

УДК: 618.3-008.6-08-039.71



КОРРЕКЦИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ СОЧЕТАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ ТРИМЕТАЗИДИНА И ОЧИЩЕННОЙ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИЕЙ, А ТАКЖЕ ИХ КОМБИНАЦИЙ С МЕТИЛДОПОЙ

О.Е. Анциферова¹, М.П. Телещенко¹, Ю.М. Цуверкалова¹, М.В. Покровский¹,
В.В. Гуреев¹, М.А. Затолокина², А.В. Гуреева²

¹ Федеральное государственное автономное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный университет»
305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

E-mail: Gureev@bsu.edu.ru

Получено 08.10.2020

Принята к печати 30.10.2020

Цель. Провести исследование эффективности сочетанного применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой в сравнении с монотерапией этими же препаратами при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих в условии экспериментальной преэклампсии.

Комплексный подход является наиболее эффективным способом терапии преэклампсии. Поэтому актуальной задачей современной фармакологии остается исследование эффективности новых лекарственных препаратов при комбинированном использовании, в том числе, и с препаратами, входящими в стандарты лечения.

Материалы и методы. Исследование проводилось в НИИ фармакологии живых систем ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Эксперимент проводили на 200 самках крыс линии Wistar, массой 250–300 г, у которых воспроизводили АДМА-подобную модель преэклампсии. Для оценки степени коррекции возникающих морфофункциональных нарушений использовали следующие параметры: артериальное давление, коэффициент эндотелиальной дисфункции, микроциркуляцию в плаценте, протеинурию, содержание жидкости в большом сальнике, морфометрические показатели плацентарных тканей и ростовесовых показателей плодов.

Результаты. Комбинированное применение триметазидина (Предуктал® МВ) 6 мг/кг и очищенной микронизированной флавоноидной фракции (Детралекс®) 260 мг/кг, а также их сочетанное применение с метилдопой (Допегит®) 86 мг/кг, приводит к более выраженному снижению артериального давления, по сравнению со снижением коэффициента эндотелиальной дисфункции в 2,22, 2,19 и 1,94 раза соответственно по отношению к «нелеченым» животным. Происходило повышение показателей микроциркуляции в плаценте в 2,35, 2,21 и 2,03 раза соответственно. Кроме этого, наблюдалось улучшение морфологических показателей в плаценте и плодах.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали большую эффективность комплексного применения исследуемых препаратов при экспериментальной преэклампсии по сравнению с их монотерапией. Это свидетельствует о перспективности применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракции в комплексной терапии преэклампсии и необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: триметазидин; очищенная микронизированная флавоноидная фракция; преэклампсия; дисфункция эндотелия; крысы

Список сокращений: L-NAME – N-нитро-L-аргинин-метилловый эфир; ФРСЭ – фактор роста сосудистого эндотелия; КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Для цитирования: О.Е. Анциферова, М.П. Телещенко, Ю.М. Цуверкалова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, М.А. Затолокина, А.В. Гуреева. Коррекция морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии сочетанным применением триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой. *Фармация и фармакология*. 2020;8(5):304-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-304-315

© О.Е. Анциферова, М.П. Телещенко, Ю.М. Цуверкалова, М.В. Покровский, В.В. Гуреев, М.А. Затолокина, А.В. Гуреева, 2020

For citation: O.E. Antsiferova, M.P. Teleshchenko, Yu.M. Tsuverkalova, M.V. Pokrovsky, V.V. Gureev, M.A. Zatolokina, A.V. Gureeva. Correction of morphofunctional disorders in experimental preeclampsy by combined use of trimetazidine and purified micronized flavonoid fraction as well as their combinations with methylampy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(5):304-315. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-304-315

CORRECTION OF MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN EXPERIMENTAL PREECLAMPSY BY COMBINED USE OF TRIMETAZIDINE AND PURIFIED MICRONIZED FLAVONOID FRACTION AS WELL AS THEIR COMBINATIONS WITH METHYLAMPSY

O.E. Antsiferova¹, M.P. Teleshchenko¹, Yu.M. Tsuverkalova¹, M.V. Pokrovsky¹,
V.V. Gureev¹, M.A. Zatolokina², A.V. Gureeva²

¹Belgorod State National Research University
85, Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015

²Kursk State Medical University
3, Karl Marx St., Kursk, Russia, 305041

E-mail: Gureev@bsu.edu.ru

Received 08 Oct 2020

Accepted 30 Oct 2020

The aim of the experiment was to determine the effectiveness of the combined use of trimetazidine and a purified micronized flavonoid fraction, as well as their combinations with methyl dopa, in comparison with monotherapy with the same drugs in the correction of morphofunctional disorders arising in the conditions of experimental preeclampsia.

An integrated/multimethodology approach is the most effective way of treatment for preeclampsia. Therefore, an urgent task of modern pharmacology is to study the effectiveness of new drugs when used in combinations, as well as the drugs included in the standards for treatment.

Materials and methods. The study was carried out at the Research Institute of Pharmacology of Living Systems of Belgorod State National Research University. The experiment was performed on 200 female Wistar rats, weighing 250–300 g, in which an ADMA-like model of preeclampsia had been reproduced. To assess the degree of correction of emerging morphological and functional disorders, the following parameters were involved: blood pressure, a coefficient of endothelial dysfunction, microcirculation in the placenta, proteinuria, fluid contents in the greater omentum, morphometric indicators of placental tissues and fetal height and weight parameters.

Results. The combined use of trimetazidine (Preductal® MB) 6 mg/kg and a purified micronized flavonoid fraction (Detralex®) 260 mg/kg, as well as their combination with methyl dopa (Dopegit®) 86 mg/kg, leads to a more pronounced decrease in the blood pressure, compared with a decrease in the coefficient of endothelial dysfunction by 2.22, 2.19 and 1.94 times, respectively, in relation to “untreated” animals. There was an increase in microcirculation indices in the placenta by 2.35, 2.21 and 2.03 times, respectively. In addition, there was an improvement in morphological parameters in the placenta and fetuses.

Conclusion. The results of the study showed a greater effectiveness of the combined use of the studied drugs in experimental preeclampsia compared to their monotherapy. This indicates the prospects for the use of trimetazidine and purified micronized flavonoid fraction in the complex therapy for preeclampsia and the need for further research in this direction.

Keywords: trimetazidine; purified micronized flavonoid fraction; preeclampsia; endothelial dysfunction; rats

Abbreviations: L-NAME – L-Nitro-Arginine Methyl Ester; VEGF – vascular endothelial growth factor; CED – coefficient of endothelial dysfunction; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих десятилетий преэклампсия остается важной медико-социальной проблемой во всех странах мира. Она занимает ведущее место среди причин материнской заболеваемости и смертности и составляет, по данным различных авторов, от 9% до 25% [1, 2]. В России данная патология стабильно занимает 3–4 место [3]. Заболеваемость же колеблется от 2% до 10% (от всех случаев беременностей) и не имеет тенденции к снижению [1, 4, 5]. Кроме того, преэклампсия приводит к развитию патологических состояний не только у женщины, но

и у плода, способствуя инвалидизации матерей и детей [4, 6].

