

Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен

А.В. ВОРОНКОВ, О.Ю. ГАМЗЕЛЕВА

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации»: 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

Информация об авторах

Воронков Андрей Владиславович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования

«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a.v.voronkov@pmedpharm.ru
Гамзелева Олеся Юрьевна – преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-

фармацевтического института – филиала государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассмотрены механизмы развития эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях вен (ХЗВ), многофакторность данного процесса. Показана важная роль системы оксида азота как универсального модулятора различных биохимических реакций и реализации многих важных физиологических функций. Обсуждена необходимость ранней фармакотерапии флебопротекторами с эндотелиопротективной активностью с целью замедления прогрессирования ХЗВ. Рассмотрено воздействие флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов на различные звенья патогенеза эндотелиальной дисфункции. На примере микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) показана возможность влияния флавоноидных соединений на дисфункцию эндотелия при ХЗВ, подробно рассмотрены механизмы действия. Также обсуждаются фармакологические эффекты отдельных компонентов МОФФ и их синергизм в фокусе влияния на дисфункцию эндотелия. Рассматриваются особенности микронизированной формы, влияющие на биодоступность и в конечном итоге определяющие фармакологическую эффективность препарата.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелий, хронические заболевания вен, флебопротектор, флавоноиды, МОФФ, Детралекс

Для цитирования: Воронков А.В., Гамзелева О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1-2:27-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Review of modern phlebotropic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins

ANDREY V. VORONKOV, OLESYA YU. GAMZELEVA

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the state budgetary educational institution of higher professional education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 357532, Russia, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinina Avenue, 11

Author information

Voronkov Andrey Vladislavovich – Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology with the course of clinical pharmacology at the Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the state budgetary educational institution of higher profes-

sional education «Vologograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: a.v.voronkov@pmedpharm.ru

Gamzeleva Olesya Yurievna – lecturer at the Department of Pharmacology with the course of clinical pharmacology at the

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the state budgetary educational institution of higher professional education «Vologograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

This review examines the development of endothelial dysfunction in chronic venous diseases (CVD), the multifactority of this process. The important role of the nitric oxide system as a universal modulator of various biochemical reactions and realization of many important physiological functions is shown. The need for early pharmacotherapy of phleboprotectors with endothelioprotective activity is discussed in order to slow the progression of CVD. Effects of flavonoids as perspective endothelioprotectors on various links in the pathogenesis of endothelial dysfunction are considered. On the example of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF), the effect of flavonoid compounds on endothelial dysfunction in CVD is demonstrated, and the mechanisms of action have been examined in detail. In addition, the pharmacological effects of individual components of the MPFF and their synergism in the focus on the effect on endothelial dysfunction are also discussed. Features of the micronized form that affect bioavailability and, ultimately, determine the pharmacological effectiveness of the drug are considered.

Keywords: nitric oxide, endothelium, chronic venous diseases, phleboprotector, flavonoids, MPFF, Detralex.

For citing: Voronkov A.V., Gamzeleva O.Yu. Review of modern phlebotropic preparations based on flavonoids as perspective endothelioprotectors in the treatment of chronic diseases of the veins. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1-2:27-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Патологии вен занимают одно из ведущих мест среди всех заболеваний в мире [1, 2]. Патогенез заболеваний вен достаточно подробно изучен, в последнее время в качестве одного из основных звеньев данного процесса рассматривают дисфункцию эндотелия с нарушением функционирования сложной мозаичной системы NOS-NO [3]. Поэтому актуальным являются поиск и применение флебопротекторов с доказанной эндотелиопротективной активностью.

На данный момент разнообразные стратегии лечения венозных патологий включают в себя компрессионную терапию (компрессионный трикотаж, эластичное бинтование, пневматическую компрессию и т. д.), хирургическое вмешательство, флебосклерозирующие методы и фармакотерапию флеботропными препаратами [1, 4]. При этом использование лекарственных препаратов является не только неотъемлемой частью современных схем лечения, но и средством повышения толерантности венозной системы нижних конечностей к неблагоприятным факторам [5]. Среди наиболее популярных веноактивных средств необходимо отметить синтетические и полусинтетические препараты (кальция добезилат, диосмин), растительные экстракты и лекарственные средства на основе сапонинов (экстракт семян конского каштана, эсцин) и флавоноидов

(диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ), рутин, гидроксипроутозиды) [6]. Флавоноидные соединения зарекомендовали себя как мощные антиоксиданты с комплексной фармакологической активностью, которая включает капилляроукрепляющее, противовоспалительное, антиаллергическое, спазмолитическое, анаболическое, антитромбическое, вентонизирующее, гипохолестеринемическое, антиатеросклеротическое, кардиостимулирующее, противоопухолевое, противовирусное, гепатозащитное и эндотелиопротекторное действие [7, 8]. При этом эндотелиопротекторное действие проявляется не только в прямом влиянии на эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов и продукцию оксида азота, но и в улучшении антитромбогенной, адгезивной функции эндотелия, снижении проницаемости сосудистой стенки [8, 9].

