалося менше відкладення ліпідів (рис. 2) і вищий уміст колагену (рис. 3). Як наслідок значно вищим стало співвідношення колагену до ліпідів: $201\pm 33\%$ збільшення порівняно з групою без лікування ($p=0,0376$).

Крім того, в мишей, які не отримували лікування, приблизно 40% бляшок були класифіковані за системою Stary як прогресивні (ступінь G4), і лише 14% були ранніми бляшками (ступінь

G1-G2). Натомість у групі лікування гідросміном бляшки були переважно ступеня G2-G3 (72%), тоді як лише 9% відповідали поширеній стадії атеросклерозу.

У подальших експериментах досліджували вплив гідросміну на запалення бляшок, клітинне старіння й окислювальний стрес. Атеросклеротичні ураження мишей, які отримували гідросмін, продемонстрували знижений уміст CD68⁺ макрофагів (31±6% зниження порівняно з групою без лікування, $p=0,0026$) і CD3⁺ Т-лімфоцитів (30±5% зниження, $p=0,0145$). Крім того, ПЛР-аналіз у режимі реального часу виявив зниження експресії запальних хемокінів (CCL2 та CCL5) і цитокінів (IL-1β та TNF) у зразках аорти мишей, які отримували лікування, таким чином підтверджуючи протизапальний ефект гідросміну. Водночас гідросмін послаблював експресію p16, маркера передчасного старіння, індукованого запаленням і окисним стресом, а також TERT, субодиниці теломерази, що активується під час атерогенезу та відкриває прямий шлях до експресії прозапальних генів (рис. 4).

Результати, отримані *in vivo*, були доповнені серією експериментів *in vitro* на культурах гладком'язових клітин судин та ендотеліоцитів – ключових ефektorних клітин у судинній дисфункції, які модулюють судинний тонус, окисно-відновний баланс і запальну відповідь на патологічні стани, включаючи діабет.

У першому досліді гладком'язові клітини миші були піддані дії високої концентрації глюкози (30 ммоль/л) у спробі імітувати діабетичне середовище. Попередня обробка клітин гідросміном залежно від дози знижувала експресію хемокінів, цитокінів і прооксидантних генів, індукованих гіперглікемією, та чинила протилежний вплив на антиоксидантні гени. У наступній серії експериментів було показано, що гідросмін дозо- та часозалежно стимулює активність синтази оксиду азоту (NOS) і вивільнення NO в ендотеліальних клітинах людини, покращуючи таким чином функцію ендотелію.

Цінність отриманих результатів

Робота Jiménez-Castilla та співавт. є першим дослідженням, у якому ретельно оцінено на відповідних доклінічних моделях вплив гідросміну на судинну дисфункцію, пов'язану з гіперглікемією. Показано, що флавоноїд гідросмін чинить вазопротекторну дію при діабетичній ангіопатії за експериментальними даними, покращуючи функцію ендотелію та зменшуючи утворення атеросклеротичних бляшок. В основі цих ефектів лежать активація вивільнення eNOS і NO, пригнічення запального, окислювального стресу та шляхів клітинного старіння, а також індуція антиоксидантної відповіді.

Сприятливий вплив гідросміну на атеросклеротичні ураження був дуже помітним і гістологічно підтвердженим. Лікування гідросміном істотно зменшило розмір, ступінь і склад атеромних бляшок. Особливий інтерес викликав вплив гідросміну на гістологічні показники стабільності бляшок, зокрема зменшення відкладення ліпідів і підвищення вмісту колагену. Крім того, оцінка за класифікацією Stary підтвердила, що миші, які отримували гідросмін, мали менш серйозні атеросклеротичні ураження (ступінь G4), ніж миші з діабетом без лікування.