Проблема профилактики и лечения преэклампсии, а также оценка тяжести течения и перинатальных рисков, во многом обусловлена отсутствием единого мнения медицинского сообщества о ее этиологии и патогенезе, хотя изучению данного осложнения беременности посвящено чрезвычайное количество исследований по всему миру [7, 8]. При этом все чаще преэклампсия рассматривается с точки зрения эндотелиальной дисфункции [9–11], одним из механизмов развития которой является «оксидантный стресс» как

результат истощения антиоксидантной системы в условиях ишемии плаценты [12, 13]. Развивающаяся на этом фоне эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и гипоксии тканей и, как следствие, к развитию полиорганных поражений, составляющих клинические проявления преэклампсии [14–16]. Поэтому, поиск новых лекарственных препаратов для профилактики и терапии преэклампсии является актуальной задачей современной фармакологии.

В экспериментальных исследованиях на модели L-NAME-индуцированной преэклампсии у крыс были продемонстрированы протективные свойства резвератрола [17, 18], рекомбинантного эритропоэтина [19], тадалафила [20, 21], обладающих эндотелиопротективными свойствами. Другим перспективным направлением профилактики и коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих при преэклампсии, является применение препаратов с противоишемическими и антиоксидантными свойствами. В результате ранее проведенных исследований, были выявлены выраженные протективные эффекты триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракции при коррекции морфофункциональных нарушений при экспериментальной преэклампсии, однако нужно отметить, что целевого уровня не достигалось [22–24].

Преэклампсия является мультифакторным заболеванием. Очевидно, что повышение эффективности проводимой терапии можно достичь комплексным использованием препаратов. Поэтому, актуальной задачей современной фармакологии остается не только поиск новых лекарственных средств для лечения и профилактики преэклампсии, но и исследование их эффективности при комбинированном использовании, в том числе с препаратами, входящими в стандарты лечения.

ЦЕЛЬ – провести исследование эффективности сочетанного применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракцией, а также их комбинаций с метилдопой в сравнении с монотерапией этими же препаратами при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих в условиях экспериментальной преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Соблюдение этических принципов

Исследование проводилось в Центре доклинических и клинических исследований ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Эксперимент ставился в соответствии с нормативно-правовыми актами и руководствами, регламентирующими проведение экспериментальных исследований в Российской Федерации: Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и «Руководство по проведению доклинических исследований новых лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова. Этические принципы обращения с лабораторными животными соответствовали «Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the

Council of 22 Sep 2010 on the protection of animals used for scientific purposes». Исследование одобрено на заседании Биоэтической комиссии НИИ Фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» протокол № Д2019/13. Содержание животных регламентировалось нормами Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51 и ГОСТ 33044-2014. Животные содержались в пластиковых клетках, оборудованных стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением, со свободным доступом к еде и воде, на сбалансированном питании, соответствующем для данного вида животных. Температура окружающего воздуха поддерживалась на уровне 20–25°C при относительной влажности 60–65%. В качестве подстилки использовались древесные опилки, прошедшие предварительную УФ-стерилизацию.

Моделирование ADMA-подобной преэклампсии

Эксперимент выполнен на 200 белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14–20-е сутки беременности) [25, 26]. Для оценки эффективности исследуемых комбинаций препаратов животные были разделены на несколько групп по 10 в каждой.

1. Интактные (Int) (животные с пероральным введением NaCl в эквивалентных дозах с 14-х по 20-е сутки беременности).

2. Моделирование ADMA-подобной преэклампсии (L-NAME) (N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир, «Sigma-Aldrich»), 25 мг/кг/сут.

3. L-NAME + метилдопа (Допегит®, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия), 86 (2×43) мг/кг/сут.

4. L-NAME + триметазидин (Предуктал MB, ЗАО «Сервье», Россия), 6 мг/кг/сут.

5. L-NAME + очищенная микронизированная флавоноидная фракция (Детралекс®, ЗАО «Сервье», Россия), 260 мг/кг/сут.

6. L-NAME + триметазидин 6 мг/кг/сут + очищенная микронизированная флавоноидная фракция 260 мг/кг/сут.

7. L-NAME + триметазидин 6 мг/кг + метилдопа 86 (2×43) мг/кг.

8. L-NAME+очищенная микронизированная флавоноидная фракция 260 мг/кг/сут + метилдопа 86 (2×43) мг/кг/сут.

Оценка степени развития эндотелиальной дисфункции при моделировании патологии

Развитие эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами и их комбинациями оценивали по расчетному КЭД [27, 28].

$$\text{КЭД} = \frac{S_{\text{НП}}}{S_{\text{АХ}}}$$

Коэффициент эндотелиальной дисфункции является отношением площади треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на введение нитропруссида в дозе 30 мкг/кг ($S_{\text{НП}}$) к площади треугольника над кривой восстановления артериального давления в ответ на введение ацетилхолина в дозе 40 мкг/кг ($S_{\text{АХ}}$). Катетами в обоих треугольниках являлись показатели времени восстановления артериального давления (длительность реакции) и изменение артериального давления в ответ на внутривенное введение ацетилхолина и нитропруссида соответственно.

Оценка плацентарной микроциркуляции

Для получения данных о состоянии микроциркуляции в плаценте использовали оборудование производства компании Biopacsystems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и инвазивным игольчатым датчиком TSD144. На 21-е сутки беременности под наркозом в 4 точках измеряли уровень микроциркуляции в проекции плацентарного диска на расстоянии 1 мм. Регистрация и обработка результатов ЛДФ производилась с помощью программы AcqKnowledge версии 3.8.1. Значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд) [29].

Исследование протеинурии

Сбор мочи проводился в течение 12 часов с использованием специальных метаболических клеток. Определение количества белка в суточной моче проводилось пирогалловым методом. Он основан на определении оптической плотности раствора окрашенного комплекса, образующегося при взаимодействии молекул белка с молекулами комплекса красителя пирогаллоловый красный и молибдата натрия. Интенсивность окраски раствора пропорциональна содержанию белка. Измерение производили с помощью спектрофотометра ПЭ-5400 В при длине волны 600 нм [30].

Исследование отечности большого сальника

На 21-е сутки беременности под наркозом большой сальник извлекали и взвешивали. В течении 24 часов высушивали при 37°C, затем еще раз взвешивали. По разнице масс сальника до и после высушивания получали количество испарившейся воды в каждом конкретном кусочке. Содержание воды выражали в % по отношению к общей массе сальника при первом взвешивании [31].

Морфологические методы оценки изменений в плаценте при моделировании экспериментального гестоза

Для морфологического подтверждения развития моделируемых патологических процессов и в ком-

плексной оценке эффективности препаратов проведено гистологическое исследование (во всех сериях эксперимента) плаценты. Материал фиксирован в 10% формалине с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы плаценты производили в строго вертикальном направлении через середину плацентарного диска с захватом всех слоев плаценты и стенки рога матки. Изучение микропрепаратов, фотопротоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений. При всех морфологических исследованиях использовали окраску гематоксилином и эозином [25].

