

Оригинальная статья / Original article

# Особенности влияния микронизированной очищенной флавоноидной фракции на ремоделирование венозной стенки при гиподинамии в эксперименте

Д.А. Евсюков<sup>1✉</sup>, d.a.evs@mail.ru, Ю.Т. Цуканов<sup>1</sup>, А.Н. Кузовкин<sup>2</sup>, В.П. Дорофеева<sup>3</sup>, А.Ю. Цуканов<sup>1</sup>, М.Х. Аликберов<sup>1</sup>, И.О. Снитко<sup>3</sup>, И.Е. Винник<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

<sup>2</sup> Клиническая медико-санитарная часть №9; 644018, Россия, Омск, ул. 5-я Кордная, д. 73

<sup>3</sup> Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина; 644008, Россия, Омск, Институтская площадь, д. 1

## Резюме

**Введение.** Вопрос протекции ремоделирования венозной стенки у лиц со сниженными физическими нагрузками до сих пор остается актуальным и требует изучения.

**Цель.** Изучить влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) на ремоделирование венозной стенки при гиподинамии в эксперименте.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 15 половозрелых беспородных кобелях. 1-я группа (контрольная) – 5 собак, у которых изучалась нормальная анатомия медиальной подкожной вены. В остальных группах создана модель варикозного расширения вен нижних конечностей. Для создания условий гиподинамии выгул с собаками исключался. 5 собак 2-й группы (гиподинамия) фармакологического сопровождения не получали. 5 собак 3-й группы (гиподинамия + МОФФ) на протяжении 30 дней 1 раз в сутки с кормом перорально получали МОФФ в дозе 23,5 мг/кг массы тела, эквивалентной суточной дозе для человека массой 70 кг. Всем животным проводили этапное дулексное исследование с последующим морфологическим изучением медиальной подкожной вены.

**Результаты.** В обеих экспериментальных группах установлены клинические и морфологические признаки варикоза. 2-я группа характеризовалась выраженными атрофическими процессами в гладкомышечных и соединительнотканых компонентах с нарушением гистоархитектоники, уменьшением толщины стенки ( $p < 0,005$ ), значительным расширением просвета ( $p < 0,005$ ) и лимфогистиоцитарной инфильтрацией наружной оболочки. 3-я группа также характеризовалась атрофическими изменениями. Однако эктазии просвета вены во всех срезах не установлено ( $p < 0,005$ ). В первую очередь данный факт связан с сохранением мышечного слоя вены, вероятно, за счет отсутствия воспалительных изменений в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации.

**Заключение.** Применение препаратов МОФФ уменьшило гипотрофию венозной стенки при гиподинамии в условиях хронического эксперимента. Данный эффект требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях для возможной экстраполяции на профилактику варикозной болезни в группах риска. Также требует дальнейшего изучения лимфогистиоцитарная инфильтрация наружной стенки вены.

**Ключевые слова:** флебопатия, варикоз, гиподинамия, МОФФ, морфология

**Для цитирования:** Евсюков ДА, Цуканов ЮТ, Кузовкин АН, