

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132333-344>

EDN: CRIEGB

Современные представления о патогенетических аспектах варикозной болезни нижних конечностей и роли биофлавоноидов в её коррекции

Г.С. Маркитан✉

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Маркитан Глеб Сергеевич, gleb-markitan@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Распространенность хронических заболеваний вен (ХЗВ) составляет 67,5% у всего населения планеты, что позволяет отнести заболевание к самой частой проблеме сердечно-сосудистой системы. В основе варикозной трансформации вен нижних конечностей немалую роль играет генетическая предрасположенность (ген *FOXC2* и ген *MSP-1*), а также лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. По данным многих исследований, диосмин является основой для многих веноактивных препаратов и обладает доказанной клинической эффективностью. Вопрос о роли гесперидина остается открытым и требует дополнительных исследований в этой области.

Поиск по библиографическим базам данных (PubMed, Web of Science, Google Scholar) проводился с 01 мая по 04 октября 2024 года за последние 5–7 лет. Были отобраны статьи, сообщающие о клинических испытаниях, обзоры, мета-анализы и личные библиографии экспертов.

Выводы. Точные этиопатогенетические механизмы варикозной болезни нижних конечностей на сегодняшний день остаются не до конца изученными, однако данная проблема заслуживает большого внимания ввиду своей распространенности. Диосмин является наиболее описанным и распространённым биофлавоноидом, однако молекула гесперидина, входящая в состав многих комбинированных лекарственных препаратов, обладает собственными клиническими эффектами, способными влиять на «вено-специфическое» воспаление.

Ключевые слова: хронические заболевания вен; хроническая венозная недостаточность; флавоноиды; диосмин; гесперидин.

Для цитирования:

Маркитан Г.С. Современные представления о патогенетических аспектах варикозной болезни нижних конечностей и роли биофлавоноидов в её коррекции // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 2. С. 333–344. doi: 10.23888/HMJ2025132333-344 EDN: CRIEGB

<https://doi.org/10.23888/HMJ2025132333-344>

EDN: CRIEGB

Modern Concepts of Pathogenetic Aspects of Low Extremity Varicose Vein Disease and Role of Bioflavonoids in its Correction

Gleb S. Markitan✉

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Gleb S. Markitan, gleb-markitan@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: The incidence of chronic venous diseases (CVeD) is 67.5% among the world population, which permits considering the disease the most common problem of the cardiovascular system. A significant role in varicose transformation of the lower extremity veins is played by genetic predisposition (the *FOXC2* gene and *MCP-1* gene), as well as leukocyte-endothelial interaction. According to many studies, diosmin is the basis for many venoactive drugs possessing proven clinical effectiveness. The role of hesperidin remains open and requires additional investigations in this area.

A search of bibliographic databases (PubMed, Web of Science, Google Scholar) was conducted from May 1, 2024 to October 4, 2024 for the past 5–7 years. The articles reporting clinical trials were selected, reviews, meta-analyses and personal bibliographies of experts.

CONCLUSIONS: The exact etiopathogenetic mechanisms of varicose veins of lower extremity remain incompletely studied today, however, this problem deserves much attention in view of its prevalence. Diosmin is the best described and most widely spread bioflavonoid, however, hesperidin molecule included as a component into many combined medical drugs, possesses its inherent clinical effects that can influence vein-specific inflammation.

Keywords: chronic venous diseases; chronic venous insufficiency; flavonoids; diosmin; hesperidin.

To cite this article:

Markitan GS. Modern Concepts of Pathogenetic Aspects of Low Extremity Varicose Vein Disease and Role of Bioflavonoids in its Correction. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(2):333–344. doi: 10.23888/HMJ2025132333-344 EDN: CRIEGB

Список сокращений

ВБНК — варикозная болезнь нижних конечностей
ВБТ — варикозная болезнь таза
ХВН — хроническая венозная недостаточность

ХЗВ — хроническое заболевание вен
VCAM-1 — молекула адгезии сосудистого эндотелия
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

Актуальность

Заболевания вен являются распространенной проблемой в современном мире и по частоте встречаемости занимают лидирующее место среди всех патологий сердечно-сосудистой системы. Несмотря на высокую распространенность, проблема венозного оттока зачастую не несёт непосредственной угрозы летального исхода, в отличие от проблем артериального русла, и чаще имеет вялотекущий и хронический характер, значительно ухудшая качество жизни. Однако наиболее частым смертельным осложнением патологий венозного кровообращения является тромбоэмболия лёгочной артерии, занимающая третье место по частоте летального исхода, уступая только инфаркту и инсульту.

К наиболее часто встречающимся и благоприятным формам нарушения венозного оттока относят хронические заболевания вен (ХЗВ).