Исследование плодов

Плоды извлекали из полости матки, взвешивали, измеряли рост (краниокаудальный размер) с последующим расчетом росто-весового коэффициента [32].

Статистическая обработка результатов исследования

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t -критерий Стьюдента) или непараметрическими (U -критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0. Сравнение групп производили попарно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние сочетанного использования триметазидина и детралекса, а также их комбинированного использования с метилдопой для коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии

Сочетанное использование предуктала и детралекса, а также их комбинированного использования с допегитом для коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии привело к более выраженному снижению артериального давления. Так, при совместном введении предуктала и детралекса систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось до $145,7 \pm 3,93$ мм рт.ст. и $100,1 \pm 3,59$ мм рт.ст. соответственно, чем при применении индивидуально детралекса – $169,3 \pm 5,40$ мм рт.ст. и $125,7 \pm 4,91$ мм рт.ст.; предуктала $152,5 \pm 1,99$ мм рт.ст. и $112,3 \pm 3,90$ мм рт.ст. При этом снижение диастолического давления носило статистически достоверный характер по сравнению с группами сравнения (табл. 1).

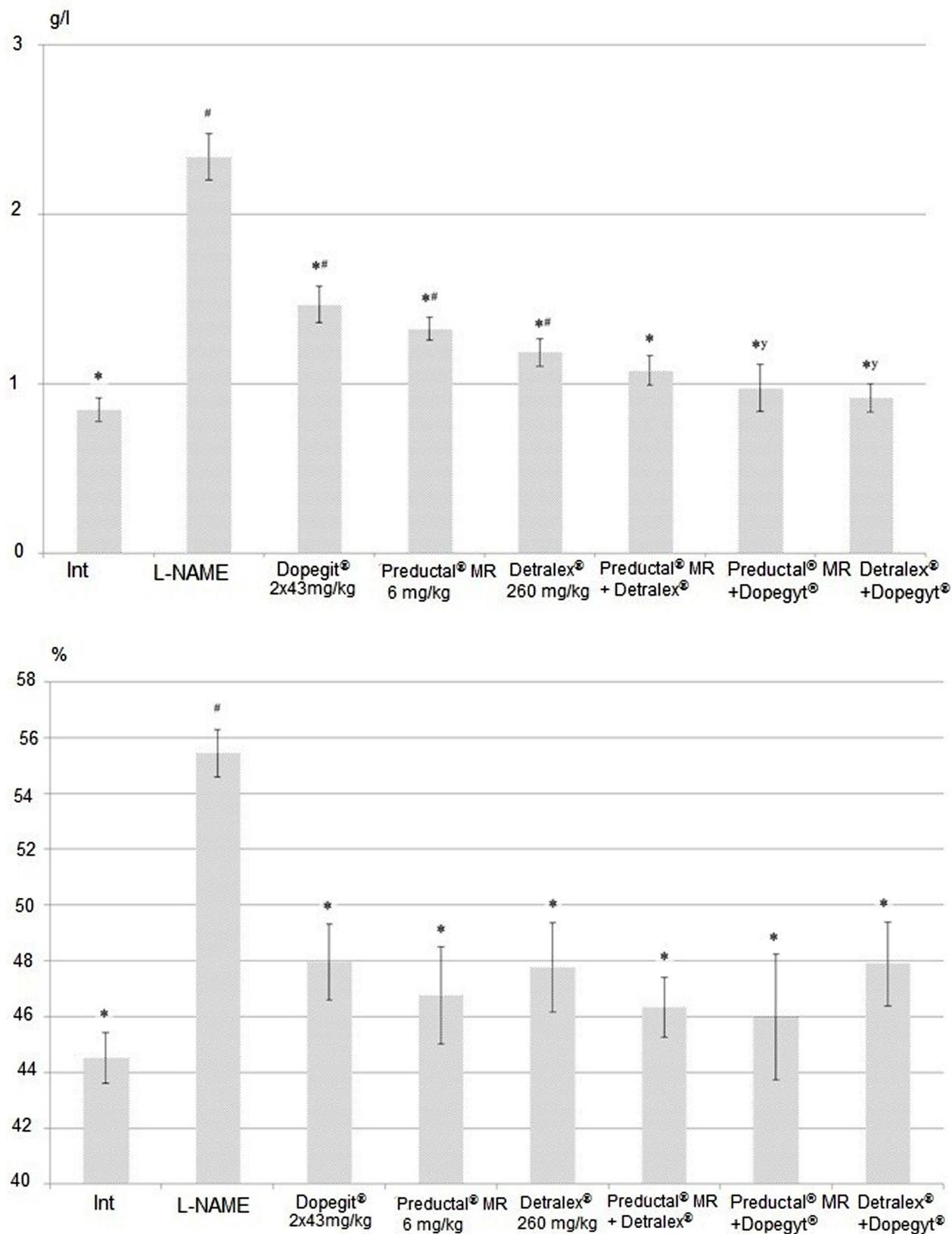


Рисунок 1 – Влияние комбинации Предуктала® МВ с Детралексом®, а также их сочетания с Допегитом® на протеинурию и содержание жидкости в ткани большого сальника при АДМА-подобной преэклампсии

Примечание: # – при $p < 0,05$ по сравнению с интактными беременными крысами; * – при $p < 0,05$ по сравнению с группой беременных животных, получавших L-NAME; y – при $p < 0,05$ по сравнению с обоими вариантами монотерапии

