

**ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РФ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РФ**

**ПРИМЕНЕНИЕ БИОФЛАВОНОИДОВ В КОМПЛЕКСНОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

Учебно-методическое пособие

Москва, 2008 г

Рецензенты:

заведующий кафедрой кардиологии ГИУВ МО РФ

доктор медицинских наук, профессор Н.М.Коломоец

ведущий терапевт ФГУ «6 ЦВКГ Минобороны России» В.В.Сычёв

Учебно-методическое пособие подготовлено коллективом авторов:

доктор медицинских наук, профессор А.М.Щегольков

доктор медицинских наук, доцент В.П.Ярошенко

кандидат медицинских наук, доцент В.В.Климко

кандидат медицинских наук, доцент Е.Б.Марочкина

кандидат медицинских наук, доцент Л.И. Дергачева

Материалы учебно-методического пособия предназначены для терапевтов, кардиологов, специалистов восстановительной медицины лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений, а также слушателей, обучающихся в циклах усовершенствования по курортологии и медицинской реабилитации.

В учебно-методическом пособии, подготовленном специалистами кафедры медицинской реабилитации и физических методов лечения (с курсом традиционных методов лечения) Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, изложены теоретические основы и обобщённый опыт применения биофлавоноидов в клинике внутренних болезней.

Содержание

Введение

1. Механизм действия биофлавоноидов
2. Современный биофлавоноид – дигидрокверцетин («Капилар»)
3. Показания и противопоказания к применению дигидрокверцетина
4. Эффективность использования дигидрокверцетина («Капилара») в медицинской практике

Заключение

Список литературы

Введение

Биофлавоноиды были открыты Альбертом Сент-Георги в 1936 году, удостоенным за это Нобелевской Премии. Он предлагал назвать биофлавоноиды "витамином Р" (vitamin P), но это название не прижилось, поскольку оказалось, что это не одно вещество, а природная смесь (1).

Биофлавоноиды - продукты жизнедеятельности растений. Особенно богаты ими листья чая, цветы и листья гречихи, софоры японской, плоды цитрусовых, шиповника и черноплодной рябины (эти растения служат сырьем для производства медицинских препаратов). Значительное количество биофлавоноидов содержится также в красном перце, черной смородине, землянике, малине, вишне, облепихе, некоторых сортах яблок, слив и винограда. Многие биофлавоноиды - пигменты, придающие окраску цветам и плодам растений (2).

Биофлавоноиды найдены во всех растениях. Именно они являются источником красных и голубых пигментов (каротиноиды относятся к желтым и оранжевым пигментам). Красивая окраска осенних листьев по большей части объясняется наличием биофлавоноидов, которые становятся заметны только тогда, когда разрушается зеленый пигмент хлорофилл. Водные экстракты трав почти всегда содержат биофлавоноиды определенного сорта, и в большинстве случаев именно биофлавоноиды являются активными компонентами.

В разных растениях имеется разная композиция биофлавоноидов. Кроме того, в одном и том же растении состав биофлавоноидов варьирует. Во многих фруктах и ягодах биофлавоноиды более или менее равномерно распределены в кожице и мякоти. Поэтому слива, вишня, черника имеют ровную окраску. В противоположность этому, в плодах некоторых других растений флавоноиды содержатся, в основном, в кожице, и меньшей степени - в мякоти. А в яблоках, например, они имеются только в кожице (1,2).

Какова же роль биофлавоноидов в растениях? Одна из функций - окраска, что важно при опылении. Кроме того, биофлавоноиды являются регуляторами транспорта ауксинов -растительных гормонов, которые контролируют рост и развитие растений. Многие исследователи описывают антибактериальные и антигрибковые свойства биофлавоноидов, которые защищают растения от возбудителей различных инфекционных болезней. И, наконец, биофлавоноиды предохраняют растения от стрессовых воздействий окружающей среды, в результате которых образуются свободные радикалы, нарушающие процессы жизнедеятельности клеток (2).

Среди биофлавоноидов выделяют 12 основных классов: флавоны, флаваноны, флавонолы, флаванололы, изофлавоны, (про)антоцианины, лейкоантоцианины, халконы, гидрохалконы, ауроны и катехины. Кроме того, молекулы биофлавоноидов могут образовывать полимеры, а также связываться друг с другом или с другими органическими молекулами. Одной из самых важных особенностей биофлавоноидов является количество гидроксильных групп, благодаря которым молекула может служить ловушкой для свободных радикалов, проявляя антиоксидантные свойства. От количества гидроксильных групп зависят индивидуальные антиоксидантные свойства - чем их больше, тем мощнее антиоксидант. Одними из самых сильных антиоксидантов являются кверцетин, рутин, гесперидин и цианидин (3).

Механизм действия биофлавоноидов

Фармакологическое действие биофлавоноидов обусловлено их способностью связывать свободные радикалы (активные биомолекулы, разрушающие генетический аппарат клеток и структуру их мембран) и уменьшать интенсивность окислительных процессов в организме. Биофлавоноиды применяются как противовоспалительные, антигистаминные и противовирусные средства. Помимо этого они укрепляют сосуды и уменьшают свертываемость крови. Некоторые биофлавоноиды, например, антоцианы, танины, катехины, кверцетин являются антиоксидантами. Другие - антоцианидин, содержащийся в чернике, могут предотвращать развитие катаракты. Существуют предварительные данные о том, что некоторые биофлавоноиды (например, парингенин) могут с успехом применяться при лечении раковых опухолей. Флавоноиды (катехины) зеленого чая способны оказывать выраженное цитопротекторное действие, в основе которого лежит их свойство перехватывать свободные радикалы кислорода. В отличие от витамина Е, биофлавоноиды, кроме прямого антирадикального действия могут также связывать ионы металлов с переменной валентностью, ингибируя тем самым процесс ПОЛ (перекисного окисления липидов) биомембран. Наиболее эффективными ловушками супероксидного радикала кислорода (с которого начинается процесс ПОЛ) являются железокомплексы флавоноидов: например, комплекс рутина с Fe^{2+} почти в 5 раз активнее самого рутина. Достаточно изученным является капилляроукрепляющее действие витамина Р, обусловленное его способностью регулировать образование коллагена (синергизм с витамином С) и препятствовать деполимеризации основного вещества соединительной ткани гиалуронидазой (3).