Известно, что в норме физиологическая целостность сосудов организма поддерживается различными механизмами, среди которых, согласно последним данным, особое место занимает универсальный модулятор различных биохимических реакций – оксид азота [3, 7]. Существенно, что оксид азота участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких как нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов,

РИСУНОК. Патогенез первичных форм хронических заболеваний вен [13]
FIGURE. Pathogenesis of primary forms of chronic vein diseases [13]



регуляция тонуса и проницаемости сосудов, а также реакций иммунной системы [7, 10]. Защитное действие медиатора в первую очередь проявляется в его антиоксидантной активности, ингибировании адгезии лейкоцитов и защите от токсического воздействия фактора некроза опухолей (TNF- α). Низкие концентрации NO демонстрируют противовоспалительные эффекты, в частности ингибируют экспрессию молекул адгезии, цитокинов, хемокинов, миграции лейкоцитов [3]. Одним из важных для медицины свойств NO является его способность инициировать в клетках и тканях синтез цитопротекторных белков теплового шока семейства HSP-70, или стресс-белков, усиливающих восстановление тканей и структур при стрессовых повреждениях и апоптозе [10] (рис.).

Таким образом, лекарственные препараты, нормализующие функцию эндотелия сосудов, играют важную роль в корректировании патогенеза заболеваний вен, что подтверждается целым рядом исследований *in vitro* и *in vivo*. В частности, была доказана возможность ингибирования лейкоцитарно-эндотелиальной

адгезии и других компонентов веноспецифического воспаления с помощью таких лекарственных препаратов, как гепарин, ацетилсалициловая кислота, флавоноиды и др. При этом авторы отмечают, что раннее начало фармакотерапии (до запуска процесса патоморфологической перестройки стенки вены и ее клапанов) позволяет снизить число пациентов с тяжелыми формами хронических заболеваний вен (ХЗВ) [11]. Результаты многочисленных клинических испытаний свидетельствуют также о том, что все флеботропные препараты обладают хорошим терапевтическим эффектом в отношении субъективных симптомов на ранних стадиях заболеваний вен, но по мере прогрессирования болезни количество эффективных флеботропных препаратов уменьшается [12]. Так, всего лишь три препарата из имеющихся на фармацевтическом рынке (МОФФ, рутин и гидроксипрохлориды (ГЭР), экстракт игольчатой) рекомендованы для лечения хронического венозного отека [12].

Различные авторы отмечают, что флавоноидные соединения целесообразно назначать в виде монотерапии

или фиксированных комбинаций, поскольку одновременный прием нескольких лекарственных препаратов, относящихся к родственным химическим классам, не только не усиливает терапевтический эффект, но и увеличивает вероятность развития нежелательных побочных реакций [13].

За достаточно долгое время изучения поднятой в данной статье проблемы накопилось огромное число публикаций, посвященных эффективности тех или иных флебопротекторов [4, 14, 15]. Но на сегодняшний день единственным препаратом с экспериментально доказанной эффективностью, подавляющим лейкоцитарно-эндотелиальную реакцию, защищающим венозные клапаны, а также нормализующим уровень простагландина (ПГ) E₂, является МОФФ (микронизированная очищенная флавоноидная фракция) [13, 16]. При этом необходимо отметить, что наибольшее количество исследований посвящено именно эффективности МОФФ, представленной под торговым названием Детралекс. Именно у данного флебопротектора по сравнению с другими ярко выражена способность ингибировать адгезию лейкоцитов к эндотелию и их миграцию через венозную стенку в паравазальные ткани [13, 17].