ХЗВ — это схожие по клинике, структурные и морфо-функциональные нарушения строения венозной системы, включающие в себя варикозную болезнь нижних конечностей (ВБНК), расширение подкожных вен вследствие патологии глубоких вен (посттромботическая болезнь), тазовую венозную недостаточность, проявляющуюся синдромом тазового венозного полнокровия, варикозной болезнью таза (ВБТ) у мужчин (варикоцеле, веногенная эректильная дисфункция) и женщин (варикозное расширение параметральных, промежностных, вульварных вен), ретикулярные вены (ретикуловарикоз) и сосудистые звездочки (телеангиэктазии), а также венозные мальформации (врожденные аномалии строения венозной стенки) и функциональную венозную недостаточность (флебопатии). Современная классификация ХЗВ строится по СЕАР, в которой каждая буква отвечает за свой

раздел, где С — clinical, Е — etiologic, А — anatomic, Р — pathologic. В 2020 году была проведена вторая ревизия классификации, в ходе которой она была дополнена и приобрела настоящий вид [1].

Распространенность ХЗВ составляет 67,5% у всего населения планеты, что позволяет отнести заболевание к самой распространенной проблеме сердечно-сосудистой системы. В свою очередь, заболеваемость ВБНК составляет 8,5–8,6 случаев на 1 тысячу населения в год. Частота встречаемости клинических проявлений, по классификации СЕАР, составляет для С₀ (функциональная венозная недостаточность) — 9,6%; для С₁ (ретикуловарикоз, сосудистые звездочки) — 26,0%; С₂ (варикозные вены) — 19,0%, С₃ (хронический венозный отек) — 8,0%, С₄ (трофические нарушения кожи) — 4,0% и С₅ (зажившая венозная трофическая язва) — 1,0%, С₆ (открытая венозная трофическая язва) — 0,5% [2]. Формой проявления ХЗВ часто является хроническая венозная недостаточность (ХВН), которая представляет собой симптомокомплекс, в основе которого лежит нарушение венозного оттока, клинически проявляющееся отеком, изменениями кожи и подкожной клетчатки, а также плохо заживающими «венозными язвами», что соответствует клиническим классам С₃–С₆ по СЕАР. ХВН развивается на фоне ВБНК у 20–50% пациентов или 35 млн человек, поражая лиц трудоспособного возраста, снижая качество жизни и повышая уровень инвалидизации [1, 3].

С клинической точки зрения важно различать врожденную патологию развития сосудов, такую как синдром Клиппеля–Треноне, для которого характерно наличие эмбриональных вен по наружной и задней поверхности бедра, расширение подкожных вен, гипо- и аплазия глубоких вен, гиперплазия конечности и сосуди-

стый невус, синдром Пракса–Вебера–Рубашова (патологическое развитие артерио-венозных шунтов), гипоплазия и аплазия отдельных венозных сегментов, врожденное отсутствие клапанов и др. К первичным формам относят формы ХЗВ без ясной этиологии (ВБНК, ВБТ, флебопатия, ретикуловарикоз). Для вторичных форм характерно нарушение венозного оттока вследствие явной причины, относящейся к просвету сосуда: клапанная дисфункция или резидуальная венозная обструкция после перенесенного тромбоза, сужение просвета на фоне первичной опухоли, либо лежащей за его пределами: компрессия вены извне, декомпенсация сердечной недостаточности, ожирение, дисфункция мышечно-венозной помпы [4].

Наиболее значимыми факторами риска развития первичного ХЗВ являются: пожилой возраст, пол (женский), этническая принадлежность (европеоидная раса), семейный анамнез, рост (более высокие люди больше предрасположены к варикозному расширению вен), количество беременностей, длительная статическая нагрузка в горизонтальном и вертикальном положении, частые авиаперелеты, ношение тесной одежды, ранняя менопауза (40–44 года), заместительная гормональная терапия (эстрогены, гестагены). Для варикозной болезни большее значение имеет семейный анамнез и число беременностей, а для ХВН — избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) и малоподвижный образ жизни [3, 5–7].

Анатомо-функциональные особенности вен нижних конечностей

С анатомической точки зрения венозная система нижних конечностей отличается большой вариабельностью. Так, ствол малой подкожной вены может отсутствовать на целом участке или на всем протяжении, впадать в мышечные вены задней поверхности бедра или вовсе не иметь соустья с глубокими венами, а продолжаться веной Джакомини. Однако главными анатомическими свойствами

поверхностных вен являются их расположение в дубликатуре поверхностной фасции и наличие клапанов, которые регулируют ток крови строго к сердцу. Распределение венозных клапанов неравномерное, больше всего они локализируются на голени (20–30), меньше — на бедре (2–6). Нижняя полая вена (и подвздошные вены клапанов не имеют).

Ряд исследований показывает существование микроклапанов в венах, препятствующих обратному току крови в микроциркуляторном русле. Дегенеративно-дистрофические изменения в микроклапанах могут объяснять возникновение таких эстетических проблем, как ретикулярный варикоз и телеангиэктазии, а также могут лежать в основе (C₀).