Деформованість еритроцитів і в'язкість крові є двома гемореологічними показниками, котрі впливають на тканинну перфузію. Незважаючи на геометричні характеристики кровоносних судин, гемореологічні властивості можуть також відігравати значну роль

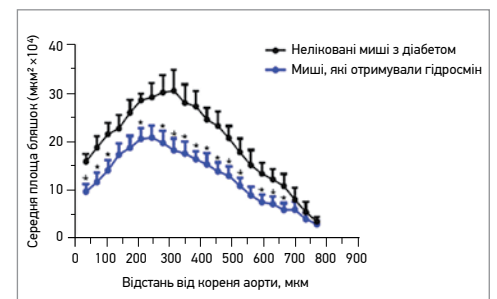


Рис. 1. Кількісне порівняння поширеності атеросклерозу по ходу аорти: в групі лікування гідросміном кількість уражень менша в усіх ділянках



Рис. 2. Зрізи кореня аорти (забарвлення ОРО/гематоксиліном, збільшення x100). Лікування гідросміном зменшує відкладення ліпідів у стінці аорти діабетичних мишей

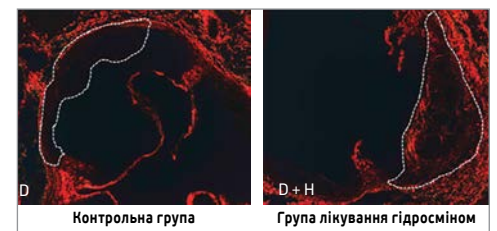


Рис. 3. Зрізи кореня аорти з контрастуванням колагенових волокон (забарвлення сиріусом червоним, збільшення x200). Лікування гідросміном збільшує вміст колагену в стінці аорти діабетичних мишей

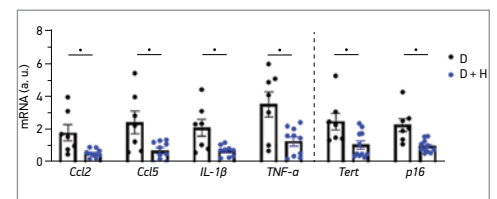


Рис. 4. ПЛР-аналіз експресії генів прозапальних цитокінів (CCL2, CCL5, IL-1β, TNF-α) та генів старіння (TERT, p16) у зрізах аорти мишей

у кровопостачанні як за фізіологічних, так і за патологічних станів, впливаючи на достатню оксигенацію тканин. З цієї причини препарати, які збільшують деформованість еритроцитів та/або зменшують в'язкість крові, можуть бути корисними терапевтичними опціями в разі, якщо тканинний кровоток є нижчим від норми.

Зокрема, раніше було показано здатність гідросміну покращувати реологічні властивості крові. За даними подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження [9] за участю пацієнтів із хронічними серцево-судинними захворюваннями, терапія гідросміном у дозі 400 мг 3 рази на день упродовж 6 тиж сприяла статистично значущому зменшенню часу фільтрації крові, що вказує на підвищену здатність еритроцитів до деформації. Також відзначалося зменшення в'язкості крові, яке хоча й не досягло статистичної значущості в загальній групі пацієнтів, але було найбільшим у підгрупі з найвираженішими порушеннями гемореології до лікування. Ці ефекти зумовлюють поліпшення кровотоку та перфузії тканин у пацієнтів із коморбідністю серцево-судинних захворювань і діабету.

Вочевидь, для оцінки ефективності вазопротекторної терапії потрібні подальші дослідження, проте гідросмін уже сьогодні демонструє потенціал як суцільної терапії хронічних макросудинних ускладнень діабету шляхом зниження залишкового серцево-судинного ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

Веносміл® (гідросмін)



Системний вазопротектор потрійної дії у коморбідного пацієнта

- зменшує прогресування атеросклеротичного ураження
- зміцнює капіляри та контролює лімфо-венозне повернення, усуваючи набряки
- поліпшує оксигенацію тканин та зменшує в'язкість крові

Інструкція для медичного застосування препарату ВЕНОСМІЛ (VENOSMIL)

Склад: 1 капсула містить гідросміну 200 мг; Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби, біофлавоноїди. Показання. Препарат застосовується для короточасного полегшення (протягом двох, трьох місяців) набряків та симптомів, пов'язаних з хронічною венозною недостатністю. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату. Побічні реакції. Звичайно лікування препаратом переноситься добре. Найчастіші побічні реакції: з боку травного тракту - біль у шлунку, нудота, з боку шкіри - тріщини, свербіж, з боку центральної нервової системи - слабкість, головний біль. Виробник, Фаес Фарма, С.А., Іспанія

Інструкція наведена в скороченому варіанті.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