Известно, что МОФФ сочетает в себе все эффекты, необходимые для терапии ХЗВ: повышает сократительную способность венозных сосудов и коэффициент их эластичности, уменьшает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла [13, 18]. Кроме того, сочетание МОФФ и гесперицина улучшает лимфатический дренаж [19]. В Российских клинических рекомендациях указано, что венопротекторы, в т. ч. МОФФ, повышают тонус периферических вен и лимфатических сосудов за счет влияния на норадреналинзависимый механизм, а также благодаря препарат-специфическим эффектам. МОФФ не изменяет электрогенные свойства мембраны гладкомышечных клеток венозной стенки и реализует свое контрактильное воздействие за счет миграции ионов кальция из внутриклеточного депо, что доказано в исследованиях на денервированном препарате [20]. Большое практическое значение имеют результаты исследований, подтверждающих выраженное положительное влияние МОФФ на состояние сосудистого эндотелия. Так, было установлено, что применение препарата МОФФ вызывает увеличение синтеза эндотелиального NO и снижение активности процессов свободно-радикального перекисного окисления (снижение уровня малонового диальдегида и супероксиддисмутазы) уже за 1 мес. использования [21]. Также сообщается, что прием МОФФ в суточной дозе 1000 мг позволяет

снизить активность провоспалительных цитокинов и ряда эндотелиальных факторов (VEGF, TNF, IL-1, гистамина и hs CRP), которые могут влиять на частоту типичных нежелательных побочных реакций флебосклерозирующего лечения варикозной болезни [5]. Назначение МОФФ ведет к приросту показателя функции эндотелия, коррекции функции эндотелия, уменьшению симптомов венозной недостаточности [21].

Полученные с помощью компьютерной программы прогнозирования спектра активности веществ (PASS) данные о потенциальной биологической плеiotропной активности диосмина и гесперицина (как основных компонентов МОФФ) подтверждают известные и выявленные в предыдущих исследованиях антиоксидантный, антигеморрагический, противовоспалительный эффекты, а также с высокой вероятностью предсказывают антигиперхолестеролимиический эффект диосмина и гиполипидемический эффект гесперицина [22]. Кроме того, имеются данные о достоверном снижении уровня IL-6 в сыворотке крови при фармакотерапии хронической венозной недостаточности в течение 30 сут препаратом диосмин + гесперидин по сравнению с уровнем до начала терапии [22].

Повышенное внимание к Детралексу и его доказанную высокую эффективность можно связать с его составом. Детралекс® представляет собой МОФФ, в которую входят 5 флавоноидов: диосмин (90 %), диосметин, линарин, изорхоифолин и гесперидин. Такая сложная формула МОФФ связана как с оригинальным растительным источником получения гесперицина – представителем померанцевых *Rutaceae aurantiae*, так и с технологией его конвертации в диосмин при помощи высоковольтного электрического разряда [11].

Как известно, направленность фармакологических эффектов биофлавоноидов определяется химическими различиями в их структуре. Так, диосмин, получаемый из растений рода *Rutaceae*, как известно, в первую очередь обладает доказанным капилляропротекторным, вентотонизирующим, лимфостимулирующим и противоотечным действием [23]. Линарин является флавоновым гликозидом, обладающим обезболивающей, противовоспалительной активностью. Изорхоифолин – это флавоноид, снижающий проницаемость сосудов, улучшающий микроциркуляцию и проявляющий противовоспалительную и слабую антирадикальную активность [24]. Гесперидин, в свою очередь, классифицируется как цитрусовый флавоноид, который укрепляет капиллярную сеть и обладает доказанными антиоксидантными, противовоспалительными и высокими эндотелиопротекторными свойствами. Противовоспалительная активность этого вещества

обусловлена ингибированием оксигеназного пути, метаболизма арахидоновой кислоты, синтеза простагландина E2 [25]. Данные литературы свидетельствуют, что гесперидин уменьшает агрегацию тромбоцитов и способен предотвращать микрососудистые нарушения путем ингибирования фермента гиалуронидазы, которая регулирует проницаемость капиллярных стенок [26].

В литературе имеются данные, что антиоксидантный эффект флавоноидов реализуется по комбинированному механизму и наиболее эффективны комбинации или смеси флавоноидов (в первую очередь природные), что обусловлено синергизмом их действия [9, 27]. Так, более слабый антиоксидант гесперидин способствует восстановлению расходуемых на обезвреживание радикалов $\times\text{OH}$ и O_2^- – более активных молекул диосмина, выступая в качестве синергиста последнего в реакциях обрыва цепей свободнорадикального процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9]. Кроме того, изофлавоноидные агликоны, в отличие от гликозидов, способны абсорбироваться из желудка, поэтому можно предположить, что благодаря наличию в составе диосметина при приеме комбинации перечисленных выше флавоноидов эффект будет наступать быстрее.