Наряду с капилляроукрепляющим действием некоторые биофлавоноиды оказывают спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру, влияют на секреторную активность желудка и печени, обладают противовоспалительным действием. Биофлавоноиды не проявляют кумулятивного или токсического действия. Большие дозы обычно не вызывают каких либо отрицательных явлений, кроме временного снижения кровяного давления. Препараты биофлавоноиды (например кверцетин и рутин) применяют при геморрагии, диатезах, капилляротоксикозах, язвенной болезни (в составе викалина), для предупреждения и лечения кровоизлияний при гипертонии и атеросклерозе, а также при лучевой болезни. Потребность человека в биофлавоноидах точно не установлена (предположительно - 50-100 мг/сут) (3).

Биофлавоноиды усиливают действие витамина С, и поэтому желательно употреблять их вместе с витамином С. Считается, что биофлавоноиды способствуют усвояемости витамина С и продлевают его воздействие.

Биофлавоноиды вместе с витамином С защищают тонкие стенки капилляров от повреждения, тем самым предотвращая кровотечение. Считается, что биофлавоноиды обладают антибактериальным воздействием, стимулируют процесс накопления желчи и способны бороться с аллергией и астмой.

Биофлавоноиды являются высокоэффективным средством, препятствующим возникновению и прогрессированию атеросклероза, т.к. препятствует формированию тромбов и атеросклеротических бляшек на стенках сосудов. Биофлавоноиды являются лучшим "чистильщиком" кровеносных сосудов, их использование позволяет в несколько раз снизить риск заболеваний гипертонией, стенокардией, инфарктом миокарда и инсультом, а также варикозным расширением вен и тромбофлебитами (4,5,6).

Подтверждено, что биофлавоноиды обладают антитромботическими свойствами и ингибируют пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов. Содержание биофлавоноидов в плазме обратно связано с риском стенокардии. В проведенных исследованиях убедительно доказана связь содержания биофлавоноидов в плазме со спазматической активностью коронарной артерии.

Биофлавоноиды эффективно уменьшают хрупкость сосудов (в т.ч. и глазных капилляров), что позволяет использовать их для успешной профилактики и лечения диабетической ретинопатии (8,9).

Биофлавоноиды обладают способностью резко замедлять рост опухолей и препятствуют их развитию, что позволяет использовать их с целью лечения и профилактики рака и других онкологических заболеваний (3).

Противовоспалительное действие биофлавоноидов обусловлено связыванием гистамина и гистаминоподобных веществ, что позволяет успешно применять их при артритах, ревматизме, красной волчанке, язвенном коллите, сенной лихорадке, а также для профилактики спортивных травм.

Биофлавоноиды улучшают кровоснабжение и обмен веществ в центральной нервной системе, что ускоряет процессы восстановления функций после повреждения центральной нервной системы, улучшает память, зрение, слух (9-10).

Стрессопротективное действие биофлавоноидов обусловлено тем, что они препятствуют образованию язв и кровоизлияний на стенках желудка и кишечника, вызываемых внешними раздражителями; нормализуют функцию нервной, иммунной и эндокринной систем.

Радиопротективное действие биофлавоноидов обусловлено их высокой способностью связывать и нейтрализовать повреждающее действие свободных радикалов, образующихся при воздействии ионизирующего облучения. В связи с этим они могут использоваться для профилактики и лечения лучевой болезни (2-3).

Современный биофлавоноид – дигидрокверцетин (Капилар)

Дигидрокверцетин (ДКВ) – новый отечественный патентованный препарат, представляющий собой 3, 3', 4', 5', 7 – пентагидроксифлавонол, который получают из измельченной древесины лиственницы даурской (*Larix dahurica* T) и лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L). По химическому строению ДКВ является соединением, родственном кверцетину, и представляет собой его гидрированный по гетероциклическому фрагменту аналог. В настоящее время имеется обширный материал по характеристике антирадикальной способности многих флавоноидных соединений (1). Кроме того, ДКВ по своим химическим свойствам является активным антиоксидантом (2,6), т. е. веществом, связывающим свободные радикалы. Понятие об антиоксидантах применительно к аэробным организмам неразрывно связано с генерированием в них высокоактивных свободных радикалов и нерадикальных частиц с атомом кислорода или активных форм кислорода (АФК). Наиболее изученным процессом с участием АФК является свободнорадикальное и ПОЛ. В организме АФК выполняют позитивные функции, связанные с их включением в продуцирование энергии, фагоцитоз, регулирование клеточного роста и межклеточной сигнализации, а также в синтез биологически важных соединений. В случае гиперпродукции, АФК могут выступать в

роли повреждающих факторов, атакующих липиды в клеточных мембранах, белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты.

В настоящее время хорошо изучены различные растительные флавоноиды: дигидрокверцетин, дигидрокемпферол, нарингенин, пиностробин и др. Многоплановое исследование дигидрокверцетина на различных экспериментальных биологических моделях (1,2), доказало уменьшение накопления продуктов окисления, через ингибирование свободнорадикального окисления как водорастворимых, так и жирорастворимых субстратов. При этом дигидрокверцетин функционировал как ловушка активных форм кислорода, хелатор металлов с переменной валентностью и "защитник" мембраны липосом как от железоиндуцированного, так и железонезависимого ПОЛ. Ингибирование дигидрокверцетином фотосенсибилизированного ПОЛ делает этот антиоксидант весьма перспективным для применения в клинической практике. Кроме того, дигидрокверцетин подтвердил способность биофлавоноидов к уменьшению проницаемости сосудистой стенки и экссудативной фазы воспалительной реакции (3), обладает ангиопротекторным действием (4,5), снижает инсулинорезистентность периферических тканей и печени, обеспечивая повышение активности печеночной и липопротеиновой липазы (6,7).

Научно доказано, что основной механизм старения организма и различных заболеваний связан с разрушением клеток под действием свободных радикалов, образующихся в процессе жизнедеятельности. Молодой здоровый организм борется с этим процессом самостоятельно, вырабатывая антиоксиданты – вещества, подавляющие свободные радикалы. Но с возрастом под воздействием стрессов, плохого питания, курения и т.д., количество антиоксидантов катастрофически уменьшается, и организму становятся жизненно необходимы дополнительные средства защиты.

Такую защиту для капилляров и мембран клеток способны дать особые вещества – флавоноиды, содержащиеся в растениях. Наиболее известны флавоноиды: гинкго–билоба (Китай, Япония), пикногенол, содержащийся в коре ладанской сосны, (Франция), и дигидрокверцетин, выделенный из сибирской лиственницы (Россия). На основе уникального флавоноида дигидрокверцетина, российскими учеными и был разработан препарат «Капилар».

