

Обзорная статья / Review article

Хронические заболевания вен и ожирение: патогенетически обоснованные возможности лечения и профилактики

В.Ю. Богачев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com**Б.В. Болдин**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>, bvb195411@mail.ru**Г.А. Варич**¹, <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>, geravarich@mail.ru**О.В. Дженина**², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, helgelman@mail.ru**Р. Абдош**¹, <https://orcid.org/0009-0009-1230-1269>, robear532@gmail.com¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

В обзоре проведен анализ литературы, посвященной связи ожирения и хронических заболеваний вен. Поиск литературных источников осуществлялся в базах данных Cochrane Library, PubMed, Medscape и Medline в соответствии с рекомендациями PRISMA. В обзор включены только публикации, имеющие особую актуальность для рассматриваемой проблемы и в которых по результатам статистической обработки разница «опыт – контроль» была значимой. Во всех включенных в анализ работах под ожирением подразумевался индекс массы тела 30,0 кг/м² и более, а под избыточной массой тела – от 25 до 30 кг/м² согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. Результаты проанализированных публикаций доказывают, что избыточная масса тела и в особенности ожирение служат большим независимым фактором риска развития и прогрессирования как хронических заболеваний вен, так и их осложнений. Кроме того, наблюдается прямая причинно-следственная связь между массой тела и выраженностью хронической венозной недостаточности. Одной из ключевых особенностей патогенеза хронических заболеваний вен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением выступает увеличение внутрибрюшного давления, связанного с отложением висцерального жира. В этой ситуации наиболее действенным методом улучшения флебологического статуса выступает бариатрическая хирургия, после которой потеря массы тела коррелирует со снижением клинического класса хронических заболеваний вен. Наряду с бариатрической хирургией рассматриваются возможности фармакотерапии у пациентов с хроническими заболеваниями вен на фоне избыточной массы тела и отягощенным коморбидным фоном. В связи с этим обсуждается роль комбинации гесперидина и диосмина, ранее зарекомендовавшей себя в качестве эффективного флеботропного препарата. Согласно исследованиям, проведенным в последние годы, гесперидин обладает самостоятельными плюрипотентными свойствами, среди которых интерес вызывают механизмы влияния данного вещества на метаболизм липидов со снижением массы тела испытуемых и уменьшением количества висцерального жира. Данный эффект гесперидина после проведения полноценных клинических исследований может быть реализован в различных лечебно-профилактических протоколах по ведению пациентов с хроническими заболеваниями вен на фоне избыточной массы тела и морбидного ожирения. Препарат Вена-рус[®] содержит два микронизированных компонента – гесперидин и диосмин в стандартизированных дозировках: 10% гесперидина и 90% диосмина, что может служить аргументом в пользу выбора данного лекарственного средства для терапии пациентов с хроническими заболеваниями вен на фоне ожирения или избыточной массы тела.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, хронические заболевания вен, флеботропная терапия, ожирение, гесперидин

Для цитирования: Богачев ВЮ, Болдин БВ, Варич ГА, Дженина ОВ, Абдош Р. Хронические заболевания вен и ожирение: патогенетически обоснованные возможности лечения и профилактики. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(1):64–73. <https://doi.org/10.21518/akh2024-014>.

Конфликт интересов: данный обзор литературы подготовлен при поддержке Группы компаний «Биннофарм Групп», но без влияния на набор, анализ, обобщение исходного материала и выводы публикации.

Chronic venous diseases and obesity: pathogenetically based treatment and prevention options

Vadim Yu. Bogachev^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com**Boris V. Boldin**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>, bvb195411@mail.ru**Georgiy A. Varich**¹, <https://orcid.org/0000-0002-3574-6190>, geravarich@mail.ru**Olga V. Dzhennina**², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, helgelman@mail.ru**Robear Abdosh**¹, <https://orcid.org/0009-0009-1230-1269>, robear532@gmail.com¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia² First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

This literature review analyzes relationships and correlations between obesity and chronic venous diseases. The search of scientific publications was carried out in the Cochrane Library, PubMed, Medscape and Medline databases in accordance with the PRISMA guidelines. The review includes only publications, which were particularly relevant to our focus of research and where a significance difference between “experience and control” groups was found based on the results of statistical analysis. All studies included in the analysis defined obesity as a body mass index of 30.0 kg/m² or more, and overweight as a BMI from 25 to 30 kg/m² according to the criteria of the World Health Organization. The findings of publication analysis show that excess body weight, and especially obesity, is a major independent risk factor for the development and progression of chronic venous diseases and their complications. In addition, a direct cause-and-effect relationship between body weight and the severity of chronic venous insufficiency was observed. Increased intra-abdominal pressure associated with the visceral fat deposition is one of the key features of the pathogenesis of chronic venous diseases in patients with overweight and obesity. In this context, bariatric surgery, after which weight loss correlates with falling into a lower clinical class of chronic venous diseases is the most effective method for improving phlebological status. Along with bariatric surgery, the pharmacotherapeutic options are considered in patients with chronic venous diseases with underlying overweight and burdened comorbidities anamnesis. In this regard, the role of hesperidin combined and diosmin that have been shown to be most effective phlebotropic drug is discussed. Recent studies demonstrate that hesperidin has independent pluripotent properties, among which the mechanisms of action of this substance on lipid metabolism accompanied by a decrease in subjects’ body weight and visceral fat volume are a matter of interest. After completion of full-fledged clinical studies this action of hesperidin can be implemented in various treatment-and-prophylactic protocols on the management of patients with chronic venous diseases, related to underlying overweight and morbid obesity. Venarus® contains two micronized components hesperidin and diosmin at standardized dosages: 10% hesperidin and 90% diosmin, which can be used as an argument in favour of choosing this drug to treat patients with chronic venous diseases, related to underlying obesity or overweight.

Keywords: chronic venous insufficiency, chronic venous diseases, phlebotropic therapy, obesity, hesperidin

For citation: Bogachev VYu, Boldin BV, Varich GA, Dzheningina OV, Abdosh R. Chronic venous diseases and obesity: pathogenetically based treatment and prevention options. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(1):64–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-014>.