Также в зоне СФС располагается терминальный и претерминальный клапаны. Несостоятельность именно этих клапанов в различных комбинациях обуславливает всевозможные формы варикозной трансформации большой подкожной вены. Кроме основных соустьев, системы поверхностных и глубоких вен соединяются посредством перфорантных вен, основной функцией которых является дренирование венозной крови из поверхностных вен в глубокие за счёт клапанов. Ранее считалось, что несостоятельность перфорантных вен является одной из основных причин ВБНК, однако позже было показано, что изменение перфорантных вен носит обратимый характер и является вторичным [4, 8].

Этиопатогенез варикозной болезни нижних конечностей

Точная этиология и патогенез варикозной болезни нижних конечностей на сегодняшний день остаются не до конца изученными. Существует большое количество школ и мнений о первопричинах возникновения и прогрессирования варикозного расширения подкожных вен, а также о таких патогенетических механизмах, ответственных за те или иные виды проявления данного заболевания, как клапанная недостаточность, ремоделирование веноз-

ной стенки, изменения соотношения клеточных компонентов, воспаление венозной стенки и венозная гипертензия. Однако даже разносторонние представления о патогенезе варикозной трансформации сходятся в едином мнении о многофакторности данного процесса и необходимости использования различных методов воздействия для предотвращения дальнейшего прогрессирования данного заболевания, поскольку влияние только на одно звено патогенеза не является полноценным и способствует развитию раннего рецидива [6].

В основе варикозной трансформации вен нижних конечностей особое место отводится генетической предрасположенности. Одними из ярых кандидатов на роль генов, ответственных за наследственную предрасположенность к ХЗВ, являются ген *FOXC2* и ген *MCP-1* [7].

Ген *FOXC2* локализован в хромосоме 16q24.1 и кодирует фактор транскрипции, отвечающий за метаболизм адипоцитов, а также за развитие лимфатической и кровеносной систем. Целый ряд исследований показывает, что мутации *FOXC2* связаны с патологическим развитием клапанов венозной системы нижних конечностей. При венозной гипертензии наблюдается усиленная экспрессия гена *FOXC*, что ассоциируется с делением гладкомышечных клеток и находит свое отражение в патологическом ремоделировании венозной стенки.

Ген *MCP-1* ответственен за образование моноцитарного хемотаксического белка, служащего для мобилизации лимфоцитов, базофилов и моноцитов в очаг веноспецифического воспаления и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в стенке вены.

На сегодняшний день теория лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия является базовой концепцией понимания патогенеза ХЗВ. Эндотелий поддерживает оптимальный тонус сосудов, процессы воспаления, коагуляции, ангиогенеза, пролиферации ГМК, лейкоцитарные взаимодействия путем синтеза широкого спектра вазоактивных молекул, а также выполняет эндокринную функцию. Масса

эндотелия составляет 110 г у человека среднего веса или более одного триллиона клеток (от 1 до 6×10^{13}). В целом можно сказать, что эндотелий представляет собой «фабрику» по выработке биологически активных веществ, способных при определенных условиях антагонистически влиять на локальное воспаление, фибринолиз и тромбогенность.

Одна из главенствующих ролей отводится кровотоку, который регулирует функцию эндотелия посредством напряжения сдвига (своего рода силы трения, действующей на мембраны эндотелиальных клеток). Так, в свою очередь, ламинарный тип кровотока повышает напряжение сдвига, что приводит к «позитивному» ответу эндотелия и предрасполагает к высвобождению факторов, подавляющих воспаление и снижающих реактивную продукцию свободных радикалов, в то время как низкое напряжение сдвига, турбулентный поток и застой способствуют выработке медиаторов воспаления и тромбообразованию [9, 10].

Следует отметить, что к основным биомеханизмам, отвечающим за отток венозной крови из нижних конечностей, относят проталкивающие и присасывающие силы. Первые представляют собой венозный тонус, пульсацию артерий, мышечно-венозную помпу и остаточный градиент давления. Ко вторым относят присасывающее действие грудной клетки и правого предсердия. Давление в правом предсердии составляет 4–6 мм рт. ст. в горизонтальном положении тела, давление на венозном конце микрокапиллярного русла составляет около 15 мм рт. ст., что формирует постоянный градиент. При вертикализации тела давление в венах повышается до 80–90 мм рт. ст. совместно с увеличением давления в артериолах и артериях, что сохраняет градиент и постоянную скорость движения крови. В условиях ортостаза большую роль отводят мышечно-венозной помпе стопы, голени, бедра и передней брюшной стенки, которая за счет мышечных сокращений способствует опорожнению вен и синусов и эвакуации

крови по направлению к сердцу. Другой проблемой ортостаза является высокое гидростатическое давление в системе капилляров, что превышает коллоидно-осмотическое давление плазмы. Перегрузку микроциркуляторного русла берет на себя лимфатическая система, а также спазм прекапиллярных артериол (артериовенозный рефлюкс) и открытие артериовенозных шунтов.