С физико-химическими свойствами флавоноидов связаны достаточно низкая биодоступность их

нативных форм (около 30%) и невозможность их применения в инъекционных формах [12]. Следствием плохой биодоступности является медленно развивающийся фармакологический эффект, которой находится в прямой зависимости от длительности приема и суточной дозы.

В связи с обозначенной проблемой повышения биодоступности различных флавоноидов в последние годы прибегают к различным технологическим приемам. С этой целью широко используются физические, химические и физико-химические методы повышения растворимости лекарственных веществ [28]. Наиболее эффективным из них является ультразвуковая микронизация, благодаря которой происходит увеличение поверхности соприкосновения частиц с водой, за счет чего абсорбция Детралекса в желудочно-кишечном тракте достигает 60–65%, поскольку размер частиц с 36,5 мкм (нативный диосмин) уменьшается до 1,75 мкм [12, 17]. Благодаря этому препарат также быстро всасывается, что существенно повышает его клиническую эффективность и быстроту наступления эффекта, что подтверждается различными исследованиями, в частности проведенным в 2011 г. мета-анализом. Так, было установлено, что Детралекс® в дозе 1000 мг уменьшает венозный отек в большей степени, чем гидроксипроксиэтилрутозиды, экстракт иглицы

ТАБЛИЦА. Возможные нежелательные побочные реакции при использовании различных флеботропных препаратов [13]

TABLE. Possible undesirable side effects of various phlebotropic drugs [13]

Препарат	Кожные реакции	Диспепсические реакции	Другие нежелательные побочные эффекты
Оксерутин	++ (особенно в сочетании с формами для местного применения)	++	
Рутозиды		++	Головная боль, усталость
Эсцин (экстракт конского каштана)		+	Головокружения, головная боль, крапивница
МОФФ*	+	+	Редкие вегетативные реакции в виде слабости и головокружения
Экстракт косточек и красных листьев винограда	+	++	Головокружение, головная боль, крапивница, тахикардия
Диосмин	+	+	Редкие вегетативные реакции в виде слабости и головокружения, головная боль редко
Экстракт иглицы		+	
Экстракт гинкго двудольного + троксерутин + гептаминол	+	+	
Кальция добезилат		+	Агранулоцитоз

* МОФФ безопасна при длительном (до 12 мес.) приеме, при этом частота нежелательных побочных реакций не нарастает.

и диосмин [29]. Кроме того, имеется информация, что на сегодняшний день ультразвуковая микронизация является единственной технологией, повышающей биодоступность диосмина, в то время как другие приемы (например, гранулирование) не оказывают влияния на фармакологические свойства и клиническую эффективность препарата [11]. Преимущество терапевтических эффектов микронизированных форм в отношении хронического венозного отека, синдрома усталых ног и мышечных судорог подтверждено также в 110 публикациях результатов различных исследований, проведенных за период с 2005 по 2015 г. [30]. Усиление терапевтического эффекта твердых дисперсий было также описано и для других флавоноидов, в частности кверцетина и дигидрокверцетина: повышение растворимости путем измельчения приводило к усилению антиоксидантной активности, а также капилляропротективного действия [31].

Общепринятая во флебологической практике терапевтическая суточная доза Детралекса составляет

1000 мг, при этом при этом назначается по 1 таблетке или саше в день. Вместе с тем из всех известных флеботоников лишь Детралекс рекомендован для длительного (более 6 мес.) непрерывного использования, что позволяет назвать его эталонным флеботропным препаратом, поскольку соотношение риск/польза в этом случае является наиболее оптимальным. Во многом это связано с хорошей переносимостью препарата на всех этапах терапии (*табл.*) [8, 11, 12].