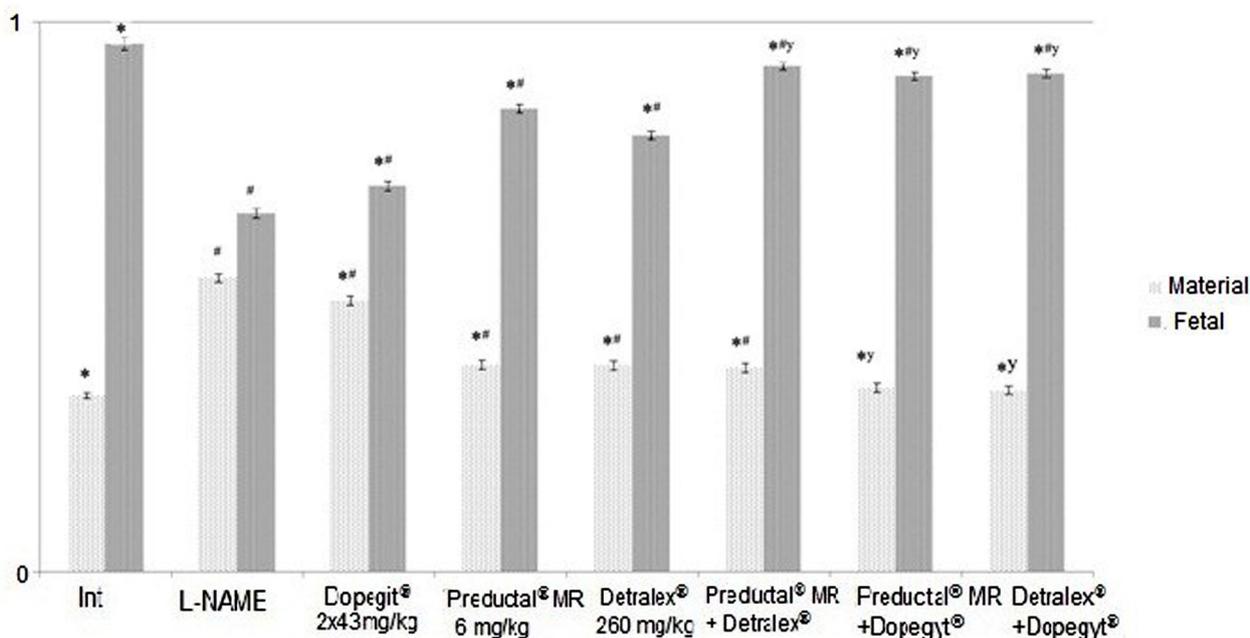


Рисунок 2 – Влияние комбинации Предуктала® МВ с Детралексом®, а также их сочетания с Допегитом® на размеры плодной и материнской частей плаценты при ADMA-подобной преэклампсии

Примечание: # – при $p < 0,05$ по сравнению с интактными беременными крысами; * – при $p < 0,05$ по сравнению с группой беременных животных, получавших L-NAME; y – при $p < 0,05$ по сравнению с обоими вариантами монотерапии

Таблица 1 – Влияние комбинации Предуктала® МВ с Детралексом®, а также их сочетания с Допегитом® на функциональные показатели сердечно-сосудистой системы при ADMA-подобной преэклампсии

Группа	Показатель	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	КЭД, усл. ед.	Микроциркуляция в плаценте, ПЕД
Интактные		123,4±3,54*	83,8±5,47*	1,21±0,13*	472,6±22,44*
L-NAME		193,6±6,28#	150,8±4,80#	2,89±0,25#	215,6±9,29#
L-NAME+Допегит® 86 мг/кг		155,5 ± 3,14*#	114,4 ± 7,13*#	2,49 ± 0,28#	297,8±13,41*#
L-NAME+Предуктал® МВ 6 мг/кг		152,5±1,99*#	112,30±3,90*#	1,57±0,15*	402,3±15,81*#
L-NAME+Детралекс® 260мг/кг		169,3 ± 5,4*#	125,7 ± 4,91*#	1,79 ± 0,11*#	394,0 ± 9,87*#
L-NAME+Предуктал® МВ+Детралекс®		145,7±3,93*#	100,1±3,6*#y	1,30±0,05*	505,9±17,83*y
L-NAME+ Предуктал® МВ + Допегит®		138,6±3,16*#y	97,60±5,84*	1,32±0,08*	477,4±27,61*y
L-NAME+ Детралекс®+ Допегит®		145,5±2,75*#y	97,8±2,2*#y	1,49±0,05*y	437,0±19,87*

Примечание: # – при $p < 0,05$ по сравнению с интактными беременными крысами; * – при $p < 0,05$ по сравнению с группой беременных животных, получавших L-NAME; y – при $p < 0,05$ по сравнению с обоими вариантами монотерапии

Таблица 2 – Влияние комбинированного применения Предуктала® МВ и Детралекса®, а также их сочетанного применения с Допегитом® на плотность клеточного пула в плодовой и материнской частях плаценты, диаметр ворсин хориона и росто-весовой показатель плодов при коррекции ADMA-подобной преэклампсии (M±m)

Группа	Показатель	Плотность децидуальных клеток, 0,008 мм ²	Плотность клеток в плодной части плаценты, 0,008 мм ²	Ширина ворсинок, $\times 10^{-3}$ мкм	Рост/вес, мм/г
Интактные		118,3±2,14*	235,8±2,75*	32,40±0,41*	14,78±0,22*
L-NAME		23,1±0,33#	80,7±2,57#	17,19±0,26#	15,79±0,23#
L-NAME+Допегит® 86 мг/кг		55,6±0,45*#	98,9±1,73*#	18,78±0,17*#	15,62±0,15#
L-NAME+Предуктал® МВ 6 мг/кг		102,7±0,77*#	150,5±1,71*#	29,93±0,17*#	15,36±0,22*#
L-NAME+Детралекс® 260мг/кг		104,8±0,87*#	151,3±1,69*#	29,90±0,16*#	15,31±0,58
L-NAME+Предуктал® МВ+ Детралекс®		132,7±1,92*#y	179,3±1,60*#y	34,89±0,16*#y	14,42±0,63*
L-NAME+Предуктал® МВ+Допегит®		141,3±2,21*#y	177,6±1,59*#y	31,79±0,14*#y	14,86±0,30*
L-NAME+ Детралекс®+ Допегит®		138,8±2,29*#y	181,0±1,69*#y	26,85±0,15*#y	14,53±0,69*

Примечание: # – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; * – $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME; y – $p < 0,05$ в сравнении с группами в монотерапии

Сочетанное использование преддуктала и допегита привело к статистически значимому снижению систолического артериального давления по сравнению с монотерапией, а при сочетании детралекса и допегита статистически достоверно ($p < 0,05$) снижалось и систолическое и диастолическое артериальное давление по сравнению с монотерапией (табл. 1).

При использовании комбинаций преддуктал + детралекс, преддуктал + допегит и детралекс + допегит происходило снижение КЭД до $1,30 \pm 0,05$, $1,32 \pm 0,08$ и $1,49 \pm 0,05$, соответственно, а улучшение микроциркуляции наблюдалось до $505,9 \pm 17,83$ ПЕд, $477,4 \pm 27,61$ ПЕд и $437,0 \pm 19,87$ ПЕд соответственно. Нужно отметить, что статистически не отличимого значения от группы интактных животных КЭД достигал при сочетании преддуктал + детралекс и преддуктал + допегит, а микроциркуляция улучшалась до уровня интактных животных при использовании детралекс + допегит.

Снижение протеинурии в описанных группах происходило до $1,08 \pm 0,09$ г/л, $0,92 \pm 0,09$ г/л и $0,92 \pm 0,09$ г/л соответственно (рис. 1А), а содержание жидкости в большом сальнике снижалось $46,33 \pm 1,08\%$, $45,98 \pm 2,26\%$ и $47,89 \pm 1,50\%$ соответственно (рис. 1В). Нужно отметить, что статистически значимое ($p < 0,05$) снижение протеинурии в сравнении с группами с монотерапией наблюдалось при использовании преддуктал + допегит. Содержание жидкости в большом сальнике во всех группах с комбинированным применением препаратов находилось на уровне интактных животных.