В патогенезе многих заболеваний важную роль играют изменения микроциркуляции крови. Поэтому крайне актуальным является поиск новых медикаментозных средств, способствующих улучшению микроциркуляции крови. К числу таких средств может быть причислен таблетированный препарат «Капилар», в состав которого входит вазоактивное вещество флавоноид - дигидрокверцетин.

Многочисленные исследования посвящены изучению ангиопротекторных и антиоксидантных свойств природных флавоноидов, в том числе и при диабетической микро- и макроангиопатии (3,8,9,10,11). Исследованиями Robak и Gryglewsky (1988) было показано, что природные флавоноиды, в отличие от антиоксидантов нефлавоноидной природы, оказывают более выраженное действие за счет того, что не только «улавливают» свободные радикалы кислорода, его так называемые «активные формы», но и благоприятно влияют как на сосудистую стенку, так и на систему гемостаза (1,2,6,12). Отсюда понятен тот огромный интерес, который проявляется сегодня к природным флавоноидам, в частности к изучению их ангиопротекторных свойств.

Флавоноиды являются полифенолами растительного происхождения. Особенности антиоксидантного действия этих веществ состоят в том, что они могут инактивировать не только гидроперекисный и алкоксильный липидные радикалы, но и супероксидный анион радикал (2,6,8). Наличие антирадикальных свойств у экстрактов некоторых растений основывается на том, что химическая структура флавоноидов содержит ароматическое кольцо и присоединенные к нему ОН-группы, которые способны тормозить процессы ПОЛ на стадии кислородной инициации и передачи электронов с одной активной формы на другую (2,8).

В работе Колхира В.К. и соавторов (1995) выявлены капилляропротекторные и антиоксидантные свойства ДКВ (превосходящие в ряде случаев эффект кверцетина), сочетающиеся противовоспалительным, гастро- и гепатопротекторным, гиполипидемическим и диуретическим действием (2). Вероятно, он обладает прямой антирадикальной активностью преимущественно за счет взаимодействия с липидными радикалами. В то же время, ДКВ, как и кверцетин, является скавенджером супероксидных анионов (2,6). Как вещество, обладающее высокой степенью биологической активности, ДКВ оказывает целую гамму положительных эффектов на обменные реакции и динамику различных патологических процессов. Его способность снижать содержание в крови липопротеидов низкой плотности (ЛНП), позволяет рассматривать производные ДКВ как профилактические и лечебные средства против атеросклероза (1,6,13,14). Причем, антиокислительная активность ДКВ сравнима с активностью токоферола. Также установлено, что таксифоллин, аналог диквертина, ингибировал АР в хрусталике крыс, а также накопление сорбитола в эритроцитах у человека (2).

Ранее была продемонстрирована способность природного ДКВ подавлять активность процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов и тромбоцитов пациентов с сахарным диабетом типа 2, что проявлялось в снижении содержания малонового диальдегида (МДА) в клеточной мембране, повышением

активности ключевых антиоксидантных ферментов, каталазы в эритроцитах, снижением агрегационной активности тромбоцитов, связанной с уменьшением содержания кальция в кровяных пластинках и продукции тромбоксана (2). Применение ДКВ в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2 способствовало снижению активности Na^+/H^+ обменника в эритроцитарной мембране и повышению продукции NO, определяемой по уровню нитритов и нитратов в плазме пациентов (3,8,9). Все это убедительно доказывает положительное влияние ДКВ на функциональную активность форменных элементов, реологию крови и на эндотелиальную дисфункцию при сахарном диабете, что способствует замедлению прогрессирования диабетических сосудистых осложнений. Однако наиболее эффективным результатом применения диквертина в сравнении с другими антиоксидантами явилось значимое снижение уровня Hb A_{1c} на 7% от исходного ($p < 0,05$), без изменения дозы сопутствующей сахароснижающей терапии (4,8,9).

«Капилар» защищает мембраны клеток и улучшает работу капилляров, восстанавливает микроциркуляцию крови во всем организме, нормализует обмен веществ на клеточном уровне (1,2,6).

Обладая лечебной самостоятельностью, препарат повышает результативность комплексной терапии. Проведенные исследования показали, что включение препарата «Капилар» в комплексную терапию больных артериальной гипертензией и сердечными аритмиями повышает эффективность лечения на 86,7%. Кроме того, он обладает противовоспалительным, противоотечным, антигистаминным действием, снижает тромбообразование и уровень холестерина, уменьшает вязкость крови (6,14,15).

1 г таблетки БАД «Капилар» производства ОАО «Диод» (Москва) содержит: активный компонент - дигидрокверцетин (флавоноид из сибирской лиственницы) – 15 мг, арабиногалактан -240 мг, аскорбиновая кислота – 15 мг, наполнители: сорбит – 700 мг, кальция стеарат – 10 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ БАД «КАПИЛАРА»

1. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, состояния после операций на сердце и сосудах, гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность;
2. Состояние после инсульта, инфаркта мозга;
3. Хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, хронический бронхит, трахеит;

4. Сахарный диабет 1 и 2 типа;
5. Воспалительные, дистрофические, склеротические заболевания глаз;
6. Действие на организм токсичных веществ, в том числе активное и пассивное курение;
7. Головные боли связанные со спазмом сосудов, мигрень, неврозы;
8. Функциональные нарушения головного мозга (снижение памяти, нарушение внимания, рассеянность, шум в голове, звон в ушах);
9. Переутомление и снижении защитных сил организма, в качестве профилактического средства для замедления процессов старения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ БАД «КАПИЛАР»

Индивидуальная непереносимость отдельных компонентов препарата

Сердце не тот орган, который будет
ждать
кислород

Правая венечная артерия
Левая венечная артерия



O₂

«При нарушении капиллярного кровотока клетка голодает, испытывает жажду, задыхается от нехватки кислорода. Это ведет к ее болезни и, наконец, гибели.
Современная терапия пренебрегает капиллярами, ведающими глубинным кровоснабжением органов и тканей, в которых циркулирует 80% крови».