Conflict of interest: this literature review was prepared with the support of the Binnopharm Group, but without influence on the selection, analysis, synthesis of source material and conclusions of the publication.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение – одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире, которое в настоящее время приобрело все отличительные признаки пандемии. По сведениям экспертов Всемирной организации здравоохранения, более 1 млрд чел. на планете имеют избыточную массу тела и ориентировочно 300 млн из них страдают ожирением¹. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований выявили четкую связь между увеличением распространенности ожирения и ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, а также некоторыми формами рака. Вероятность развития этих тяжелых инвалидизирующих заболеваний увеличивается по мере нарастания массы тела и отложения жира в абдоминально-висцеральной области [1]. Основным общепринятым критерием для определения избыточной массы тела служит индекс массы тела (ИМТ), который измеряется как отношение массы в кг к росту в м². Принято, что при ИМТ 18,5–24,9 кг/м² масса тела считается нормальной, 25,0–29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной

массе тела, а 30 кг/м² и более – об ожирении (*таблица*). Также выделяют морбидное ожирение, когда ИМТ 35 кг/м² и более сопровождаются заболеваниями или осложнениями, связанные с избыточной массой тела, или 40 кг/м² и более – вне зависимости от сопутствующего коморбидного фона [2].

Все эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение служит большим фактором риска развития как хронической венозной недостаточности (ХВН) нижних конечностей, так и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [3–16]. Сочетание этих явлений дало основание ввести в клиническую практику понятие флебоожирения (phlebesity), подчеркнув тем самым взаимосвязь ожирения и венозной патологии [17].

Таблица. Классификация массы тела
Table. Classification of Weight Status

Масса тела	Индекс массы тела, кг/м ²
Дефицит	Менее 18,5
Нормальная	18,5–24,9
Избыточная	25,0–29,9
Ожирение, степень:	
• I	30,0–34,9
• II	35,0–39,9
• III	40 и более

¹Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. 2000. 252 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>.

Данная публикация ставит своей **целью** обобщить имеющиеся данные, касающиеся возможных механизмов влияния ожирения на состояние венозной системы нижних конечностей, а также проанализировать варианты лечения этой сложной категории пациентов.

ОЖИРЕНИЕ И ПОСТТРОМБОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Доказано, что жировая ткань продуцирует различные субстанции, обладающие тромбогенной активностью. Среди них наиболее важную роль играют лептин, адипонектин, резистин, ингибитор активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и др. Кроме этого, с ожирением коррелирует увеличение уровней VII и VIII факторов свертывания крови, а также формирование провоспалительного фенотипа эндотелия с ростом уровня С-реактивного протеина. Ситуацию усугубляет флестаз, обусловленный повышением внутрибрюшного давления (ВБД) из-за отложения висцерального жира и снижения физической активности пациентов. Таким образом, налицо два фактора из знаменитой триады Вирхова. Исследование «случай – контроль», включающее 732 пациента, продемонстрировало увеличение риска ВТЭО на фоне ожирения в 6,2 раза, при этом наибольший риск имели пациенты старше 50 лет. Наличие ожирения и другого приобретенного фактора риска приводило к удвоению вероятности развития ВТЭО. На основании мультивариантного логистического регрессионного анализа авторы делают вывод, что ожирение выступает в качестве большого независимого фактора риска ВТЭО как у мужчин, так и у женщин [18].

Логичным исходом перенесенного тромбоза глубоких вен (ТГВ) служит посттромботический синдром (ПТС), проявляющийся ХВН, вероятность развития которой напрямую связана с ИМТ. В проспективном когортном исследовании было проведено наблюдение за 83 пациентами с подтвержденным ТГВ. ИМТ регистрировали исходно и через 12 мес., а окружность талии измеряли через 12 мес. для оценки индивидуальных особенностей распределения жира в организме. Наличие ПТС через 12 мес. устанавливали с использованием шкалы Vilalta. Через 12 мес. 63 пациента (75,9%) имели избыточную массу тела или ожирение, а у 60 (72,3%) было отмечено увеличение массы тела в течение 1 года. За период наблюдения ПТС развился у 20 пациентов (24,1%), при этом средний ИМТ у них был значительно выше, чем у других участников исследования ($p = 0,022$). ИМТ более 28 кг/м^2 предсказывал ранний дебют ПТС (отношение шансов 3,54; 95%-й доверительный интервал 1,07–12,08, $p = 0,017$). Интересно, что ни характер распределения жира, ни прибавка массы тела за 1 год не коррелировала

с ПТС ($p = 0,918$ и $0,775$ соответственно). Авторы делают вывод, что ИМТ значимо коррелирует с развитием ПТС, а следовательно, пациентам, перенесшим ТГВ, следует рекомендовать активно бороться с увеличением массы тела. Снижение массы тела пациента может быть важной стратегией предотвращения ПТС [19].

ОЖИРЕНИЕ И ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Морбидное ожирение наряду с эндотелиальной дисфункцией вызывает нарушение фибринолитической активности крови с повышением концентрации плазменных прокоагулянтов. Причем эти изменения актуальны как для артериального, так и для венозного тромбоза. Наряду с формированием прокоагулянтного фенотипа эндотелия ожирение сопровождается флестазом, обусловленным повышением ВБД. В частности, было показано, что у пациентов с морбидным ожирением давление в подвздошно-бедренном венозном сегменте значимо выше, чем у людей с нормальной массой тела. После бариатрических операций на фоне уменьшения массы тела было отмечено снижение давления в мочевом пузыре, рассматриваемого в качестве суррогатного маркера ВБД. Предполагают, что повышенное ВБД провоцирует флестаз и растяжение стенки вены с ее последующей гипоксией, инициацией эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь вызывает необратимое повреждение венозных клапанов и способствует развитию ХВН [20].