Несостоятельность клапанов, обструкция венозного оттока, а также дисфункция мышечной помпы, вызванная нарушением двигательной активности на фоне пареза или паралича конечности, ожирения и длительной статической нагрузки, вызывает феномен динамической венозной гипертензии. Повышенное гидростатическое венозное давление из систем поверхностных и глубоких вен находит свое отражение в системе микроциркуляции через дефинию посткапиллярных венул, вызывая венулокапиллярный застой. В свою очередь застой вызывает рефлекторный спазм прекапиллярных артериол и повреждение микроклапанов в венулах. Венозная гипертензия в системе микроциркуляции приводит к усилению экстравазации компонентов плазмы крови в интерстициальное пространство. Вторичная венозная гипертензия на уровне микроциркуляции вызывает замедление кровотока, стаз крови, формирование так называемых «фибриновых колпачков». Фибриновые муфты располагаются вокруг капилляров и артериол, нарушая диффузию газов, приводят к развитию гипоксии, повышению проницаемости сосудов и агрегации эритроцитов с последующим закупориванием капилляров вплоть до критического снижения кровотока. Следует подчеркнуть, что красные кровяные тельца претерпевают конфигурационные изменения, меняя форму и становясь более ригидными, что опять же усложняет перфузию тканей. Кульминацией данного патологического процесса является диапедез эритроцитов в интерстиций с последующей трансформацией гемоглобина в гемосидерин, высво-

бождением железа и прямой альтерацией тканей за счёт выработки свободных радикалов, оксидативного стресса, миграции лейкоцитов и поддержания воспалительной реакции [11, 12]. В связи с этим длительно существующая венозная гиперемия приводит к формированию типичных симптомов ХВН: липодематосклероз, белая атрофия кожи, пигментация, возникновение «венозных» язв.

Эксперименты, проведенные на животных, подтверждают тот факт, что гипертензия способствует инфильтрации венозной стенки с последующим расширением вены и формированием клапанной недостаточности. Так, формирование артериовенозной фистулы между бедренной артерией и веной у крыс приводило к дилатации и клапанной дисфункции через неделю от начала эксперимента, а при перевязке подвздошной вены у хомяков формирование аналогичных изменений занимало около 10 недель. Существуют данные о том, что постоянное воздействие 77 мм рт. ст. на биоптаты здоровых вен не приводит к ее дилатации, что опровергает механистическую теорию развития ВБНК, основную роль в которой отводится гипертензии. На сегодняшний день наибольшую распространенность получила теория так называемого «веноспецифического» воспаления, которое представляет собой исход молекулярно-клеточных взаимодействий, приводящих к структурной перестройке гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса венозного сосуда. В его основе лежит выработка регуляторных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и других молекул, которые способны активировать белки острой фазы, ответственные за инициацию воспалительной реакции [30]. Моноцитарный хемотаксический фактор-1, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8), молекула адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) принимают непосредственное участие в проникновении воспалительных клеток в сосудистую

стенку, увеличивая проницаемость, а также запускают процессы гипертрофии гладкомышечных клеток и дезорганизации коллагеновых волокон [13–15].

Сложно сказать, какие гемодинамические механизмы лежат в основе появления первых симптомов ХЗВ, но причинами прогрессирования по большей части являются рефлюкс, обструкция или комбинация данных факторов. Рефлюкс возможен не только в вертикальном, но и в горизонтальном положении тела, а не только за счет гравитации, как считалось ранее. По современным данным, основой рефлюкса является присасывающее действие опорожненного дистального резервуара (мышечная венозная помпа, варикозно-измененные вены). Такие пробы, как дистальная компрессия и натуживание на высоте вдоха (проба Вальсальвы), позволяют выявить рефлюкс. Иногда рефлюкс можно зарегистрировать без провокационных проб, что связано с изменением внутригрудного и внутрибрюшного давления при дыхании.

Существует две основные концепции манифестации варикозной болезни:

1) нисходящая теория, согласно которой вначале возникает несостоятельность клапанов подкожных вен в области соустья с распространением процесса «сверху вниз»;

2) восходящая теория, по которой варикозная трансформация начинается с притоков, а затем переходит на магистральные стволы.