Таким образом, очевидна необходимость коррекции эндотелиальной дисфункции при ХЗВ с помощью эффективной фармакотерапии. Среди огромного арсенала лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХЗВ, препарат первого выбора с доказанными клиническими эффектами является МОФФ (Детралекс®). Препарат благодаря плеiotропности эффектов и увеличенной биодоступности за счет микронизации активных молекул выступает в качестве универсального средства фармакотерапии у больных со всеми формами и стадиями ХЗВ.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кириенко А.И., Золотухин И.А., Гаврилов С.Г. Флебология сегодня. *Анналы хирургии*. 2016;21(1–2):19–25. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25>. [Kiryenko A.I., Zolotukhin I.A., Gavrilov S.G. Phlebology today. *Annals of Surgery [Annaly hirurgii]*. 2016;21(1–2):19–25. <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-19-25>.] (In Russ.)
2. Кириенко А.И., Золотухин И.А., Юмин С.М., Селиверстов Е.И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного обсервационного исследования СПЕКТР. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(3):64–67. [Kiryenko A.I., Zolotukhin I.A., Yumin S.M., Seliverstov E.I. Varicose disease of lower limbs in women and men: data of the prospective observational study of SPECTR. *Angiology and vascular surgery [Angiologiya i sosudistaya hirurgiya]*. 2012;18(3):64–67.] (In Russ.)
3. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункции эндотелия у больных варикозной болезнью нижних конечностей и возможные ее коррекции. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010;16(4):57–60. [Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Gudimovich V.G. Endothelial dysfunction in patients with varicose disease of lower limbs and its possible corrections. *Angiology and vascular surgery [Angiologiya i sosudistaya hirurgiya]*. 2010;16(4):57–60.] (In Russ.)
4. Nicolaides A.N., Allegra C., Bergan J. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *International Angiology*. 2008;27(1):1–59. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>.
5. Богачев В.Ю., Кузнецов А.Н., Голованова О.В. О целесообразности периоперационной флебопротекции при эндоваскулярном лечении варикозной болезни вен нижних конечностей. Первые результаты исследования DECISION. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012;18(2):90–95. [Bogachev V.Yu., Kuznetsov A.N., Golovanova O.V. About expediency of perioperative phleboprotection in endovascular treatment of varicose veins disease of lower limbs. The first results of the DECISION study. *Angiology and vascular surgery [Angiologiya i sosudistaya hirurgiya]*. 2012;18(2):90–95.] (In Russ.)
6. Rotelli A.E. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*. 2003;48(6):601–606. [https://doi.org/10.1016/S1043-6618\(03\)00225-1](https://doi.org/10.1016/S1043-6618(03)00225-1).
7. Freedman J.E. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation*. 2001;103(23):2792–2798.
8. Silambarasan T. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2012;15(679,1-3):81–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.12.040>.
9. Сергеева Е.О., Доркина Е.Г., Духанина И.В. Изучение защитного действия диосмина, гесперидина и Детралекса при токсическом поражении печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;2:51–54. [Sergeeva E.O., Dorkina E.G., Dukhanina I.V. Study of the protective effect of diosmin, hesperidin and Detralex in toxic liver damage. *Modern problems of science and education [Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya]*. 2013;2:51–54.] (In Russ.)
10. Поройский С.В., Воронков А.В., Тюренков И.Н. Эндотелиальная дисфункция в хирургии – современный взгляд на проблему. *Вестник ВолгГМУ*. 2011;3:13–18. [Poroysky S.V., Voronkov A.V., Turenkov I.N. Endothelial dysfunction in surgery – a modern view of the problem. *Bulletin of VolgSMU [Vestnik VolgSMU]*. 2011;3:13–18.] (In Russ.)
11. Богачев В.Ю. Биофлавоноиды и их значение в ангиологии. Фокус на диосмин. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(1):73–76. [Bogachev V.Yu. Bioflavonoids and their importance in angiology. Focus on diosmin. *Angiology and vascular surgery [Angiologiya i sosudistaya hirurgiya]*. 2013;19(1):73–76.] (In Russ.)
12. Богачев В.Ю. Новые Российские рекомендации по диагности-