При гистологическом исследовании плаценты было выявлено, что комбинированное введение исследуемых лекарственных препаратов животным с экспериментальной преэклампсией приводило к резко выраженной положительной динамике морфологической картины, которая приближалась к группе интактных животных. Происходило статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение плотности клеточной составляющей плацентарных тканей материнской и плодовой частей плаценты и диаметра ворсин хориона по сравнению с группами животных, у которых исследуемые препараты использовались в режиме монотерапии (табл. 2). Уровня интактных животных достигал только диаметр ворсин при применении Преддуктал МВ+Допегит. Кроме этого, наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение плодовой части плаценты и уменьшение материнской части плаценты (рис. 2). Исключение составила группа с использованием Преддуктал МВ + Детралекс, в которой статистически значимого изменения материнской части плаценты по сравнению с группами с монотерапией этими же препаратами не происходило. При этом нужно отметить, что уровня интактных животных не достигалось.

Исследование роста-весового соотношения у плодов в группах при комбинированном введении

исследуемых препаратов показало улучшение данного показателя до уровня интактных животных (табл. 2).

Таким образом, комбинированное применение Преддуктала МВ и Детралекса, так же их сочетанное использование с Допегитом приводило к значимо положительному эффекту при коррекции АДМА-подобной преэклампсии по сравнению с применением этих же препаратов в режиме монотерапии. Это отразилось в более выраженном снижении артериального давления. Уровень микроциркуляции достигал целевых значений. Наблюдался выраженный положительный эффект на размеры плодовой и материнской частей плаценты, повышалась концентрация клеточного пула в материнской и плодовой частях плаценты, восстанавливался диаметр ворсин хориона. Происходило значительное улучшение морфометрических показателей плодов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее выраженные положительные эффекты при коррекции морфофункциональных нарушений, возникающих в условии экспериментальной преэклампсии при использовании комбинаций исследуемых препаратов в сравнении с использованием тех же препаратов в режиме монотерапии, можно объяснить возможностью воздействия на различные точки патогенеза. Это обеспечивается тем, что каждый препарат обладает собственным, отличающимся от других, механизмом реализации эффектов.

Положительные эффекты триметазидина объясняются способностью улучшать энергетический обмен тканей в условии ишемии. При кислородном голодании клетки под действием триметазидина активизируют окисление пирувата для синтеза АТФ. Это приводит к уменьшению дефицита кислорода на 10–12% по сравнению с окислением жирных кислот, что позволяет клеткам более эффективно использовать кислород в условиях его недостатка [33, 34]. Помимо этого, триметазидин препятствует накоплению в митохондриях клеток недоокисленных продуктов жирных кислот и повышает стабильность клеточных мембран за счет включения жирных кислот в состав фосфолипидов [35, 36]. Это приводит к уменьшению выраженности оксидантного стресса и его негативного влияния в результате снижения синтеза митохондриями активных форм кислорода [37, 38].

Кроме этого, эндотелиопротективные свойства триметазидина за счет увеличения количества eNOS и синтеза оксида азота, как одного из важнейших факторов вазорелаксации, объясняют эффективность его применения [39, 40]. Способность триметазидина снижать образование провоспалительных цитокинов [41, 42] может способствовать как снижению системного содержания маркеров оксидативного стресса, так и снижению активности eNOS. Кроме этого, эндотелиопротективные свойства триметазидина могут

заклучаться и в его способности защищать эндотелий от прямого повреждающего действия свободных радикалов [43] и уменьшать инактивацию оксида азота путем инактивации процессов перекисного окисления липидов [44, 45]. Результатом реализации прямых и опосредованных эффектов триметазидина на эндотелий является улучшение эндотелий-зависимой релаксации сосудов не только в нашем эксперименте, но и у больных с ХСН [46, 47].

Эффективное использование детралекса объясняется наличием у него нескольких протективных свойств. Одним из них является выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие [48–51]. Противовоспалительный эффект связывают со способностью диосмина снижать выработку провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1 β , TNF- α и др. [52–54]. Кроме этого, диосмин способен снижать индуцированную выработку NO путем ингибирования eNOS [48, 53]. К антиоксидантной активности можно отнести способность исследуемого препарата повышать активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, каталазы [53, 55, 56] и предотвращать перекисное окисление липидов с повышением активности антиоксидантной системы [56, 57]. Снижение образования провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса приводит не только к уменьшению повреждения непосредственно тканей плаценты, но и улучшению функции эндотелия.

В подтверждение сказанного можно привести результаты исследований других авторов. Эндотелиопротективные эффекты проявляются как при лечении варикозной болезни [58, 59], так и при коррекции артериальной патологии [60–62]. Особое внимание заслуживают данные о протективных эффектах диосмина при ишемически-реперфузионных повреждениях, поскольку это сопоставимо с патогенетическими особенностями преэклампсии [63, 64], особенно на уровне капилляров [65]. К молекулярным механизмам, посредством которых реализуются эндотелиопротективные эффекты, можно отнести: подавление синтеза провоспалительных гуморальных факторов, снижение выработки молекул

клеточной адгезии, модулирующее действие на проницаемость сосудистой стенки, благоприятное воздействие на соотношение прооксидантных и антиоксидантных факторов [66].

Немаловажное значение в протективных эффектах флавоноидов играет их способность улучшать дренажную функцию тканей [60, 67–69]. При ишемии или воспалительных явлениях отечность усиливается, что приводит к нарушению трофики тканей, а улучшение дренажной функции вызывает обратный эффект.

Метилдопа относится к группе антигипертензивных препаратов центрального действия и по своей природе является пролекарством. Проходя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), метилдопа превращается в альфа-метилнорадреналин, который истощает ресурсы норадреналина, вытесняя его из гранул (что сближает этот препарат с симпатолитиками), возбуждает центральные α_2 -адренорецепторы сосудодвигательного центра, вызывает снижение его тонуса, угнетает образование ренина и ангиотензина [70]. Снижение тонуса периферических сосудов является важным дополнением к механизмам действия исследуемых препаратов. Кроме этого, имеются данные об эндотелиопротективных свойствах этого препарата. В исследовании *in vitro* было установлено, что инкубация культуры эндотелиальных клеток с препаратом метилдопой способствовала нивелированию ингибирующего эффекта TNF- α на эндотелиальную NO-синтазу, а также приводила к повышению содержания фактора роста сосудов VEGF [71], но при этом в отсутствие TNF- α никаких эффектов на экспрессию eNOS данный препарат не оказывал [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированное применение препаратов в терапии многих заболеваний является наиболее актуальным направлением. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о перспективности применения триметазидина и очищенной микронизированной флавоноидной фракции в комплексной терапии преэклампсии и необходимости продолжения исследований в этом направлении.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

- О.Е. Анциферова – введение препаратов животным, моделирование ADMA-подобной преэклампсии, проведение функциональных проб и других исследований;
- М.П. Телещенко – введение препаратов животным, моделирование ADMA-подобной преэклампсии, проведение функциональных проб и других исследований;
- Ю.М. Цуверкалова – введение препаратов животным, моделирование ADMA-подобной преэклампсии, проведение функциональных проб и других исследований;