Для подтверждения этой гипотезы было проведено проспективное когортное исследование у людей с нормальной массой тела (ИМТ менее 25 кг/м^2) и страдающих ожирением (ИМТ 30 кг/м^2 и более). С помощью ультразвукового аппарата экспертного класса измерялся диаметр бедренной вены, пиковая, средняя, минимальная и объемная скорость потока крови. В результате оказалось, что диаметр бедренной вены был значимо больше у людей, страдающих ожирением ($8,5 \pm 2,2 \text{ мм}$), в сравнении с испытуемыми, имеющими нормальную массу тела ($7,1 \pm 1,6 \text{ мм}$, $p = 0,0009$). Кроме того, при ожирении зафиксировано снижение пиковой и минимальной скорости потока крови в сравнении с нормальной массой тела: $10,8 \pm 4,8$ против $14,8 \pm 7,2 \text{ см/сек}$ ($p = 0,0071$) и $1,7 \pm 6,3$ против $4,0 \pm 3,6 \text{ см/сек}$ ($p = 0,056$) соответственно. Пиковая скорость также оказалась более высокой у людей с нормальной массой тела, чем с ожирением: $18,8 \pm 9,4$ против $12,5 \pm 9,3 \text{ см/сек}$, $p = 0,003$. Известно, что дисфункция эндотелия с формированием его провоспалительного фенотипа напрямую связана со снижением напряжения сдвига. Данное исследование показало, что у пациентов с ожирением

напряжение сдвига значимо ниже, чем у людей с нормальной массой тела ($1,6 \pm 2,7$ дин/см² против $2,13 \pm 2,2$ дин/см², $p = 0,03$). Ранговая корреляция Спирмена выявила значимую обратную корреляцию между объемом талии и бедер и оцениваемыми гемодинамическими параметрами, включая напряжение сдвига. Авторы сделали вывод, что абдоминальный жир повышает риск развития ВТЭО и ХВН [21].

В еще одно, уже клиническое исследование были включены взрослые пациенты с ИМТ более 30 кг/м² и признаками хронических заболеваний вен (ХЗВ), выявленных клинически и на основании ультразвукового исследования. Пациенты с клиническими классами C0, C1, C2, C3 и C4, C5, C6 по классификации CEAP были сгруппированы как более низкие и более высокие проявления ХВН. Из 200 отобранных пациентов 147 (73,5%) были мужчинами, которые в сравнении с другими участниками исследования имели более выраженные проявления ХВН ($p = 0,051$). При этом поверхностная венозная система была поражена в 96% случаев, а у 91% пациентов присутствовал остиальный рефлюкс в большой подкожной вене. Более высокий ИМТ коррелировал с более тяжелой степенью ХВН ($p = 0,053$), а ИМТ более 40 кг/м² демонстрировал прямую связь с первичной этиологией ХВН ($p = 0,007$). Интересно, что ИМТ не коррелировал с клапанной недостаточностью поверхностных, глубоких и перфорантных вен ($p = 0,506$). Результаты ультразвукового исследования подтвердили прямую корреляцию продолжительности рефлюкса крови в большой подкожной вене с более высоким ИМТ ($p = 0,006$). Возраст и ИМТ также положительно коррелировали с выраженностью ХВН ($r = 0,176$, $p = 0,013$ и $r = 0,140$, $P = 0,049$) соответственно. По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что пожилые пациенты мужского пола с высоким ИМТ подвергаются значимо более высокому риску развития тяжелых форм ХВН. Влияния же на ХВН таких этиологически связанных с ожирением заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и гипотиреоз, по результатам данного исследования выявлено не было [22].

Связь морбидного ожирения и ХВН наглядно демонстрирует еще одно недавнее исследование, в которое были включены 123 пациента (мужчины – 66%) в среднем возрасте $44,6 \pm 8,2$ года, которые были разделены на две группы. В группу А вошли 72 пациента, которые перенесли бариатрическую операцию, а в группу В – 51 чел. без хирургического вмешательства. Все пациенты находились под наблюдением в течение 1 года. В группе А средний ИМТ снизился с $50,1 \pm 5,6$ до $32,9 \pm 4,2$ кг/м² ($p = 0,0001$), а в группе В – напротив, возрос с $49,2 \pm 6,1$ до $50 \pm 5,7$ кг/м² ($p = 0,16$).

У пациентов в группе А, имевших активные венозные язвы, специфический опросник CXVUQ (Charing Cross Venous Ulceration Questionnaire) зафиксировал снижение негативных баллов с 77,5 до 36,8 ($p = 0,0001$) по сравнению с группой В, где этот показатель остался без динамики (77,34 против 75,36, $p = 0,13$). В группе А средний счет суммарной тяжести венозной недостаточности (Venous Disability Score – VDS) снизился с 2 баллов до 0, а средний счет клинической тяжести ХВН (Venous Clinical Severity Score – VCSS) уменьшился с 8,6 до 2,1 балла, в то время как в группе В эти показатели остались без изменений. Кроме этого, количество пациентов с венозной хромотой в группе А сократилось с 8 до 2 ($p = 0,036$), а в группе В осталось на исходном уровне. Согласно опроснику SF-36, средний балл в группе А возрос с $48,6 \pm 6,8$ до $81,6 \pm 4,4$ ($p = 0,001$) по сравнению с группой В, где этот показатель поднялся незначительно – с $52,6 \pm 8,8$ до $59,6 \pm 1,2$ ($p = 0,52$). Исходный диаметр общей бедренной вены (ОБВ) в группах А и В составил соответственно $9,0 \pm 1,1$ и $9,06 \pm 1,12$ мм ($p = 0,392$). Через год в группе А калибр ОБВ сократился до $7,3 \pm 1,3$ мм против $8,93 \pm 1,08$ мм в группе В ($p = 0,0001$). Исходная пиковая скорость потока крови не отличалась в группах А и В и составила $9,8 \pm 2,6$ и $9,48 \pm 2,35$ см/сек соответственно ($p = 0,25$). Через год у пациентов группы А пиковая скорость потока крови возросла до $14,9 \pm 2,5$ см/сек в сравнении с $10,75 \pm 2,05$ см/сек – в группе В ($p = 0,0001$). Увеличение скорости потока крови и уменьшение диаметра ОБВ привели к увеличению напряжения сдвига в группе А до $2,2 \pm 1,1$ дин/см² против $1,16 \pm 0,52$ дин/см² – в группе В ($p = 0,0001$). По результатам исследования авторы делают вывод, что снижение массы тела после бариатрических операций приводит к значительному снижению тяжести ХВН, способствует заживлению венозных язв, улучшает показатели флебогемодинамики и повышает качество жизни пациентов [23].