Первичное варикозное расширение вен нижних конечностей возникает как результат совместного действия факторов риска, генетических, эпигенетических факторов, запускающих веноспецифическое воспаление, кульминацией которого является развитие эндотелиальной дисфункции, деградация клапанов и формирование рефлюкса. Вторичная варикозная болезнь чаще возникает как последствие перенесенного тромбоза глубоких вен, с последующей реканализацией тромботических масс и формированием резидуальной венозной обструкции с нарушением

венозного оттока вследствие прямого повреждения клапанного аппарата глубоких вен, появлением, а также расширением участка вены, находящегося ниже места обструкции, что приводит к функциональной недостаточности незадействованного венозного клапана. Такие структурные и функциональные изменения клапанного аппарата глубоких вен приводят к уменьшению пропускной способности профундальной венозной системы, что приводит к компенсаторному дренированию крови в поверхностные вены, проявлениям уже вторичного варикозного расширения [16, 17]. Частота развития посттромботической болезни составляет 1,3% среди населения России. Более редкими причинами вторичной трансформации могут являться синдромы сдавления (Мея–Тернера, Щелкунчика), а также синдром тазового венозного полнокровия [18]. Разные формы ВБНК имеют схожие симптомы: боль (от тупой до пульсирующей); чувство тяжести, сдавления; отечность, ночные судороги; кожный зуд; жар, жжение, покалывание. Данные симптомы не являются специфическими, но чаще встречаются у пациентов с венозной патологией. Так, по данным исследования, 33,1% лиц в популяции имеют хотя бы один из вышеперечисленных симптомов. Частота встречаемости таких симптомов у пациентов с ВБВНК может достигать 54,0% [1, 3].

Новейшие концепции фармакотерапии ВБНК

Современные представления о патогенезе, этиологии и методах лечения варикозной болезни за последнее время продвинулись далеко вперед. Профилактика и лечение хронической венозной недостаточности базируются на модификации факторов риска и образа жизни (физические упражнения, ограничение статических нагрузок, контроль веса, соблюдение режима труда и отдыха, диета, контрастный душ, пешие прогулки, занятие водными видами спорта и др.), компрессионной терапии, применении фармакотерапии, повышающей толерантность венозной си-

стемы нижних конечностей к неблагоприятным экзогенным и эндогенным факторам, местных средств симптоматического действия, склеротерапии, а также хирургических методах лечения (ЭВЛК, РЧО, ФЭ, МФЭ, ASVAL, CHIVA) [19, 20].

На сегодняшний день, к сожалению, нет консервативных методов, полностью останавливающих и подвергающих регрессу варикозно-измененные вены. Фармакотерапия ВБНК базируется на применении системных или местных всевозможных лекарственных препаратов, основной целью которых является устранение «веноспецифических» симптомов и благотворное влияние на венозный отток и микроциркуляцию [21, 22]. Так, наибольшее распространение получили флавоноиды (диосмин, рутозиды, гесперидин, МОФФ), поскольку обладают доказанной клинической эффективностью [23]. В природе флавоноиды контролируют репаративные процессы, отвечают за защитную способность растений противостоять вирусам, бактериям, грибкам и росту опухолей, а также защищают от травм и стресса (ультрафиолетовое излучение, экстремальные температуры, тяжелые металлы и засуха) [24]. Из-за большого разнообразия биологических эффектов диосмин и гесперидин и ряд других флавоноидов также называют биофлавоноидами, поскольку они обладают нейропротективными, антиоксидантными, противомикробными, противоаллергическими, антидепрессивными, противораковыми и иммуномодулирующими свойствами [25].

Наиболее изученным и распространенным биофлавоноидом является диосмин (диосметин 7-О-рутинозид). Диосмин по химической структуре представляет собой полифенольное соединение флавоновой структуры, полученное из гесперицина и впервые описанное в 1925 году. В литературе описаны его противовоспалительные, антитромботические и в особенности антиэкссудативные свойства. Marcin Feldo и соавт. (2019 г.) продемонстрировали снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , VEGF-A и

VEGF-C, FGF2 и IL-6) после трехмесячного приема диосмина в дозировке 1200 мг, а также регресс отека и болевого синдрома. Влияние на динамику противовоспалительных цитокинов и веноспецифической симптоматики показано в двух исследованиях [26, 27]. Диосмин является основой в лекарственных препаратах, но также зачастую в комплекс идут и другие флавоноиды: линарин, изорофоллин, гесперидин. Из группы, состоящей примерно из 60 биофлавоноидов, эффект от лечения хронических заболеваний вен лучше всего задокументирован у диосмина в сочетании с фракцией гесперицина [28, 29].