- ке и лечению хронических заболеваний вен. Взгляд со стороны. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):76-80. [Bogachev V.Yu. New Russian Recommendations on Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. External view. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):76-80.] (In Russ.)
13. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;3:146-240. [Russian Clinical Recommendations on Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Phlebology [Flebologiya]*. 2018;3:146-240.] (In Russ.)
 14. Pascarella L. Essential of Daflon 500 mg: From early valve protection to long-term benefits in the management of chronic venous disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(4):431-444. <https://doi.org/10.2174/138161207780162953>.
 15. Ramelet A., Boisseau M.R., Allegra C. Venoactive drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2005;33:309-319.
 16. Katsensis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): a review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2005;3(1):1-9. <https://doi.org/10.2174/1570161052773870>.
 17. Новиков А.Н. Возможные механизмы эндотелиотропных эффектов микронизированной очищенной фракции флавоноидов. *Наука молодых*. 2013;3:86-91. [Novikov A.N. Possible mechanisms of endotheliotropic effects of micronized purified flavonoid fraction. *Science of young people [Nauka molodyh]*. 2013;3:86-91.] (In Russ.)
 18. Ларин С.И. Микронизированная очищенная флавоноидная фракция в комплексном лечении пациентов с варикозной болезнью после эндовасальной лазерной облитерации. *Флебология*. 2011;5(1):36-40. [Larin S.I. Micronized purified flavonoid fraction in complex treatment of patients with varicose vein disease after endovasal laser obliteration. *Phlebology [Flebologiya]*. 2011;5(1):36-40.] (In Russ.)
 19. Colerige-Smith P.D. From skin disorders to venous leg ulcers: pathophysiology and efficacy of Daflon 500 mg in ulcer healing. *Angiology*. 2003;54(1):45-50 <https://doi.org/10.1177/000331970305400106>.
 20. Мельников М.В. К механизму действия микронизированной очищенной фракции флавоноидов на гладкомышечный аппарат стенки вены при варикозной болезни. *Фундаментальные исследования*. 2014;7:119-123. [Melnikov M.V. To the mechanism of action of the micronized purified flavonoid fraction on the smooth muscle apparatus of the vein wall in varicose vein disease. *Fundamental research [Fundamental'nye issledovaniya]*. 2014;7:119-123.] (In Russ.)
 21. Калинин Р.Е., Сучков И.А. Моделирование и коррекция венозной эндотелиальной дисфункции в эксперименте. *Экспериментальная хирургия: Новости хирургии*. 2014;22(2):150-154. [Kalinin R.E., Suchkov I.A. Modeling and correction of venous endothelial dysfunction in the experiment. *Experimental Surgery: Surgical News. [Eksperimental'naya hirurgiya: Novosti hirurgii]*. 2014;22(2):150-154.] (In Russ.)
 22. Шамараева И.В., Пономарева И.П., Прощаев К.И., Бессарабов В.И. Компьютерный прогноз возможных плеiotропных эффектов препарата МОФФ диосмин + гесперидин методами виртуальной хемогеномики. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;4:269-270. [Shamaraeva I.V., Ponomareva I.P., Proshchayev K.I., Bessarabov V.I. Computer prognosis of possible pleiotropic effects of the drug MPFF diosmin + hesperidin by methods of virtual chemogenomics. *Modern problems of science and education [Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya]*. 2014;4:269-270.] (In Russ.)
 23. Nicolaides A.N. Chronic venous disease and the leukocyte endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*. 2005;56(1):11-19.
 24. Xinchu Feng, Xin Wang, Youping Liu, Xin Di. Linarin inhibits the acetylcholinesterase activity in-vitro and ex-vivo. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(3):949-954. <https://doi.org/10.1007/s10337-014-2641-9>.
 25. Adelli G.R. Phytochemicals in ocular health: Therapeutic potential and delivery challenges. *World J. Pharmacol*. 2013;2(1):18-34. <https://doi.org/10.5497/wjpv.v2.i1.18>.
 26. Garg A. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res*. 2001;15(8):655-669. <https://doi.org/10.1002/ptr.1074>.
 27. Violi F. Synergism among flavonoids in inhibiting platelet aggregation and H202 production. *Circulation*. 2002;105(8):53.
 28. Беликов В.Г., Компанцева Е.В. Увеличение растворимости лекарственных веществ. *Хим. фарм. журн*. 1986;20(5):525-532. [Belikov V.G., Kompantseva E.V. Increase of solubility of medical substances. *Chemical pharmacy journal [Him. farm. zhurn.]*. 1986;20(5):525-532.] (In Russ.)
 29. Allaert F.A. Meta-analysis of the effect of the main venoactive drugs on venous-origin malleolar edema. *Int Angiol*. 2012;31(4):310-5. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03815-9>.
 30. Богачев В.Ю. Диагностика и лечение хронических заболеваний вен. Обзор практического руководства Европейского общества сосудистых хирургов. Стационар-замещающие технологии. *Амбулаторная хирургия*. 2015;3(4):6-11. [Bogachev V.Yu. Diagnostics and treatment of chronic vein diseases. Overview of the practical guidelines of the European Society of Vascular Surgeons. Hospital-substituting technologies. *Outpatient surgery [Ambulatsionnaya hirurgiya]*. 2015;3(4):6-11.] (In Russ.)
 31. Pribytkova L.N., Guskov S.A., Dushkin A.V., Pisareva S.I. Mechanochemical preparation of water-soluble composites based on quercetin. *Chemistry of Natural Compounds*. 2011;47(3):373-376. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9937-x>.

Поступила/Received 26.02.2019