Подводя итог вышеизложенному, можно констатировать, что морбидное ожирение за счет повышения ВБД вызывает флебостаз, который запускает каскад патологических реакций, результатом которых становится развитие и прогрессирование различных форм ХВН нижних конечностей и ее осложнений (рисунк).

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Хирургическое вмешательство служит основным методом лечения ХВН, связанной с варикозной болезнью вен нижних конечностей. В настоящее время с этой целью используют малоинвазивные технологии, в частности различные варианты термокоагуляции,

Рисунок. Вероятный патогенетический механизм влияния ожирения на развитие и прогрессирование хронических заболеваний вен нижних конечностей
Figure. Possible pathogenetic mechanism of impact of obesity on the development and progression of chronic venous diseases of the lower extremities



MMP – матриксные металлопротеиназы; HIF – фактор, индуцируемый гипоксией; NO – оксид азота; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IFN-γ – интерферон-γ; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1; MIP-1 – макрофагальный воспалительный белок; PAI-1 – ингибитор активации плазминогена-1; vWF – фактор фон Виллебранда; NADPH – никотинамид-β-аденин динуклеотид фосфат; ROS – активные формы кислорода.

пенной склеротерапии и микрофлебэктомии. Анализируя их результативность, был проведен ретроспективный анализ лечения 65 329 пациентов (77% – женщины, 23% – мужчины), которые были ранжированы на 6 групп в зависимости от ИМТ, а также использованных методов хирургического лечения. Оценку результатов проводили на основании динамики модифицированного счета тяжести венозной недостаточности (rVCSS) и болезнь-специфического опросника CIVIQ-20. Через 6 мес. после процедуры было установлено, что результаты лечения постепенно ухудшались по мере увеличения ИМТ, в особенности у пациентов, перенесших только термокоагуляцию магистральных поверхностных вен. Худшие результаты в этой группе были зафиксированы у пациентов с ИМТ более 35 кг/м² (p ≤ 0,001). Добавление к термокоагуляции микрофлебэктомии улучшило результаты лечения на 12%. При комбинации термокоагуляции, микрофлебэктомии и пенной склеротерапии значимого дополнительного улучшения отмечено не было. Плохие и очень плохие показатели продемонстрировали пациенты с ИМТ 35 кг/м² и более и 46 кг/м² и более (p ≤ 0,001). Интересно, что при ИМТ менее 30 кг/м² среднее количество эндоваскулярных термокоагуляций, необходимых для лечения одного пациента, было минимальным, в то время как по мере

роста ИМТ их количество прогрессивно возрастало (p ≤ 0,001). Все показатели качества жизни согласно опроснику CIVIQ-20 в пределах ИМТ менее 30 кг/м² через 6 мес. были значительно выше (p ≤ 0,01). В то же время у пациентов с ИМТ 31 кг/м² и более улучшение параметров тяжести заболевания и качества жизни зафиксировано не было. На основании результатов проведенного исследования авторы делают вывод о том, что прогрессивное увеличение ИМТ негативно влияет на результаты лечения ХЗВ. При этом пограничным значением, после которого успех хирургического вмешательства сомнителен, выступает ИМТ более 35 кг/м². Для пациентов с ИМТ 46 кг/м² и более любое хирургическое вмешательство на венозной системе нижних конечностей без коррекции массы тела бесперспективно. Таким образом, хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей у пациентов с избыточной массой тела и в особенности с морбидным ожирением не приводит к положительному результату [24].

Еще одним направлением в патогенетическом лечении ХВН выступает компрессионная терапия с использованием различных бандажей и медицинского трикотажа. Успешная у подавляющего большинства пациентов компрессионная терапия показала себя малоэффективной у пациентов с ожирением, что связано с трудностью

формирования компрессионного биндажа и необходимостью изготовления трикотажа по индивидуальным меркам. В силу объективных обстоятельств в настоящее время в Российской Федерации недоступны регулируемые нерастяжимые компрессионные биндажи и медицинский трикотаж плоской вязки, наиболее эффективные у пациентов с ХВН и ожирением [25–27].

В качестве современного компонента консервативного лечения ХВН рассматривают фармакотерапию с использованием различных флеботропных препаратов, подавляющее большинство которых является производными биофлавоноидов – биологически активных веществ растительного происхождения. Все биофлавоноиды оказывают ангиопротективное и вентонизирующее действие, влияя на метаболизм норадреналина, а также стимулируя высвобождение NO эндотелиальными клетками [28, 29].

Одним из наиболее известных и изученных представителей биофлавоноидов выступает диосмин, который обычно получают путем переработки другого биофлавоноида – гесперидина. Гесперидин и его производные добывают из различных цитрусовых (рутовые, апельсин, грейпфрут и др.). Также высокое содержание гесперидина обнаружено в гречке, некоторых сортах мяты и зеленом чае² [30, 31].

Диосмин и гесперидин нерастворимы в воде, поэтому после приема *per os* ферменты специфической микрофлоры кишечника конвертируют их в гидрофильные формы – диосметин и гесперетин, которые служат активными веществами, оказывающими противовоспалительный, эндотелиопротективный, вентонизирующий, антитромботический и противоотечный эффект [32–35].

С целью увеличения площади контакта с ферментами кишечной микрофлоры и ускорения процесса конвертации в активные формы, а следовательно, и ускорения достижения терапевтического эффекта нативный диосмин и гесперидин подвергают микронизации [36–38].