Гесперидин, агликоновая форма которого называется гесперетин, был синтезирован химиком М. Либертенем в 1828 году из цитрусовой кожуры [30]. На сегодняшний день существуют данные о наличии собственных эффектов молекулы гесперетина. Сам гесперидин, а также его производные соединения содержатся во внешнем и среднем слое кожуры цитрусовых, таких как апельсин, лайм, мандарин, лимон. В природе известно более 8 000 флавоноидных соединений в составе растений, при этом ни одно из них не синтезируется в организме человека [31]. Молекула гесперицина после приема внутрь плохо всасывается в тонком кишечнике, однако кишечная микробиота в толстом кишечнике способна преобразовать его в гесперетин путем отщепления рутинозной части, что приводит к возникновению хорошо всасываемой молекулы. Гесперетин появляется в плазме крови через 3 часа после приема внутрь в виде глюкаронидов (87%) и сульфaglукооридов (13%), достигая максимума между 5–7 часами [32]. Биодоступность гесперицина низкая из-за его пониженной растворимости в воде, всасывания и модификации микроорганизмами в желудочно-кишечном тракте и быстрого выведения. Исследования показывают, как молекула гесперицина уменьшает экспрессию ряда цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , а также вазоадгезивных молекул: Р-селектина, интерцеллюлярных молекул адгезии 1-го и

2-го типов (ICAM-1, ICAM-2), молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и тромбоцитоэндотелиальных молекул адгезии 1-го типа (PECAM-1) [32, 33]. Следует заметить, что вазоадгезивные молекулы находятся в непрерывной взаимосвязи с отрицательно заряженными глюкозаминогликанами эндотелиальной выстилки, что в совокупности с последними носит название сосудистого гликокаликса («сладкая шелуха» Н. Bennett, 1963). Гликокаликс необходим для поддержания антитромботического эффекта, регуляции пролиферации клеток с целью обеспечения регенеративного потенциала, а также для выполнения защитных функций (например, защита от инфекции или метастазирования опухолей). Изменения в составе гликокаликса лежат в основе эндотелиальной дисфункции. В связи с этим применение лекарственных препаратов, способных восстанавливать клеточную оболочку, может привести к коррекции функции эндотелия.

Ряд авторов показывают, как молекула гесперидина подавляет экспрессию макрофагальной (индуцибельной) NO-синтазы в месте воспалительной реакции и ингибирует провоспалительную циклооксигеназу типа 2. Угнетение фермента циклооксигеназы типа 2, участвующего в синтезе вазодилатирующих провоспалительных простагландинов, ответственных за генерацию болевых импульсов, имеет большое значение с целью повышения уровня качества жизни пациентов с варикозной болезнью и болевым синдромом. Есть данные о том, что гесперидин вызывает немедленную вазодилатацию при введении его в русло коронарного кровообращения.

Роль гесперидина в подавлении выработки медиаторов воспаления доказана в ходе клинических наблюдений при исследовании двух популяций, первая из которых — относительно здоровые добровольцы, а вторая — пациенты с заведомо повышенным уровнем провоспалительных молекул на фоне наличия сахарного диабета, метаболического синдрома

и атеротромботических осложнений. По результатам исследований, значительные изменения в содержании воспалительных цитокинов наблюдались во второй группе, где они коррелировали с уровнем гесперидина в плазме крови, что доказывает собственный эффект гесперидина по подавлению воспалительной реакции, а также торможение гемостаза и фибринолиза. Диосмин и гесперидин при совместном приеме обеспечивают синергический эффект, превосходящий действие каждого из них по отдельности или любого другого биофлавоноида [26, 34]. В связи с этим применение препарата с фиксированной дозировкой биофлавоноидов у пациентов с ХЗВ и сопутствующей патологией является приоритетным. В многоцентровом проспективном исследовании, проводя исследования на пациентах с ХЗВ с C₀–C₆ (по СЕАР), выявили статистически значимое снижение клинической симптоматики ВБВНК в жаркое летнее время при применении препарата Ангиорус (содержащий микронизированные субстанции диосмина 900 мг и гесперидина 100 мг) как альтернативы компрессионной терапии. В другом сравнительном нерандомизированном исследовании приняли участие 42 человека с первичным варикозным расширением вен нижних конечностей C₃–C₄ (по СЕАР), которым было показано оперативное лечение с предварительным курсом консервативной терапии препаратом МОФФ (Детралекс) в дозировке 1000 мг/сут в течение 1 месяца и оценкой венозного рефлюкса методом фотоплетизмографии до и после месяца терапии веноактивным препаратом. Контрольную группу составили 23 пациента, которым по ряду причин хирургическое вмешательство не проводилось. По итогам исследования было обнаружено статистически значимое увеличение времени венозного кровенаполнения в конечности при использовании МОФФ в обеих группах. В частности, введение лекарственной поддержки до операции более значимо уменьшало рефлюкс, определяемый методом плетизмографии [35].

Исследование, в котором использовался препарат Венарус в течении 2 месяцев у группы пациентов с ВБВНК, показало снижение концентрации моноцитарного хемотаксического протеина-1 в плазме крови [34].