М.В. Покровский – идея, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ;

В.В. Гуреев – написание статьи, разработка дизайна исследования;

М.А. Затолокина – пробоподготовка образцов для гистологического исследования, морфологическое описание срезов плаценты;

А.В. Гуреева – написание статьи, пробоподготовка образцов для гистологического исследования, формализация списка литературы, работа с графическим материалом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25. – No.4. – P. 391–403. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
- Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J., Gülmezoglu A.M., Temmerman M., Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health.* 2014. – Vol. 2. – No.6. – P. 323–33. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия // Москва, 2016. – 72 с.
- Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from pre-eclampsia/eclampsia // *Semin Perinatol.* – 2012. – Vol. 36. – No.1. – P. 56–9. DOI: 10.1053/j.semperi.2011.09.011.
- Stegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – No.9741. – P. 631–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- Young B., Hacker M.R., Rana S. Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia // *Hypertens Pregnancy.* – 2012. – Vol.31. – No.1. – P. 50–8. DOI: 10.3109/10641955.2010.544955.
- Медведь В.И., Дуда Е.М. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии // *Почки.* – 2013. – № 3 (5). – С. 36–38.
- Brewster J.A., Orsi N.M., Gopichandran N., Ekbote U.V., Cadogan E., Walker J.J. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model // *Hypertens Pregnancy.* – 2008. – Vol. 27. – No.1. – P. 1–16. DOI: 10.1080/10641950701826067.
- Ray A., Ray S. Epidural therapy for the treatment of severe pre-eclampsia in non labouring women // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 11. – No.11. – P. CD009540. DOI: 10.1002/14651858.CD009540.pub2.
- Babic I., Ferraro Z.M., Garbedian K., Oulette A., Ball C.G., Moretti F., Gruslin A. Intraplental villous artery resistance indices and identification of placenta-mediated diseases // *J Perinatol.* – 2015. – Vol. 35. – No.10. – P. 793–8. DOI: 10.1038/jp.2015.85.
- Vayssière C., Sentilhes L., Ego A., Bernard C., Cambourieu D., Flamant C., Gascoïn G., Gaudineau A., Grangé G., Houfflin-Debarge V., Langer B., Malan V., Marcorelles P., Nizard J., Perrotin F., Salomon L., Senat M.V., Serry A., Tessier V., Truffert P., Tsatsaris V., Arnaud C., Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 193. – P. 10–8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021.
- Ховхаева П.А., Тютюнник Н.В., Красный А.М., Сергунина О.А., Тимофеева Л.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Оксидантный стресс и экспрессия генов ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии // *Фарматека.* – 2016. – Т. 316. – № 3 – С. 74–76.
- Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П.А., Волгина Н.Е., Сергунина О.А., Тютюнник Н.В., Беднягин Л.А. Оксидательный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 5. – С. 90–95.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 2. – С. 35–40.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л., Рзаева А.А., Кинякин В.В. Оценка эффективности терапии преэклампсии в зависимости от тяжести гестационной дисфункции эндотелия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2013. – Т. 13. № 3. – С. 4–8.
- Shamshirsaz A.A., Paidas M., Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation // *J Pregnancy.* – 2012. – Vol. 2012. – No.374047. DOI: 10.1155/2012/374047.
- Zou Y., Zuo Q., Huang S., Yu X., Jiang Z., Zou S., Fan M., Sun L. Resveratrol inhibits trophoblast apoptosis through oxidative stress in preeclampsia-model rats // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – No.12. – P. 20570–9. DOI: 10.3390/molecules191220570.
- Stupakova E.G., Lazareva G.A., Gureev V.V. Correction of morphofunctional disturbances arising when modelling Preeclampsia with resveratrol and nicorandil // *Research Results in Pharmacology.* – 2018. – Vol. 4. – No.1. – P. 59–71. DOI:10.3897/rpharmacology.4.25528
- Гуреев В.В., Алехин С.А., Должииков А.А., Мостовой А.С. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье.* – 2012. – № 1. – С. 14–19.
- Yoshikawa K., Umekawa T., Maki S., Kubo M., Nii M., Tanaka K., Tanaka H., Osato K., Kamimoto Y., Kondo E., Ikemura K., Okuda M., Katayama K., Miyoshi T., Hosoda H., Ma N., Yoshida T., Ikeda T. Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice // *Am J Hypertens.* – 2017. – Vol. 31. – No.1. – P. 89–96. DOI: 10.1093/ajh/hpx130.
- Покровский М.В., Гуреев В.В., Должииков А.А., Полянская О.С., Мостовой А.С., Алехин С.А. Коррекция экспериментального гестоза тадалафилем // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2012. – Т. 18. № 10–2 (129). – С. 146–151.
- Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Северинова О.В., Гуреев В.В. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2019. – Т. 18. – №1. – С. 103–108.