Диосметин и гесперетин выступают в качестве агонистов, потенцируя терапевтические эффекты друг друга. При этом их оптимальное соотношение в исходной форме составляет 90% диосмина и 10% гесперидина. Интересно, что эта комбинация по клиническому результату превосходит чистый диосмин [39, 40].

Известно большое количество систематических обзоров и метаанализов, обобщающих результаты применения отдельных веноактивных препаратов при различных клинических формах и классах ХВН. При этом именно комбинация микронизированного гесперидина и диосмина демонстрирует наиболее широкое

терапевтическое окно с высокой эффективностью в отношении всех проявлений ХВН и безопасностью при длительном или пожизненном приеме [41–44].

Если фармакологические эффекты диосмина изучены достаточно хорошо, то гесперидин незаслуженно остается в тени, несмотря на то что обладает более выраженной противовоспалительной активностью, подавляет ряд регулирующих механизмов, начиная с ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF-κB) и заканчивая прямым ингибированием циклооксигеназы 2-го типа – фермента, отвечающего за синтез простагландинов, оказывающих сосудорасширяющее действие и стимулирующих болевые С-ноцицепторы. При этом снижение уровня провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с концентрацией гесперетина в плазме крови. Следовательно, можно сделать вывод, что гесперидин обладает собственным эффектом, а именно уменьшает воспалительную реакцию, сопровождающую ремоделирование венозной стенки [45–48].

Наряду с ангиопротективными свойствами гесперидин и его метаболит гесперетин стимулируют высвобождение холецистокинина (нейропептидного гормона, подавляющего аппетит), ингибируют гены, участвующие в синтезе жировой ткани, уменьшают выработку адипокинов и других цитокинов, активирующих синтез жировых клеток и воспаление [49]. Дозозависимым образом гесперидин ускоряет метаболизм липидов и жирных кислот, снижает уровень липопротеинов низкой и очень низкой плотности, значительно увеличивает уровень липопротеинов высокой плотности, ингибирует развитие стеатоза печени, замедляет дифференцировку предшественников жировых клеток в адипоциты и стимулирует распад зрелых адипоцитов. Указанные эффекты гесперидина могут быть полезны в лечении ожирения, что подтверждает несколько исследований [50–52].

В рандомизированном исследовании употребление 178 мг α-глюкозилгесперидина в комбинации с зеленым чаем продемонстрировало значимое снижение ИМТ, уровня триглицеридов и площади висцерального жира, а также процентного содержания жира по сравнению с плацебо (приемом только зеленого чая) [53]. В еще одно двойное слепое параллельное рандомизированное исследование были включены 40 велосипедистов-любителей, которых разделили на две равнозначные группы. В основной был назначен 2S-гесперидин в суточной дозе 500 мг, а в контрольной – в качестве плацебо микроцеллюлоза 500 мг/сут. Срок наблюдения составил 8 нед. Для контроля эффективности лечения была использована двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) и антропометрические измерения. Анализ DXA зафиксировал значимое снижение

² Сивцева ОС. Получение флаванолов и синтезы на их основе: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пенза: Пенз. гос. ун-т; 2017.

процентного содержания жира в организме (на 10,4%; $p = 0,035$) и жировой массы нижних конечностей (на 10,5%; $p = 0,029$) в пользу гесперидина по сравнению с плацебо. При оценке антропометрических данных в основной группе также отмечено достоверное снижение процентного содержания (на 3,7%; $p = 0,006$) и общего количества жира в организме (на 3,0%; $p = 0,047$), в то время как в группе контроля эти показатели изменились незначительно. Интересно, что гесперидин привел к увеличению как процентной доли, так общей мышечной массы – на 1,0% ($p < 0,001$) и 1,7% ($p = 0,011$) соответственно [54, 55].

● ОЖИРЕНИЕ, ХРОНИЧЕСКАЯ ВЕНОЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И КОМОРБИДНЫЙ ФОН

Ожирение, в особенности морбидное, служит доказанным большим фактором риска не только для ХЗВ и их осложнений, но и ряда других патологических состояний, таких как артериальная гипертензия, нарушения метаболизма глюкозы, поражение опорно-двигательной системы, нейродегенеративные заболевания и др. В этой ситуации может быть успешно реализован плейотропный эффект комбинации гесперидина и диосмина. Как уже было продемонстрировано, стандартизированная доза чистого гесперидина предотвращает набор массы тела и уменьшает площадь висцерального жира. Кроме того, комплекс «гесперидин + диосмин» подавляет оксидативный стресс за счет прямого захвата активных форм кислорода, ингибирования прооксидантных ферментов и повышения активности основных антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза, а также выступает в качестве хелатора переходных металлов, снижая продукцию активных форм кислорода (АФК), что важно с точки зрения защиты эндотелия от повреждения АФК и замедления развития веноспецифического воспаления [56–61].

Гесперидин снижает диастолическое артериальное давление, улучшая перфузию миокарда, уменьшает уровень глюкозы крови и улучшает параметры липидного профиля. Таким образом, гесперидин может быть перспективным фармакологическим средством не только при избыточной массе тела и ожирении, но и при сахарном диабете и дислипидемии. Существуют отдельные исследования, свидетельствующие, что гесперидин может предотвращать развитие и улучшать результаты лечения как периферических нейропатий различного генеза, так и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона. В некоторых исследованиях продемонстрировано влияние гесперидина на хондрогенез с ускорением восстановления хрящевой ткани в крупных суставах [62–67].

● ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение служит большим фактором риска развития ВТЭО и ХВН, провоцируя ее прогрессирование с развитием осложнений. Наиболее эффективным методом коррекции ожирения выступают различные бариатрические хирургические вмешательства, после которых потеря массы тела коррелирует с постепенным улучшением флебологического статуса. Очевидно, что в период подготовки к бариатрическому вмешательству целесообразно проведение флеботропной терапии, направленной на коррекцию основных проявлений ХВН и повышение качества жизни пациентов. В послеоперационном периоде на фоне быстрой потери массы тела флеботропная терапия может ускорить адаптацию венозной системы нижних конечностей к новым гемодинамическим условиям. Не следует сбрасывать со счетов наличие актуального коморбидного фона, также связанного с ожирением. Все вышеизложенное диктует необходимость выбора оптимального флеботропного препарата, которым у этой категории пациентов выступает комбинация гесперидина и диосмина, обладающая плейотропной эффективностью в отношении как ХВН и коморбидного статуса, так и собственно ожирения. Нельзя также забывать о пациентах с ХЗВ на фоне избыточной массы тела, которым не показано проведение бариатрической операции. Для них наиболее значимым дополнительным эффектом гесперидина, помимо уменьшения симптомов ХЗВ, может быть предотвращение набора массы тела.