В литературе есть данные о том, что некоторые флавоноиды обладают сильным антибактериальным эффектом в отношении *H. pylori*, что в определенной мере сопоставимо с действием антибиотиков первого ряда, такими как метронидазол [36]. Также часть молекул проявляла синергический эффект в сочетании с обычными антибиотиками, тем самым усиливая бактериоцидный эффект, в частности к резистентным штаммам. Добавки с гесперидином могут быть полезны в качестве профилактического средства против SARS-CoV-2, блокируя несколько механизмов репликации вирусов [37].

Было показано, что *in vitro* диосмин статистически достоверно повышает тонус венозной стенки за счет усиления чувствительности молекулы норадрена-

лина к ГМК, что повышает её тонус и резистентность к дилатации. Методом плевтизмографии статистически достоверно было показано, что дозозависимый эффект комбинации диосмина и гесперидина влияет на такие показатели функционирования венозной стенки, как время венозного опорожнения, венозная емкость и венозная растяжимость.

Выводы

1. Точные этиопатогенетические механизмы варикозной болезни нижних конечностей на сегодняшний день остаются не до конца изученными, однако данная проблема заслуживает большого внимания ввиду своей распространенности.

2. Диосмин является наиболее изученным и распространённым биофлавоноидом, однако молекула гесперидина, входящая в состав многих комбинированных лекарственных препаратов, обладает собственными клиническими эффектами, способными влиять на «веноспецифическое» воспаление.

Список источников | References

1. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(3):342–352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA, Pshennikov AS. Pathogenesis of varicose veins: role of matrix metalloproteinases and magnesium ions. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2017;12(1):88–91.
3. Salim S, Machin M, Patterson BO, et al. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg*. 2021;274(6):971–976. doi: 10.1097/sla.0000000000004631
4. Porembskaya OYa, Mozgunov SI, Chesnokov MSh, et al. Perforating veins incompetence. Clinical aspects and evaluation mode. *Surgeon*. 2021;(1–2):45–52. doi: 10.33920/med-15-2101-05
5. Gaibov AD, Ne'matzoda O, Burieva SM, Kalmykov EL. Experience of application of mechanochemical scleroobliteration in treatment for recurrence of lower extremity varicose vein disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):57–66. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028157-66
6. Whing J, Nandhra S, Nesbitt C, Stansby G. Interventions for great saphenous vein incompetence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD005624. doi: 10.1002/14651858.cd005624.pub4
7. Zolotukhin IA, Porembskaya OYa, Smetanina MA, et al. Varicose veins: on the verge of discovering the cause? *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):36–45. doi: 10.15690/vramn1213
8. Shanayev IN, Korbut VS, Khashumov RM. Atypical Forms of Lower Limb Varicose Vein Disease: Features of Diagnosis and Surgical Treatment. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(4):551–562. doi: 10.17816/PAVLOVJ107079
9. Shabrov AV, Galenko AS, Uspensky YuP, Loseva K.A. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):202–209. doi: 10.20538/1682-0363-2021-2-202-209
10. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;19(3):243–249. doi: 10.2174/1570161118666200421142542
11. Costa D, Andreucci M, Ielapi N, et al. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1928. doi: 10.3390/ijms24031928
12. Bilancini S, Lucchi M, Ciacciarelli M. Stasis microangiopathy: from pathogenesis to treatment.