23. Анциферова О.Е., Гуреев В.В., Гуреева А.В., Авдеева Е.В., Михайлова Ю.А., Кузьмин Д.Б. Комплексная оценка коррекции очищенной микронизированной флавоноидной фракцией нарушений при АДМА-подобной преэклампсии в эксперименте // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6. – №1. – С. 78–93. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-7
24. Antsiferova O.E., Yurakova A.V., Lukyanova Y.S., Gureev V.V., Korokin M.V., Gureeva A.V., Pokrovskaya T.G., Gudyrev O.S. Correction of asymmetric dimethylarginine-like pre-eclampsia in rats by micronized purified flavonoids fraction // *Drug Invention Today*. – 2019. – Vol. 12. – No.11. – P. 2709–12.
25. Stupakova E.G., Lazareva G.A., Gureev V.V., Dolzhikova I.N., Zhilinkova L.A., Gureeva A.V. L-NAME-induced Preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 5. – No.2. – P. 1–12. DOI:10.3897/rpharmacology.5.35316
26. Korokin M., Gureev V., Gudyrev O., Golubev I., Korokina L., Peresyphkina A., Pokrovskaya T., Lazareva G., Soldatov V., Zatulokina M., Pobeda A., Avdeeva E., Beskhmel'nitsyna E., Denisuk T., Avdeeva N., Bushueva O., Pokrovskii M. Erythropoietin Mimetic Peptide (pHBSP) Corrects Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Preeclampsia // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21. – No.18. – P. E6759. DOI: 10.3390/ijms21186759.
27. Gureev V.V., Pokrovskii M.V., Korokin M.V., Gudyrev O.S., Philippova O.V., Dolzhikova A.A., Lazareva G.A. Correction of ADMA-induced preeclampsia with use of tetrahydrobiopterin and selective inhibitor of arginase II ZB49-0010 // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – Vol. 6. – No.5. – P. 1538–1541.
28. Korokin M., Pokrovskiy M., Gudyrev O., Korokina L., Pokrovskaya T., Lazarev A., Philippenko N., Gureev V. Pharmacological correction of endothelial dysfunction in rats using e-NOS cofactors // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1548–1552.
29. Lokteva T.I., Rozhkov S., Gureev V.V., Gureeva A.V., Zatulokina M.A., Avdeeva E.V., Zhilinkova L.A., Prohoda E.E., Yarceva E.O. Correction of morphofunctional disorders of the cardiovascular system with asialized erythropoietin and arginase II selective inhibitors KUD 974 and KUD 259 in experimental preeclampsia // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6. – No.1. – P. 29–40. DOI: 10.3897/rpharmacology.6.50851
30. Yalamati P., Bhongir A.V., Karra M., Beedu S.R. Comparative Analysis of Urinary Total Proteins by Bicinchoninic Acid and Pyrogallol Red Molybdate Methods // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – Vol. 9. – No.8. – P. BC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13543.6313.
31. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н., Иванова Л.Б., Карамышева В.И. Влияние производных ГАМК на антитромботическую функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у животных с экспериментальным гестозом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11. № 2(42). – С. 61–65.
32. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств [Текст] / М-во здравоохранения и соц. развития, Науч. центр экспертизы средств мед. применения; под ред. А.Н. Миронова [и др.]. – Москва: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
33. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The anti-angiogenic drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *Circ Res*. – 2000. – Vol. 86. – No.5. – P. 580–8. DOI: 10.1161/01.res.86.5.580. PMID: 10720420.
34. Dalal J.J., Mishra S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure // *Indian Heart J*. – 2017. – Vol. 69. – No.3. – P. 393–401. DOI: 10.1016/j.ihj.2017.04.001.
35. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // *Eur Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – No.9. – P. 1102–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm071.
36. Wei J., Xu H., Shi L., Tong J., Zhang J. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia-induced injury through ameliorates calcium homeostasis // *Chem Biol Interact*. – 2015. – Vol. 236. – P. 47–56. DOI: 10.1016/j.cbi.2015.04.022.
37. Steggall A., Mordi I.R., Lang C.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure // *Diseases*. – 2017. – Vol. 5. – No.2. – P. 14. DOI: 10.3390/diseases5020014.
38. Shi W., Shangguan W., Zhang Y., Li C., Li G. Effects of trimetazidine on mitochondrial respiratory function, biosynthesis, and fission/fusion in rats with acute myocardial ischemia // *Anatol J Cardiol*. – 2017. – Vol. 18. – No.3. – P.175–181. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7771.
39. Mahfoudh-Boussaid A., Hadj Ayed Tka K., Zaouali M.A., Roselló-Catafau J., Ben Abdennebi H. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion // *Ren Fail*. – 2014. – Vol. 36. – No.9. – P. 1436–42. DOI: 10.3109/0886022X.2014.949765.
40. Wu Q., Qi B., Liu Y., Cheng B., Liu L., Li Y., Wang Q. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H2O2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways // *Eur J Pharmacol*. – 2013. – Vol. 707. – No.1–3. – P. 87–94. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.03.027.
41. Danikiewicz A., Szkodziński J., Hudzik B., Korzonek-Szlacheta I., Gąsior M., Zubelewicz-Szkodzińska B. Effects of trimetazidine on interleukin-2 and interleukin-8 concentrations in patients with coronary artery disease // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2017. – Vol. 95. – No.6. – P. 759–762. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0424.
42. Szkodziński J., Danikiewicz A., Hudzik B., Szewczyk M., Gąsior M., Zubelewicz-Szkodzińska B. Effect of trimetazidine on serum interleukin-6 and C-reactive protein concentrations in patients with stable coronary artery disease // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2015. – Vol. 29. – No.1. – P. 63–72.
43. Yoon J.W., Cho B.J., Park H.S., Kang S.M., Choi S.H., Jang H.C., Shin H., Lee M.J., Kim Y.B., Park K.S., Lim S. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 167. – No.1. – P. 126–33. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.12.061.
44. Zhang L., Ding W.Y., Wang Z.H., Tang M.X., Wang F., Li Y., Zhong M., Zhang Y., Zhang W. Early administration of trimetazidine attenuates diabetic cardiomyopathy in rats