Препарат Венарус® содержит два микронизированных [68] компонента (гесперидин³ и диосмин⁴) в стандартизированных дозировках⁵: 10% гесперидина и 90% диосмина, что может служить аргументом в пользу выбора данного лекарственного средства для терапии пациентов с ХЗВ на фоне ожирения или избыточной массы тела. Вместе с тем необходимо учитывать, что доказанная эффективность в отношении ХВН комбинации «гесперидин + диосмин» в стандартной суточной дозе 1000 мг при соотношении 10%-го очищенного гесперидина и 90%-го очищенного диосмина (Венарус®) нуждается в дополнительном изучении при сопутствующем ожирении.

Поступила / Received 15.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 29.03.2024

Принята в печать / Accepted 02.04.2024

³ Размер микронизированных частиц составляет до 2,93 микрон, сертификат анализа входного контроля сырья №3934 от 21 декабря 2023 г.

⁴ Размер микронизированных частиц составляет до 9,46 микрон, сертификат анализа входного контроля сырья №3850 от 18 декабря 2023 г.

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Венарус®. Номер ЛП-№(001505)-(ПГ-РУ), дата регистрации 05.12.2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c49bf283-7e56-473e-9bcd-7b663e94e4d8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Фомина ИГ, Георгадзе ЗО, Покровская АЕ, Шепелева ЕВ. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(2):91–97. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1337>. Fomina IG, Georgadze ZO, Pokrovskaya AE, Shepeleva EV. Obesity effects on cardiovascular system. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(2):91–97. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1337>.
2. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ и др. *Ожирение: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2.
3. Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Langer RD, Fronck A. Risk factors for chronic venous disease: the San Diego Population Study. *J Vasc Surg*. 2007;46(2):331–337. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.03.052>.
4. Савельев ВС, Кириенко АИ, Богачев ВЮ. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. *Флебология*. 2010;4(3):9–12. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2010/3/031997-6976201032>. Saveliev VS, Kirienko AI, Bogachev VYu. Chronic venous diseases in the Russian Federation. Results of VEIN CONSULT international research program. *Journal of Venous Disorders*. 2010;4(3):9–12. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2010/3/031997-6976201032>.
5. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. 2012;31(2):105–115. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2012N02A0105>.
6. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg*. 2021;274(6):971–976. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004631>.
7. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(2):223–233. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.10.006>.
8. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med*. 2011;2:59–69. <https://doi.org/10.2147/JBM.S19009>.
9. Yang G, De Staercke C, Hooper WC. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med*. 2012;2(4):499–509. <https://doi.org/10.4236/ojpm.2012.24069>.
10. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(5):437–444. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283634443>.
11. Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med*. 2015;277(5):573–584. <https://doi.org/10.1111/joim.12299>.
12. Gibbs LM, Sheley JP. Treatment of Venous Thromboembolism in Patients Who Are Morbidly Obese. *Am Fam Physician*. 2018;97(8):497–498. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0415/p497.html>.
13. Samuel S, Gomez L, Savarraj JP, Bajgur S, Choi HA. Assessment of the Relationship between Body Mass Index and Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Overweight and Obese Patients. *Pharmacotherapy*. 2017;37(8):893–899. <https://doi.org/10.1002/phar.1953>.
14. Edeer AD, Comez S, Damar HT, Savci A. Prevalence and risk factors of venous thromboembolism in postoperative patients: A retrospective study. *Pak J Med Sci*. 2018;34(6):1539–1544. <https://doi.org/10.12669/pjms.346.16021>.
15. Movahed MR, Khoubayari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig*. 2019;57(4):376–379. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.01.003>.
16. Barco S, Klok FA, Mahé I, Marchena PJ, Ballaz A, Rubio CM et al. Impact of sex, age, and risk factors for venous thromboembolism on the initial presentation of first isolated symptomatic acute deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2019;173:166–171. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.056>.
17. Davies HO, Popplewell M, Singhal R, Smith N, Bradbury AW. Obesity and lower limb venous disease – The epidemic of phlebeity. *Phlebology*. 2017;32(4):227–233. <https://doi.org/10.1177/0268355516649333>.
18. Hotoleanu C. Association between obesity and venous thromboembolism. *Med Pharm Rep*. 2020;93(2):162–168. <https://doi.org/10.15386/mpr-1372>.
19. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2003;89(2):305–309. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613447>.
20. Dutta EH, Burns RN, Pacheco LD, Marrs CC, Koutrouvelis A, Koutrouvelis GLO. Lower Extremity Blood Flow Velocity in Obese versus Nonobese Pregnant Women. *Am J Perinatol*. 2020;37(4):384–389. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679867>.
21. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):664–668. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.04.023>.
22. Mahapatra S, Ramakrishna P, Gupta B, Anusha A, Para MA. Correlation of obesity & comorbid conditions with chronic venous insufficiency: Results of a single-centre study. *Indian J Med Res*. 2018;147(5):471–476. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1844_16.
23. Shaalan W, El Emam A, Lotfy H, Naga A. Clinical and hemodynamic outcome of morbidly obese patients with severe chronic venous insufficiency with and without bariatric surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(5):1248–1256.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.005>.
24. Deol ZK, Lakhnani S, Franzon G, Pappas PJ. Effect of obesity on chronic venous insufficiency treatment outcomes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(4):617–628.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.04.006>.
25. Reich-Schupke S, Murmann F, Altmeyer P, Stücker M. Compression therapy in elderly and overweight patients. *Vasa*. 2012;41(2):125–131. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000175>.
26. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181–254. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>.
27. Donahue PMC, Crescenzi R, Petersen KJ, Garza M, Patel N, Lee C et al. Physical Therapy in Women with Early Stage Lipedema: Potential Impact of Multimodal Manual Therapy, Compression, Exercise, and Education Interventions. *Lymphat Res Biol*. 2022;20(4):382–390. <https://doi.org/10.1089/lrb.2021.0039>.
28. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological Mechanisms of Chronic Venous Disease and Implications for Venoactive Drug Therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1669. <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>.
29. Giancesini S, De Luca L, Feodor T, Taha W, Bozkurt K, Lurie F. Cardiovascular Insights for the Appropriate Management of Chronic Venous Disease: A Narrative Review of Implications for the Use of Venoactive Drugs. *Adv Ther*. 2023;40(12):5137–5154. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02657-0>.
30. Huwait E, Mobashir M. Potential and Therapeutic Roles of Diosmin in Human Diseases. *Biomedicines*. 2022;10(5):1076. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051076>.
31. Klimek-Szczykutowicz M, Szopa A, Ekiert H. *Citrus limon* (Lemon) Phenomenon – A Review of the Chemistry, Pharmacological Properties, Applications in the Modern Pharmaceutical, Food, and Cosmetics Industries, and Biotechnological Studies. *Plants (Basel)*. 2020;9(1):119. <https://doi.org/10.3390/plants9010119>.

32. Kanaze FI, Bounartzis MI, Georarakis M, Niopas I. Pharmacokinetics of the citrus flavanone aglycones hesperetin and naringenin after single oral administration in human subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(4):472–477. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602543>.
33. Quintieri L, Bortolozzo S, Stragliotto S, Moro S, Pavanetto M, Nassi A et al. Flavonoids diosmetin and hesperetin are potent inhibitors of cytochrome P450 2C9-mediated drug metabolism in vitro. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25(5):466–476. <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-10-rg-044>.
34. Araujo-León JA, Ortiz-Andrade R, Hernández-Baltazar E, Hernández-Núñez E, Rivera-Leyva JC, Yáñez-Pérez V et al. A Pharmacokinetic Study of Mix-160 by LC-MS/MS: Oral Bioavailability of a Dosage Form of Citroflavonoids Mixture. *Molecules.* 2022;27(2):391. <https://doi.org/10.3390/molecules27020391>.
35. Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Pharmacology of Diosmin, a Citrus Flavone Glycoside: An Updated Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47(1):1–18. <https://doi.org/10.1007/s13318-021-00731-y>.
36. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1998;20(3):211–215. <https://doi.org/10.1358/mf.1998.20.3.485666>.
37. Vandana KR, Prasanna Raju Y, Harini Chowdary V, Sushma M, Vijay Kumar N. An overview on in situ micronization technique – An emerging novel concept in advanced drug delivery. *Saudi Pharm J.* 2014;22(4):283–289. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.05.004>.
38. Ulloa JH. Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) for Patients Suffering from Chronic Venous Disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl. 1):20–25. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0884-4>.
39. Karetová D, Suchopár J, Bultas J. Diosmin/hesperidin: a cooperating tandem, or is diosmin crucial and hesperidin an inactive ingredient only? *Vnitř Lek.* 2020;66(2):97–103. Available at: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2020-2-29/diosmin-hesperidin-spolupracujici-tandem-nebo-je-diosmin-klicovy-a-hesperidin-jen-neucinnou-primesi-123769>.
40. Osama H, Hamed EO, Mahmoud MA, Abdelrahim MEA. The Effect of Hesperidin and Diosmin Individually or in Combination on Metabolic Profile and Neuropathy among Diabetic Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl.* 2023;20(5):749–762. <https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2107138>.
41. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(2):198–208. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.04.017>.
42. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.* 2012;31(4):310–315. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2012N04A0310>.
43. Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37(2):143–154. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>.
44. Rabe E, Blanc-Guillemard V, Onselae MB, Blangero Y, Yaltirik HP, Nicolaides A. Reduction of lower-limb edema in patients with chronic venous disease by micronized purified flavonoid fraction: a systematic literature review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2023;42(6):488–502. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05084-8>.
45. Parhiz H, Roohbakhsh A, Soltani F, Rezaee R, Iranshahi M. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytother Res.* 2015;29(3):323–331. <https://doi.org/10.1002/ptr.5256>.
46. Lee HJ, Im AR, Kim SM, Kang HS, Lee JD, Chae S. The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via mitogen activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathways. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2058-8>.
47. Tejada S, Pinya S, Martorell M, Capó X, Tur JA, Pons A, Sureda A. Potential Anti-inflammatory Effects of Hesperidin from the Genus Citrus. *Curr Med Chem.* 2018;25(37):4929–4945. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170718104412>.
48. Lamidi IY, Mikail HG, Adamu S, Akefe IO, Tijjani MB, Salihu SI et al. Flavonoid fractions of diosmin and hesperidin mitigate lead acetate-induced biochemical, oxidative stress, and histopathological alterations in Wistar rats. *Toxicol Res.* 2021;37(4):473–484. <https://doi.org/10.1007/s43188-020-00084-9>.
49. Kim HY, Park M, Kim K, Lee YM, Rhyu MR. Hesperetin Stimulates Cholecystokinin Secretion in Enteroendocrine STC-1 Cells. *Biomol Ther (Seoul).* 2013;21(2):121–125. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.077>.
50. Xiong H, Wang J, Ran Q, Lou G, Peng C, Gan Q et al. Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3855–3866. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S227499>.
51. Morshedzadeh N, Ramezani Ahmadi A, Behrouz V, Mir E. A narrative review on the role of hesperidin on metabolic parameters, liver enzymes, and inflammatory markers in nonalcoholic fatty liver disease. *Food Sci Nutr.* 2023;11(12):7523–7533. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3729>.
52. Taheri A, Mobaser SE, Golpour P, Nourbakhsh M, Tavakoli-Yaraki M, Yarahmadi S, Nourbakhsh M. Hesperetin attenuates the expression of markers of adipose tissue fibrosis in pre-adipocytes. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23(1):315. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04152-z>.
53. Yoshitomi R, Yamamoto M, Kumazoe M, Fujimura Y, Yonekura M, Shimamoto Y et al. The combined effect of green tea and α -glucosyl hesperidin in preventing obesity: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep.* 2021;11(1):19067. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98612-6>.
54. Martínez Noguera FJ, Alcaraz PE, Carlos Vivas J, Chung LH, Marín Cascales E, Marín Pagán C. 8 weeks of 2S-Hesperidin supplementation improves muscle mass and reduces fat in amateur competitive cyclists: randomized controlled trial. *Food Funct.* 2021;12(9):3872–3882. <https://doi.org/10.1039/d0fo03456h>.
55. Martínez-Noguera FJ, Alcaraz PE, Carlos-Vivas J, Marín-Pagán C. 8 weeks of 2S-hesperidin prevents a decrease in pO_2 at submaximal intensity in amateur cyclists in off-season: randomized controlled trial. *Food Funct.* 2023;14(6):2750–2767. <https://doi.org/10.1039/d2fo03007a>.
56. Salden BN, Troost FJ, de Groot E, Stevens YR, Garcés-Rimón M, Possemiers S et al. Randomized clinical trial on the efficacy of hesperidin 2S on validated cardiovascular biomarkers in healthy overweight individuals. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(6):1523–1533. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.136960>.
57. Bhattacharyya S, Pal S, Mohamed R, Singh P, Chattopadhyay S, Pal China S et al. A nutraceutical composition containing diosmin and hesperidin has osteogenic and anti-resorptive effects and expands the anabolic window of teriparatide. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109207. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109207>.
58. Xiong H, Wang J, Ran Q, Lou G, Peng C, Gan Q et al. Hesperidin: A Therapeutic Agent For Obesity. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3855–3866. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S227499>.
59. Haggag YA, El-Ashmawy NE, Okasha KM. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Med Hypotheses.* 2020;144:109957. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109957>.
60. Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, Wu L. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food Funct.* 2020;11(10):8472–8492. <https://doi.org/10.1039/d0fo01598a>.

61. Yamamoto M, Jokura H, Hashizume K, Ominami H, Shibuya Y, Suzuki A et al. Hesperidin metabolite hesperetin-7-O-glucuronide, but not hesperetin-3'-O-glucuronide, exerts hypotensive, vasodilatory, and anti-inflammatory activities. *Food Funct.* 2013;4(9):1346–1351. <https://doi.org/10.1039/c3fo60030k>.
62. Li C, Schluesener H. Health-promoting effects of the citrus flavanone hesperidin. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(3):613–631. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.906382>.
63. Mas-Capdevila A, Teichenne J, Domenech-Coca C, Caimari A, Del Bas JM, Escoté X, Crescenti A. Effect of Hesperidin on Cardiovascular Disease Risk Factors: The Role of Intestinal Microbiota on Hesperidin Bioavailability. *Nutrients.* 2020;12(5):1488. <https://doi.org/10.3390/nu12051488>.
64. Imperatrice M, Cuijpers I, Troost FJ, Sthijns MMJPE. Hesperidin Functions as an Ergogenic Aid by Increasing Endothelial Function and Decreasing Exercise-Induced Oxidative Stress and Inflammation, Thereby Contributing to Improved Exercise Performance. *Nutrients.* 2022;14(14):2955. <https://doi.org/10.3390/nu14142955>.
65. Dhanya R, Jayamurthy P. In vitro evaluation of antidiabetic potential of hesperidin and its aglycone hesperetin under oxidative stress in skeletal muscle cell line. *Cell Biochem Funct.* 2020;38(4):419–427. <https://doi.org/10.1002/cbf.3478>.
66. Yamamoto M, Suzuki A, Hase T. Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008;54(1):95–98. <https://doi.org/10.3177/jnsv.54.95>.
67. Kim J, Wie MB, Ahn M, Tanaka A, Matsuda H, Shin T. Benefits of hesperidin in central nervous system disorders: a review. *Anat Cell Biol.* 2019;52(4):369–377. <https://doi.org/10.5115/acb.19.119>.
68. Решеткина ДА, Соколова МО, Полосков АИ. Микронизация биологически активных комплексов как способ повышения биодоступности лекарственных препаратов для местного применения. В: Силян АВ, Гайкова ЛБ (ред.). *Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 3 декабря 2020 г.* СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2020. Ч. 1. С. 125–130. Режим доступа: https://szgmu.ru/upload/files/2020/Новости/Конференция%20хим.-биол._2020_1%20часть.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Ю. Богачев

Написание текста – Г.А. Варич

Сбор и обработка материала – Б.В. Болдин, Г.А. Варич

Обзор литературы – О.В. Дженина, Р. Абдош

Анализ материала – О.В. Дженина

Редактирование – В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин

Contribution of authors:

Concept of the article – Vadim Yu. Bogachev

Text development – Georgiy A. Varich

Collection and processing of material – Boris V. Boldin, Georgiy A. Varich

Literature review – Olga V. Dzhénina, Robear Abdoch

Material analysis – Olga V. Dzhénina

Editing – Vadim Yu. Bogachev, Boris V. Boldin

Информация об авторах:

Богачев Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии №2 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; научный руководитель, Первый флебологический центр, 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; vadim.bogachev63@gmail.com

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; bvb195411@mail.ru

Варич Георгий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; geravarich@mail.ru

Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, Первый флебологический центр, 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; helgelman@mail.ru

Абдош Робер, аспирант кафедры факультетской хирургии №2 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; robear532@gmail.com

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Scientific Supervisor, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; vadim.bogachev63@gmail.com

Boris V. Boldin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; bvb195411@mail.ru

Georgiy A. Varich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; geravarich@mail.ru

Olga V. Dzhénina, Cand. Sci. (Med.), Phlebologist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; helgelman@mail.ru

Robear Abdosh, Postgraduate Student of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; robear532@gmail.com