Выдающийся русский врач А.С. Залманов (1875-1965)



Жизнь и здоровье в капиллярах

10 мг

15 мг

5 мг

Содержание дигидрокверцетина в одной таблетке

 <p>КАПИЛАР дигидрокверцетин</p>	 <p>Кардио КАПИЛАР дигидрокверцетин + коэнзим Q10 + селен + витамин С</p>	 <p>120/80 КАПИЛАР дигидрокверцетин + экстракт оливы «Benolea» + экстракт сушенцы</p>
---	---	---

Эффективность и безопасность препаратов линии КАПИЛАР подтверждены в клинических исследованиях:

- 90% - нормализация повышенного АД при артериальной гипертензии в комплексной терапии;
- 60% - снижение количества осложнений в постинфарктном периоде;
- 60% - увеличение показателей внимания, зрительно-моторной координации после инсульта.

При нарушении мозгового кровообращения:

- 66,7% - увеличение объема оперативной памяти;
- 52% - снижение частоты возникновения головных болей и головокружений;
- 41% - уменьшение частоты случаев нарушений координации движений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА («КАПИЛАРА») В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Роль биологически-активной добавки «Капилар» в коррекции гемодинамических и метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертензией изучено в ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Федерального агентства по

здоровоохранению и социальному развитию. Проведено двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование 100 больных артериальной гипертонией и атеросклерозом. Возраст пациентов составил от 50 до 70 лет (средний возраст $61,6 \pm 1,18$ лет). Исследовалось влияние биологически активной добавки, содержащей ДКВ на неврологический статус, показатели гемодинамики, эндотелиальной функции и биохимии крови. Полученные результаты выявили положительное влияние препарата на неврологическое состояние пациентов и показатели липидного обмена. По данным офисных измерений уровней артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и мониторингования АД в течение суток прием БАД «Капилар» в течение 3 месяцев приводит к значимому снижению систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД). Отмечалось снижение ЧСС под влиянием «Капилара». Включение «Капилара» в лечение больных с цереброваскулярной патологией позволило уверенно сказать о его положительном влиянии на субъективное состояние пациентов (снижение частоты возникновения головной боли, шума в голове, головокружения, нарушения координации движения).

Анализ динамики частоты нарушений сердечного ритма в ходе исследования выявил как позитивные, так и негативные изменения частоты возникновения данных нарушений, а также увеличение эпизодов изменений ЭКГ по ишемическому типу в группе пациентов, принимавших плацебо. В то время как эти показатели в группе «Капилара» были стабильны на протяжении всего исследования, новых случаев болевой или безболевой ишемии не наблюдалось. Повышение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в группе больных, принимавших БАД «Капилар» в течение 3 месяцев, свидетельствовало о положительном его влиянии на показатели липидного обмена. Полученный результат представляется весьма важным и дает основание рекомендовать «Капилар» как дополнение к гиполипидемической терапии статинами и фибратами. Прием БАД не оказывает влияния на показатели печеночной и почечной функции, что свидетельствует о безопасности используемого препарата.

На кафедре лазерной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН проводилось изучение динамики микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и компьютерной TV-микроскопии конъюнктивы глазного яблока (КГЯ) при курсовом применении таблетированного препарата «Капилар» у больных хронической сердечно-сосудистой патологией с целью выявления его действия на микрососуды и капиллярный кровоток методом двойного слепого контроля.

Было обследовано 10 здоровых молодых добровольцев и 42 больных (15 мужчин и 27 женщин) с хронической сердечно-сосудистой патологией в возрасте от 50 до 76 лет. У обследованных больных выявлена хроническая артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь (ГБ) II - III ст.). Наряду с ГБ у обследованных больных были выявлены атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (III - IV функциональных классов), сахарный диабет и прочая патология. В качестве контрольной группы обследованы молодые люди - студенты медицинского вуза; среди здоровых испытуемых было 5 мужчин и 5 женщин в возрасте 18-20 лет.

Состояние микроциркуляции оценивали по показателям конъюнктивальной биомикроскопии (компьютерной TV-микроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)).

Доказано, что таблетированный препарат «Капилар» при курсовом применении обладает вазотропным действием на микрососуды и позитивно влияет на нормализацию микроциркуляции. При исследовании микроциркуляции, выполненные с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и биомикроскопии сосудов, показано, что «Капилар» оказывает стимулирующее влияние на тканевый кровоток, а также стабилизирует барьерную функцию микрососудов и несколько снижает проницаемость стенки капилляров.

При курсовом применении КБ «Капилар» у больных гипертонической болезнью (15) выявлено его позитивное влияние на активизацию микроциркуляции, что выражалось в снижении индекса нарушений конъюнктивальной микроциркуляции (ИКМ), повышении уровня флаксмоций, снижении высокочастотных составляющих спектра флаксмоций, повышении резерва капиллярного кровотока (РКК). Как показывают проведенные исследования, положительный терапевтический эффект курсового применения «Капилара», обуславливающий нормализацию показателей микроциркуляции, прежде всего связан со снятием застойных явлений в веноулярном звене, снижением внутрисосудистой агрегации эритроцитов, а также уменьшением проницаемости микрососудов, особенно, на уровне капилляров. Раздражающее и сенсibiliзирующее воздействия «Капилара» на микрососуды при его курсовом применении не выявлены. Это позволяет рекомендовать таблетированный препарат «Капилар» как лечебное средство при расстройствах микроциркуляции.

Антиоксидантные эффекты биофлавоноида диквертина в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 изучены на кафедре эндокринологии ФППО ММА им. И. М. Сеченова. В исследование было включено 40 предварительно компенсированных

пациентов (16 мужчин/24 женщины) в возрасте $56,2 \pm 8,5$ лет с длительностью сахарного диабета $0,4 \pm 0,12$ лет, индекс массы тела (ИМТ) $33,3 \pm 6,3 \text{ кг/м}^2$. Случайным образом пациентов рандомизировали либо в группу, получавшую дополнительно к пероральной сахароснижающей терапии (метформин в суточной дозе 2000-2500 мг) дикувертин в суточной дозе 120 мг в течение 12 недель, либо в группу сравнения, не получавшую антиоксидантной терапии. В качестве контроля обследовали 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, без указаний на нарушение толерантности к углеводам и наличие сахарного диабета у родственников.