- Vessel Plus*. 2021;5:39. doi: 10.20517/2574-1209.2021.14
13. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J Clin Med*. 2021;10(15):3239. doi: 10.3390/jcm10153239
14. Golovina VI, Seliverstov EI, Efremova OI, et al. Cytokines in Pathogenesis of Varicose Veins. *Journal of Venous Disorders*. 2021;15(2):117-126. doi: 10.17116/flebo202115021117
15. Klimakova YuR, Pshennikov AS, Povarov VO, Kamayev AA. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Lower Limb Vein Disease (Literature Review). *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):241–256. doi: 10.23888/HMJ2023112241-256
16. Lobastov KV, Schastlivtsev IV, Bargandzhiya AB. Risk of post-thrombotic syndrome following direct oral anticoagulant intake: a systematic review and meta-analysis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022;(2):89–99. doi: 10.17116/hirurgia202202189
17. Pikhanova ZhM, Markin SM, Dzhenina OV, et al. Superficial Vein Surgery for Postthrombotic Syndrome of Lower Limbs. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(2):110–122. doi: 10.17116/flebo202317021110
18. Goel RR, Hardy SC, Brown T. Surgery for deep venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9)CD001097. doi: 10.1002/14651858.cd001097.pub4
19. Senin AA. Sovremennye metody lecheniya bol'nykh s pervichnym varikozom. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2021;11(3):43. Available at: <https://medconfer.com/files/archive/2021/Bulletin-of-MIC-2021-03.pdf>. Accessed 20.11.2024. (In Russ.)
20. Ilyukhin EA, Kurginyan KhM, Kovalenko KE, et al. The Effect of 18–21 mmHg Compression Knee Socks on Venous Symptoms in Patients with Chronic Venous Diseases: a Randomized Controlled Trial (GOLIATH). *Journal of Venous Disorders*. 2024;18(1):32–36. doi: 10.17116/flebo20241801132
21. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA, Mzhavanadze ND. Duration of treatment with phlebotonics in patients with chronic venous disease. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(3):60–66. doi: 10.33529/ANGIO2020301
22. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA. Effectiveness of Local Treatment in Patients with Chronic Venous Disease. *Journal of Venous Disorders*. 2021;15(4):290–296. doi: 10.17116/flebo202115041290
23. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND. Course duration for venoactive-drug treatment in chronic venous disease. *Phlebolympolog*. 2021;28(1):26–33.
24. Berillo D, Kozhahmetova M, Lebedeva L. Overview of the Biological Activity of Anthraquinones and Flavonoids of the Plant Rumex Species. *Molecules*. 2022;27(4):1204. doi: 10.3390/molecules27041204
25. Xiong H, Wang J, Ran Q, et al. Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity. *Drug Des Devel Ther*. 2019;(13):3855–3866. doi: 10.2147/dddt.s227499
26. Feldo M, Wójciak-Kosior M, Sowa I, et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. *Molecules*. 2019;24(18):3316. doi: 10.3390/molecules24183316
27. Serra R, Ielapi N, Bitonti A, et al. Efficacy of a Low-Dose Diosmin Therapy on Improving Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(3):999. doi: 10.3390/nu13030999
28. Karetová D, Suchopár J, Bultas J. [Diosmin/hesperidin: a cooperating tandem, or is diosmin crucial and hesperidin an inactive ingredient only?] *Vnitr Lek*. 2020;66(2):97–103. (In Czech.)
29. Golovina VI, Panfilov VA, Zolotukhin IA. Hesperidin: Potential but Underestimated Opportunities. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(4):352–360. doi: 10.17116/flebo202317041352
30. Evans JA, Mendonca P, Soliman KFA. Neuroprotective Effects and Therapeutic Potential of the Citrus Flavonoid Hesperetin in Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*. 2022;14(11):2228. doi: 10.3390/nu14112228
31. Eun C-H, Kim I-J. The Citrus Mutant Jedae-unshiu Induced by Gamma Irradiation Exhibits a Unique Fruit Shape and Increased Flavonoid Content. *Plants (Basel)*. 2022;11(10):1337. doi: 10.3390/plants11101337
32. Pyrzynska K. Hesperidin: A Review on Extraction Methods, Stability and Biological Activities. *Nutrients*. 2022;14(12):2387. doi: 10.3390/nu14122387
33. Ávila-Gálvez MÁ, Giménez-Bastida JA, González-Sarrias A, Espín JC. New Insights into the Metabolism of the Flavanones Eriocitrin and Hesperidin: A Comparative Human Pharmacokinetic Study. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):435. doi: 10.3390/antiox10030435
34. Golovina VI, Zolotukhin IA. The Use of Diosmin Drugs in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency. *Lechebnoe Delo*. 2023;(2):67–73. (In Russ.) doi: 10.24412/2071-5315-2023-12881
35. Khorev NG, Kuznetsova DV. Pharmacological Correction of Venous Reflux before Surgical Treatment of Varicose Veins. *Journal of Venous Disorders*. 2023;17(2):66–71. doi: 10.17116/flebo20231702166
36. González A, Casado J, Lanás Á. Fighting the Antibiotic Crisis: Flavonoids as Promising Antibacterial Drugs Against *Helicobacter pylori* Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:709749. doi: 10.3389/fcimb.2021.709749
37. Cheng F-J, Huynh T-K, Yang C-S, et al. Hesperidin Is a Potential Inhibitor against SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2021;13(8):2800. doi: 10.3390/nu13082800

Дополнительная информация

Этическая экспертиза. Не применимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии отношений, деятельности и интересов, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании статьи автор не использовал ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Генеративный искусственный интеллект. При создании статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использованы.

Рецензирование. В рецензировании участвовали два рецензента и член редакционной коллегии издания.

Об авторе:

✉ **Маркитан Глеб Сергеевич**, клинический ординатор;
eLibrary SPIN: 4790-7284;
ORCID: 0009-0005-0757-2655;
e-mail: gleb-markitan@mail.ru

Вклад автора:

Автор одобрил рукопись (версию для публикации), согласился нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ethics approval. Not applicable.

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The author has no relationships, activities or interests related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The author did not use previously published information (text, illustrations, data) when creating this work.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Peer-review. Two reviewers and a member of the editorial board participated in the review.

Author Info:

✉ **Gleb S. Markitan**, Clinical Resident;
eLibrary SPIN: 4790-7284;
ORCID: 0009-0005-0757-2655;
e-mail: gleb-markitan@mail.ru

Author contribution:

Author approved the manuscript (the publication version), and also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper consideration and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of it.