- by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy // *J Transl Med.* – 2016. – Vol. 14. – No.1. – P. 309. DOI: 10.1186/s12967-016-0849-1.
45. Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Влияние терапии триметазидином на состояние магистральных сосудов и микроциркуляцию у больных ХСН и СД 2-го типа // *Медицинский совет.* – 2018. – №5. – С. 65–69.
 46. Milinković I., Rosano G., Lopatin Y., Seferović P.M. The Role of Ivabradine and Trimetazidine in the New ESC HF Guidelines // *Card Fail Rev.* – 2016. – Vol. 2. – No.2. – P. 123–129. DOI: 10.15420/cfr.2016:13:1.
 47. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Мазуров А.Л. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца // *Медицинский совет.* – 2017. – №7. – С. 75–83.
 48. Patel K., Gadewar M., Tahilyani V., Patel D.K. A review on pharmacological and analytical aspects of diosmetin: a concise report // *Chin J Integr Med.* – 2013. – Vol. 19. – No.10. – P. 792–800. DOI: 10.1007/s11655-013-1595-3.
 49. Wei D., Ci X., Chu X., Wei M., Hua S., Deng X. Hesperidin suppresses ovalbumin-induced airway inflammation in a mouse allergic asthma model // *Inflammation.* – 2012. – Vol. 35. – No.1. – P. 114–21. DOI: 10.1007/s10753-011-9295-7.
 50. Maneesai P., Bunbupha S., Potue P., Berkban T., Kukongviriyapan U., Kukongviriyapan V., Prachaney P., Pakdeechote P. Hesperidin Prevents Nitric Oxide Deficiency-Induced Cardiovascular Remodeling in Rats via Suppressing TGF- β 1 and MMPs Protein Expression // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – No.10. – P. 1549. DOI: 10.3390/nu10101549.
 51. Shaban N.Z., Ahmed Zahran A.M., El-Rashidy F.H., Abdo Kodous A.S. Protective role of hesperidin against γ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis // *J Biol Res (Thessalon).* – 2017. – Vol. 24. – P. 5. DOI: 10.1186/s40709-017-0059-x.
 52. Ali T.M., Abo-Salem O.M., El Esawy B.H., El Askary A. The Potential Protective Effects of Diosmin on Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats // *Am J Med Sci.* – 2020. – Vol. 359. – No.1. – P. 32–41. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.10.005.
 53. Yarmolinsky L., Budovsky A., Yarmolinsky L., Khalfin B., Glukhman V., Ben-Shabat S. Effect of Bioactive Phytochemicals from *Phlomis viscosa* Poiret on Wound Healing // *Plants (Basel).* – 2019. – Vol. 8. – No.12. – P. 609. DOI: 10.3390/plants8120609.
 54. Lin J.T., Chang Y.Y., Chen Y.C., Shen B.Y., Yang D.J. Molecular mechanisms of the effects of the ethanolic extract of *Muntingia calabura* Linn. fruit on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory mediators in macrophages // *Food Funct.* – 2017. – Vol. 8. – No.3. – P. 1245–1253. DOI: 10.1039/c6fo01735e.
 55. Ağır M.S., Eraslan G. The effect of diosmin against liver damage caused by cadmium in rats // *J Food Biochem.* – 2019. – Vol. 43. – No.9. – P. e12966. DOI: 10.1111/jfbc.12966.
 56. Elhelaly A.E., Albasher G., Alfarraj S., Almeer R., Bahbah E.I., Fouda M.M.A., Bungău S.G., Aleya L., Abdel-Daim M.M. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2019. – Vol. 26. – No.34. – P. 35151–35162. DOI: 10.1007/s11356-019-06660-3.
 57. Berkov M. Diosmin suppresses the proinflammatory mediators in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages via NF- κ B and MAPKs signal pathways // *Gen Physiol Biophys.* – 2019. – Vol. 38. – No.4. – P. 315–324. DOI: 10.4149/gpb_2019010.
 58. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Zvyagina V.I., Krylov A.A. Éndoteliotropnye éffekty venotoniziruyushchikh preparatov pri lechenii bol'nykh s varikoznoy bolezni'u [Endotheliotropic effects of venotonic drugs in treatment of patients with varicose veins]. *Angiol Sosud Khir.* – 2018. – Vol. 24. – No.4. – P. 72–74. Russian.
 59. Gurfinkel' I.I., Sasonko M.L., Talov N.A. Korrektsiia parametrov mikrotsirkulatsii krovi i funktsii éndoteliia pri khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti nizhnikh konechnostei [Correction of blood microcirculation parameters and endothelial function in chronic venous insufficiency of lower limbs] // *Angiol Sosud Khir.* – 2017. – Vol. 23. – No.2. – P. 89–95. Russian.
 60. Zudin A.M., Gritsenko A.G., Hadzhishvili I.T. Vozdeistvie diosmina i hesperidina na kapillarnyi krovotok verkhnikh konechnostei u patsientov s vtorignym sindromom Rejno [The effects of diosmin and hesperidin on capillary blood flow of upper limbs in patients with secondary Raynaud's syndrome] // *Khirurgiia (Mosk).* – 2017. – Vol. 5. – P. 60–66. DOI: 10.17116/hirurgia2017560-66. Russian.
 61. Paredes M.D., Romecín P., Atucha N.M., O'Valle F., Castillo J., Ortiz M.C., García-Estañ J. Moderate Effect of Flavonoids on Vascular and Renal Function in Spontaneously Hypertensive Rats // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – No.8. – P. 1107. DOI: 10.3390/nu10081107.
 62. Paredes M.D., Romecín P., Atucha N.M., O'Valle F., Castillo J., Ortiz M.C., García-Estañ J. Beneficial Effects of Different Flavonoids on Vascular and Renal Function in L-NAME Hypertensive Rats // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – No.4. – P. 484. DOI: 10.3390/nu10040484.
 63. Liu X., Zhang X., Zhang J., Kang N., Zhang N., Wang H., Xue J., Yu J., Yang Y., Cui H., Cui L., Wang L., Wang X. Diosmin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through activating JAK2/STAT3 signal pathway in mice // *Neuroscience.* – 2014. – Vol. 268. – P. 318–27. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.03.032.
 64. Kilicoglu S.S., Tanrikulu Y., Kismet K., Devrim E., Erel S., Tanrikulu C.S., Aydogan A., Tasova V., Sabuncuoglu M.Z., Kilicoglu B. The effect of diosmin on pancreatic injury induced by hepatic ischemia reperfusion in rats // *Bratisl Lek Listy.* – 2013. – Vol. 114. – No.3. – P. 119–24. DOI: 10.4149/bll_2013_026.
 65. Mastantuono T., Battiloro L., Sabatino L., Chiurazzi M., Di Maro M., Muscariello E., Colantuoni A., Lapi D. Effects of Citrus Flavonoids Against Microvascular Damage Induced by Hypoperfusion and Reperfusion in Rat Pial Circulation // *Microcirculation.* – 2015. – Vol. 22. – No.5. – P. 378–90. DOI: 10.1111/micc.12207.
 66. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venotonic Drug Therapy // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – No.6. – P. 1669. DOI: 10.3390/ijms19061669.
 67. Cacchio A., Di Carlo G., Vincenza C., De Blasis E. Effectiveness and safety of a mixture of diosmin, coumarin and arbutin (Linfadren®) in addition to conventional treatment in the management of patients with post-trauma/surgery persistent hand edema: a randomized controlled trial // *Clin Rehabil.* – 2019. – Vol. 33. – No.5. – P. 904–912. DOI: 10.1177/0269215519829797.

68. Cacchio A., Prencipe R., Bertone M., De Benedictis L., Taglieri L., D'Elia E., Centoletti C., Di Carlo G. Effectiveness and safety of a product containing diosmin, coumarin, and arbutin (Linfadren®) in addition to complex decongestive therapy on management of breast cancer-related lymphedema // *Support Care Cancer*. – 2019. – Vol. 27. – No.4. – P. 1471–1480. DOI: 10.1007/s00520-018-4514-5.
69. Feldo M., Wójciak-Kosior M., Sowa I., Kocki J., Bogucki J., Zubilewicz T., Kęsik J., Bogucka-Kocka A. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – No.18. – P. 3316. DOI: 10.3390/molecules24183316.
70. Дрогозов С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г., Матвеева Е.В., Волощук Н.И., Тржецинский С.Д., Заморский И.И., Олещук А.М., Подплетная Е.А., Штробля А.Л., Иванчик Л.Б., Дрогозов В.В. Фармакология в помощь врачу, провизору и студенту // X.: Титул. – 2018. – 640 с.
71. Xu B., Charlton F., Makris A., Hennessy A. Antihypertensive drugs methyl dopa, labetalol, hydralazine, and clonidine improve trophoblast interaction with endothelial cellular networks in vitro // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32. – No.5. – P. 1075–83; discussion 1083. DOI: 10.1097/HJH.000000000000134.
72. Xu B., Bobek G., Makris A., Hennessy A. Antihypertensive methyl dopa, labetalol, hydralazine, and clonidine reversed tumour necrosis factor- α inhibited endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial-trophoblast cellular networks // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2017. – Vol. 44. – No.3. – P. 421–427. DOI: 10.1111/1440-1681.12712.

АВТОРЫ

Анциферова Оксана Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-9456-9569. E-mail: AnciferovaO@ya.ru

Телещенко Мария Павловна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-0849-4351. E-mail: marijastreltsowa@yandex.ru

Цуверкалова Юлия Михайловна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-8489-247X. E-mail: cvd404@mail.ru

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ

ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-2761-6249. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-1433-1225. E-mail: produmen@yandex.ru

Затолокина Мария Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9553-1597. E-mail: marika1212@mail.ru

Гуреева Анастасия Владимировна – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1719-7316. E-mail: nastasyi.207@gmail.com