У больных сахарным диабетом 2 типа несмотря на удовлетворительные показатели углеводного и липидного обмена сохраняется дислипидемия, проявляющаяся в гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, наряду с повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) по сравнению с донорами ($p < 0,001$). Назначение природных флавоноидов приводило к достоверному снижению МДА в липопротеидах плазмы и снижению холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) практически до уровня контроля. Выявлена нормализация липидного спектра крови, проявившаяся в достоверном снижении ХС, ТГ и повышении ХС ЛПВП на фоне снижения ЛПНП ($p < 0,05$) свидетельствует о гиполипидемическом действии препарата. Известно, что при окислительном стрессе свободнорадикальное окисление липидов, ведущее к накоплению липопероксидов, ингибирует ключевой фермент катаболизма холестерина в печени – микросомальную 7α -гидроксилазу, что нарушает ферментативную регуляцию катаболизма холестерина и должно приводить к поддержанию его стабильно высокого уровня в крови. В этих условиях гепатоциты могут секретировать в кровяное русло ЛОНП, включающие окисленные ЛПНП, которые подвергаются окислительной деструкции с образованием МДА. Возможно, что блокирование свободнорадикального окисления липидов с помощью флавоноидов, что проявляется значимым снижением образования МДА, снимает токсическое действие липопероксидов на печеночную 7α -гидроксилазу и тем самым способствует повышению катаболизма холестерина и повышению ЛПВП, а также снижению печеночной продукции ЛОНП.

При лечении пациентов, страдающих СД типа 2, дикувертином было получено достоверное снижение Hb A1c с $6,69 \pm 0,15\%$ до $6,124 \pm 0,096\%$ ($p < 0,01$), сопровождавшееся улучшением гликемического контроля до данным базальной и постпрандиальной гликемии, что может быть обусловлено снижением продукции АФК при компенсации углеводного обмена и, как следствие, уменьшением образования КПНГ, к которым относится и Hb A1c. Вместе с тем, снижение базальной гликемии без

изменения дозы сопутствующей сахароснижающей терапии, предполагает повышение чувствительности периферических тканей и, в первую очередь, печени к циркулирующему инсулину, что и обуславливает, снижение глюконеогенеза и базальной гликемии.

В целях подтверждения взаимосвязи выраженности окислительного стресса и инсулинорезистентности был проведен корреляционный анализ между уровнем вторичного продукта ПОЛ – МДА в липопротеидах низкой плотности и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR. В результате исследования получена прямая корреляция между уровнем МДА в ЛНП и индексом НОМА-IR с коэффициентом корреляции $r=0,755$ ($p<0,005$). Таким образом, снизив проявления окислительного стресса с помощью антиоксиданта флавоноидного ряда – диквертина (дигидрокверцетина), было получено снижение инсулинорезистентности достоверно коррелирующее со снижением выраженности окислительного стресса.

В группе пациентов, получавших диквертин в комбинации с ПСМ, отмечалось достоверное снижение Hb A1c на 7% от исходного ($p<0,05$) без изменения дозы сопутствующей сахароснижающей терапии. Механизм такого положительного влияния диквертина на углеводный обмен может быть связан со снижением инсулинорезистентности периферических тканей, выявленной при расчете индекса инсулинорезистентности НОМА, что косвенно подтверждается и снижением индекса базальной секреции инсулина, рассчитанным по этому методу. Пациентам, достигшим компенсации углеводного обмена на фоне приема метформина, был проведен ОГТТ с определением концентрации инсулина исходно (натощак) и через 1 и 2 часа после приема глюкозы. После проведения ОГТТ пациентам был назначен диквертин в суточной дозе 120 мг. Через 3 месяца приема диквертина ОГТТ повторили с определением уровня гликемии и инсулинемии в те же временные интервалы. После 3-х месячного курса диквертина было достигнуто достоверное повышение ($p<0,05$) стимулированной секреции инсулина, выраженной в относительных процентах по сравнению с базальным уровнем ИРИ. При этом уровень базальной инсулинемии снизился ($p<0,05$) по сравнению с исходным, что свидетельствует о снижении инсулинорезистентности периферических тканей. При расчете индекса высвобождения инсулина, определяемого по отношению площади под кривой инсулинового ответа (AUC_{инс}) к площади под кривой изменения гликемии (AUC_{глюк}) в ходе ОГТТ, выявлено достоверное повышение индекса высвобождения инсулина (IGI) ($p<0,01$).

Таким образом, обобщая полученные данные можно сделать вывод о несомненных антиоксидантных свойствах отечественного биофлавоноида диквертина «Капилара», при применении которого происходит снижение риска прогрессирования диабетических

ангиопатий, улучшается гликемический контроль и чувствительность к инсулину. Вместе с тем, включение в комплексную терапию антиоксиданта «Капилара», способствовало повышению секреторных возможностей инсулярного аппарата, что позволяет надеяться на сохранение остаточной секреции инсулина при длительном применении антиоксидантной терапии.

Коллективом авторов Российского университета дружбы народов проведено изучение влияния дигидрокверцетина на микроциркуляцию крови у больных с гипертонической болезнью (ГБ) при курсовом применении таблетированного препарата «Капилар», а также при его местном применении в виде крем-бальзама (КБ) «Капилар» у больных с хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей.

Обследовано: 42 больных (15 мужчин и 27 женщин) с хронической сердечно-сосудистой патологией в возрасте от 50 до 76 лет. У обследованных больных выявлена хроническая артериальная гипертензия (ГБ II - III ст.).

Наряду с ГБ у обследованных больных были выявлены атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (III - IV функциональных классов), сахарный диабет и прочая патология. 28 больных ГБ составили группу, в которой проводилось курсовое лечение с применением таблетированного препарата «Капилар». Курс лечения включал ежедневный прием в течение трех месяцев 3 раза в день по 0,75 г препарата. 14 больных принимали плацебо. Оценка состояния микроциркуляции при курсовом применении таблетированного препарата «Капилар» у больных проводилась методом двойного слепого контроля.

При изучении местного действия КБ «Капилар» были обследованы 30 больных с ХВН нижних конечностей I - III ст, среди них - 6 мужчин и 24 женщины в возрасте от 44 до 84 лет. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. В качестве клинической классификации ХВН использовалась международная классификация (система CEAP), по которой пациенты были распределены следующим образом: I стадия – 4 человека, телеангиоэктазии или ретикулярные вены; II стадия – 20 человек, варикозно расширенные вены; III стадия – 6 человек, отек нижних конечностей. У больных IV-V-VI стадиями ХВН КБ «Капилар» не применялся. При курсовом применении КБ «Капилар» ежедневно в течение 14 дней наносился на область голени под пленкой, продолжительность процедуры составляла 1 час.

Как показало проведенное исследование, положительный терапевтический эффект курсового применения «Капилара», обуславливающий нормализацию показателей микроциркуляции, прежде всего связан со снятием застойных явлений в веноулярном

звене, снижением внутрисосудистой агрегации эритроцитов, а также уменьшением проницаемости микрососудов, особенно, на уровне капилляров. Анализ динамики ритмических составляющих флуксуций у больных с ХВН после применения КБ «Капилар» показал, что у них к окончанию курса лечения имело место повышение соотношения между низкочастотными ритмами (LF), высокочастотными (HF) и сердечными (CF) ритмами. При нормализации микроциркуляции вклад в ЛДФ-грамму низкочастотных ритмических составляющих растет: VLF-ритма – на 17,8%, LF-ритма – на 2,4%; в тоже время вклад высокочастотных ритмов напротив снижается: HF-ритма – на 61,4%, CF-ритма – на 55,6%. Полученные данные свидетельствуют о том, что наметившаяся при применении КБ «Капилар» тенденция к нормализации микроциркуляции у больных ХВН обусловлена прежде всего снижением застойных явлений в сосудах микроциркуляторного звена и активацией вазомоторного механизма регуляции тканевого кровотока. Характерной особенностью применения КБ «Капилар» у больных ХВН является расширение спектрального диапазона колебаний тканевого кровотока.

Таким образом, при курсовом применении КБ «Капилар» у больных ХВН нижних конечностей выявлено его позитивное влияние на активизацию микроциркуляции, а также снятие болей и неприятных ощущений в нижних конечностях. Как показывают проведенные исследования, положительный терапевтический эффект КБ «Капилар» обусловлен нормализацией показателей микроциркуляции и прежде всего связан со снятием застойных явлений в веноулярном звене, снижением внутрисосудистой агрегации эритроцитов, а также уменьшением проницаемости микрососудов, особенно, на уровне капилляров.

Исследование эффективности применения «Капилара» в комплексных программах реабилитации больных ишемической болезнью сердца, после острого инфаркта миокарда, постинфарктного кардиосклероза, перенесших реконструктивные операции на коронарных сосудах и больных гипертонической болезнью изучалось на госпитальном, санаторном и амбулаторно-поликлиническом этапах в условиях 6 Центрального военного клинического госпиталя, Центрального клинического санатория «Архангельское», ОАО Центральной поликлиники Газпром (17,18).

В условиях 6 ЦВКГ МО РФ проведено обследование и лечение 90 пациентов, из них 30 больных перенесших операции реваскуляризации миокарда (АКШ, ЧТКА), 30 больных с острым инфарктом миокарда и 30 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, которые получали в комплексной программе реабилитации «Капилар»

в дозе по 3 таблетки утром и в обед, вечером 2 таблетки во время или сразу после приема пищи.

В результате проведенного лечения с применением БАД «Капилар» произошло улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики, улучшение гемодинамики малого круга кровообращения, подтверждающиеся снижением СрДЛА, улучшение интегральных показателей микроциркуляции (сосудистого, внесосудистого и внутрисосудистого). Распределение больных группы принимавших БАД «Капилар» по функциональным классам свидетельствует о переводе пациентов II ФК, и уменьшении III ФК. Большинство больных контрольной группы остались в прежнем функциональном классе. Достоверно снизилось число приступов стенокардии, эпизодов потребления сублингвального нитроглицерина.

Таким образом, в ходе лечения больных ОГ, произошло улучшение показателей ФВД, центральной и периферической гемодинамики, оксигенации крови, улучшению микроциркуляции, что привело к повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению психоэмоционального состояния больных и в конечном итоге к повышению реабилитационного эффекта.

С целью изучения эффективности комплексного лечения больных гипертонической болезнью с применением дигидрохверцетина (БАД «Капилар»), обследовано 40 больных ГБ 2 стадии (Классификация ВОЗ/МОАГ, 1999) находящихся под наблюдением кардиолога поликлиники. После курсового приема «Капилара» количество больных, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось с 84% до 9% в ОГ и с 80% до 23% в КГ, нормализация АД произошла у 90% пациентов ОГ и 78% КГ. Жалобы астеноневротического круга, которые отмечались практически всеми пациентами, исчезли полностью у 71% пациентов ОГ и у 40% больных КГ, значительно уменьшились у 33% пациентов ОГ и у 22% больных КГ. Вегетативная регуляция, у обследованных больных была, в основном, обусловлена симпатическим доминированием. По окончании курса реабилитации количество больных с симпатикотонией в ОГ снизилось на 33%, в то время как в КГ только на 13%. Индекс Кердо изменился у больных ОГ с $6,9 \pm 0,7$ до $4,8 \pm 0,9$ баллов ($p < 0,05$), у больных КГ с $7,2 \pm 0,8$ до $5,9 \pm 1,2$ баллов ($p > 0,05$). При анализе показателей липидного спектра крови выявлено снижение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, повышение липопротеидов высокой плотности, однако динамика показателей была статистически не достоверной, по-видимому из-за короткого периода наблюдения.

Реабилитационное лечение способствовало улучшению психоэмоционального состояния всех больных. По данным теста Спилбергера-Ханина в ОГ снизился достоверно показатель реактивной тревожности (РТ) с $48,2 \pm 4,1$ до $34,4 \pm 3,0$ ($p < 0,01$), в КГ с $46,4 \pm 5,1$ до $39,5 \pm 4,4$ ($p > 0,05$). Существенных изменений личностной тревожности (ЛТ) не произошло ни в одной из групп.

Эффективность комплексного лечения больных ИБС с применением дигидрокверцетина (БАД «Капилар») в амбулаторно-поликлинических условиях изучено у 40 мужчин страдающих ИБС, средний возраст которых составил $54,4 \pm 2,7$ лет. Согласно классификации NYHA при обследовании стенокардия напряжения I ФК диагностирована у 7 (17,5%) человек, II ФК у 25 (62,5%) больных, III ФК - 8 (20,0%). Количество эпизодов стенокардии вначале обследования составило $10,2 \pm 1,4$ и потребление сублингвального нитроглицерина $12,7 \pm 1,7$ таблеток в неделю. На ЭКГ- регистрировались желудочковая экстрасистолия различной градации тяжести по Лауну у 25 (62,5%), у 7 (17,5%) больных в анамнезе отмечены пароксизмы мерцательной аритмии. При проведении нагрузочной пробы у большинства больных ИБС выявлено снижение толерантности к физической нагрузке, средняя мощность пороговой нагрузки составила $70,6 \pm 4,4$ Вт.

Результаты исследования показали, что после проведенного лечения у пациентов ОГ, принимавших «Капилар», произошло более существенное улучшение показателей ФВД, центральной и периферической гемодинамики, оксигенации крови, улучшению микроциркуляции по сравнению с КГ, что привело к повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению психоэмоционального состояния больных и в конечном итоге к повышению реабилитационного эффекта. Кроме того, результаты проведенного исследования показали высокую клиническую эффективность дигидрокверцетина, хорошую переносимость препарата и его безопасность.

При изучении эффективности дигидрокверцетина («Капилара») в комплексных программах медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших реконструктивные операции на коронарных сосудах, в условиях специализированного кардиологического отделения Центрального военного клинического санатория «Архангельское» обследовано 40 пациентов. Пациенты обеих групп (20+20 чел) были сопоставимы по основным клинико-функциональным и психологическим характеристикам. Все больные – мужчины, средний возраст которых составил в ОГ $54,3 \pm 2,3$ года, в КГ $55,3 \pm 1,9$ года. При поступлении все пациенты жаловались на боли по ходу послеоперационных рубцов грудины, которые усиливались при глубоком вдохе, кашле, при поворотах и наклоне туловища, что ограничивало объем движений, дыхательную экскурсию грудной клетки. Значительная часть больных

предъявляли жалобы на боли в области сердца ноющего, колющего характера, не имеющие четкой связи с физическими и эмоциональными нагрузками. У большинства пациентов (более 80%) сохранялась общая слабость, плохой сон, повышенная раздражительность.

На основании полученных результатов получено более выраженное улучшение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы у пациентов получавших «Капилар».

При исследовании показателей центральной гемодинамики в обеих группах в процессе восстановительного лечения отмечена тенденция к формированию более благоприятного эукинетического типа кровообращения.

После лечения у больных принимавших БАД «Капилар» достоверно снизились частота сердечных сокращений (ЧСС), индекс централизации (ИЦ). Количественное соотношение показателей вегетативной нервной системы с использованием ЧСС, ИЦ подтверждает явное усиление парасимпатической активности в ОГ. Так, ЧСС в ОГ в результате лечения снизилась на 12,0%, в КГ - на 7,2%; ИЦ на 26,3% и 11,4%. Таким образом, эти данные подтверждают выраженное положительное влияние «Капилара» на вегетативную регуляцию функциональных систем организма.

При оценке клинических и биохимических исследований крови отмечена тенденция к снижению эозинофилии, ускоренной СОЭ и уровня С-реактивного белка у пациентов обеих групп, что свидетельствовало о противовоспалительном действии реабилитационных программ. У больных ОГ динамика показателей была более существенной.

Результаты оценки состояния вегетативной нервной системы подтверждены методом вариационной пульсометрии, указывающей, что до лечения в обеих группах наблюдались стабильность ритма сердца с малой дисперсией, высокий индекс напряжения Баевского, преобладание медленных волн 1-го и 2-го порядков над дыхательными, высокий индекс централизации, что указывает на явное преобладание симпатической направленности в регуляции сердечного ритма.

Таким образом, у больных ИБС, перенесших операцию АКШ, при поступлении в санаторий, имеются нарушения микроциркуляции, свёртывающей и противосвёртывающей системы, функции внешнего дыхания, нарушения центральной и периферической гемодинамики, что клинически проявляется дыхательной и сердечной недостаточностью. Включение в комплексную программу медицинской реабилитации больных ИБС, перенесших операцию АКШ, дигидроквирцетина (БАД «Капилар»)

способствуют улучшению микроциркуляции путём усиления активных вазомоторных механизмов регуляции, улучшению реологических свойств крови, центральной и периферической гемодинамики, функции внешнего дыхания, оксигенации крови, ведёт к повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению психоэмоционального состояния больных, что в конечном итоге обеспечивает повышение реабилитационного эффекта.

С целью оценки эффективности БАД «Капилар» в НИИ гриппа РАМН оценивали состояния здоровья 155 молодых людей (возраст от 18 до 20 лет) в течение 3-х недель до применения препарата, 3 недели – прием препарата, и далее 3-4 недели после окончания профилактического курса. Эффективность препарата оценивали по частоте случаев гриппа и ОРВИ с вычислением индекса эффективности (ИЭ), тяжести и длительности течения заболеваний по группам наблюдения.

В процессе проведения клинико-эпидемиологических исследований препарата БАД «Капилар» выявлена его хорошая переносимость, удовлетворительные органолептические качества, отсутствие побочных и аллергических реакций, жалоб на функции желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Показано, что 3-х недельный профилактический курс приема препарата среди лиц 18-20 лет в феврале-марте 2007 г. способствовал снижению частоты возникновения ОРВИ по сравнению с лицами, принимавшими плацебо (ИЭ=1,8, $p>0,05$), более легкому течению заболеваний, отсутствию осложненных форм.

Данные иммунологических исследований свидетельствуют о благоприятном воздействии препарата БАД «Капилар» на показатели сывороточного IgA и секреторного sIgA в носовых ходах обследованного контингента.

Достоверное снижение содержания IgE в сыворотках крови лиц после проведения профилактического приема БАД «Капилар» (27,3%) и повышение уровня IgE в 82,1% случаев в группе плацебо свидетельствует о положительном влиянии препарата БАД «Капилар» на этот показатель сенсibilизации. Положительные результаты иммунологического обследования людей, получавших препарат БАД «Капилар», позволяют рекомендовать препарат в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таблетированный препарат «Капилар» при курсовом применении обладает вазотропным действием на микрососуды и позитивно влияет на нормализацию

микроциркуляции.

Как показали проведенные исследования микроциркуляции крови, выполненные с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и биомикроскопии сосудов, «Капилар» оказывает стимулирующее влияние на тканевый кровоток, а также стабилизирует барьерную функцию микрососудов и несколько снижает проницаемость стенки капилляров.

Активизация микроциркуляции обусловлена ослаблением нейрогенных регуляторных влияний на микрососуды и активацией метаболических процессов в тканях, о чем свидетельствует регулярное появление на ЛДФ-граммах высокоамплитудных волн в области VLF частотного диапазона.

При курсовом применении «Капилара» у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено его позитивное влияние на активизацию микроциркуляции, что выражалось в снижении индекса нарушений конъюнктивальной микроциркуляции (ИКМ), повышении уровня флаксмоций, снижении высокочастотных составляющих спектра флаксмоций, повышении резерва капиллярного кровотока (РКК). Как показывают проведенные исследования, положительный терапевтический эффект курсового применения «Капилара», обуславливающий нормализацию показателей микроциркуляции, прежде всего связано со снятием застойных явлений в веноулярном звене, снижением внутрисосудистой агрегации эритроцитов, а также уменьшением проницаемости микрососудов, особенно, на уровне капилляров. Раздражающее и сенсibiliзирующее воздействия «Капилара» на микрососуды при его курсовом применении не выявлены. Это позволяет рекомендовать таблетированный препарат «Капилар» как лечебное средство при расстройствах микроциркуляции.

У больных принимавших «Капилар» в дополнении к терапии сердечно-сосудистыми препаратами, отмечено благоприятный эффект на липидный обмен и положительное действие препарата в отношении мозгового кровообращения. Эти эффекты оказывают позитивное влияние на клиническое течение заболевания и является перспективным для вторичной профилактики артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца и могут рассматриваться как дополнение к стандартной терапии сердечно-сосудистыми препаратами.

Список литературы

1. Тюкавкина Н.А., Руленко И.А., Колесник Ю.А. Природные флавоноиды как пищевые антиоксиданты и биологически активные добавки // «Вопросы питания». - 1996. -№2.- с. 33-38.

2. Колхир В. К., Тюкавкина Н. А., Быков В. А. и др. Диквертин – новое антиоксидантное и капилляропротекторное средство // Хим.-фарм. – 1995. - № 9. - с. 61.
3. Плотников М.Б., Тюкавкина Н. А., Плотникова Т.М.. Лекарственные препараты на основе диквертина. – Томск: Изд-во Том.университета. - 2005. – 228с.
4. Балаболкин М.И., Никишова М.С., Волкова А.К., Недосугова Л.В., Белоярцева М.Ф., Зуева М.В., Цапенко И.В., Беглярова А.С., Рудько И.А.. Применение антиоксидантов из группы флавоноидов в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 //Кафедра эндокринологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, кафедра общей патологии РМАПО, МНИИГБ им.Гельмгольца. Журнал "Проблемы эндокринологии".- №3. - 2003 (том 49).
5. Козлов В., Азизов Г., Бритов А.И., Гурова О.А.. Препарат «Капилар» в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей //Российский университет дружбы народов. Журнал "ВРАЧ" -№7.- 2006.
6. Козлов В., Азизов Г., Бритов А.И., Гурова О.А.. «Капилар» в коррекции микроциркуляторных расстройств // Российский университет дружбы народов. Журнал "ВРАЧ"- - 2006.- №6.
7. Бритов А. И., Апарина Т. В. Роль Капилара в коррекции метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией //ГНИЦ профилактической медицины, Москва. Журнал "Лечащий врач". – 2006. - № 3.
8. Балаболкин М.И., Белоярцева М.Ф., Недосугова Л.В., Орлов В.С., Никишова М.С. Влияние биофлавоноидов на интенсивность свободнорадикального окисления и активность Na⁺/H⁺ обменника у больных сахарным диабетом типа 2 //Журнал Сахарный диабет. – 2003. - №3. - с. 43-51.
9. Балаболкин М. И., Недосугова Л. В., Рудько И. А., Волковой А. К., Никишова М. С. Применение антиоксидантов флавоноидного ряда в лечении диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 // Журнал «Проблемы эндокринологии». –2003. -т.49.- №3. - с. 3-6.
10. Недосугова Л. В., Волковой А. К., Рудько И. А., Бегляров Д. А., Кубатиев А. А., Балаболкин М, И. Сравнительная оценка эффективности биофлавоноидов Диквертина и Танакана в комплексной терапии сахарного диабета 2 типа // Журнал «Клиническая фармакология и терапия». -2000.- №4.- с. 65-67.
11. Недосугова Л. В.. Антиоксидантные эффекты биофлавоноида диквертина. в комплексной терапии сахарного диабета типа 2 //Московская Медицинская Академия им. И. М. Сеченова.- Журнал "ВРАЧ"- №7ю.- 2006.
12. Белякин С.А., Щегольков А. М., Шакула А.В., Ярошенко В.П., Сычѳв В.В., Дергачѳва Л.И.. Комплексная программа реабилитации больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования с применением Капилара // Материалы Международного конгресса «Здравница-2007». Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. 15-18 мая 2007 г. г.Уфа. – с.57.
13. Щегольков А. М., Белякин С.А.,Шакула А.В, Ярошенко В.П, Дергачѳва Л.И.. Оптимизация медицинской реабилитации кардиохирургических больных за сѳчет улучшения микроциркуляции с помощью дигидрокверцетина //Материалы VII Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». Москва. 15-17 мая 2007 г. – с.82-83.
14. Щегольков А.М., Белякин С.А.,Шакула А.В, Ярошенко В.П., Дергачева Л.И.. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования с применением дигидрокверцетина // Вестник восстановительной медицины. М. - № 3 (21). 2007. – с.93-96.
15. Белякин С.А., Щегольков А.М., Шакула А.В., Ярошенко В.П., Сычѳв В.В., Дергачева Л.И.. Эффективность комплексной программы реабилитации больных гипертонической болезнью с применением дигидрокверцетина // Труды международной конференции

«Профессиональное долголетие и качество жизни». - АСВОМЕД. -Россия, ЦВКС «Архангельское» 24-26 сентября 2007 г. – с.44-45.

16. Щегольков А.М., Подшибякин С.Е., Ярошенко В.П., Дергачёва Л.И., Антошина И.Н.. Применение дигидрокверцетина в реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших операции коронарного шунтирования // Достижения и перспективы санаторно-курортного лечения в Вооруженных силах Российской Федерации. Сборник научных трудов, посвящённый 85-летию военной курортологии. – Москва. -2007. – с.17-18.

17. Шакула А.В., Белякин С.А., Щегольков А.М., Климко В.В., Ярошенко В.П. Повышение эффективности медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования, за счет улучшения микроциркуляции с применением дигидрокверцетина //Вестник ассоциации заслуженных врачей Российской Федерации. – 2007. - №2. – С. 42-44.

18. Шакула А.В., Щегольков А.М., Климко В.В., Ярошенко В.П., Некрасов В.И., Дергачева Л.И. Применение дигидрокверцетина в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца // Материалы Всероссийского научного форума «РеаСпоМед 2008». – М.,2008. – С.296.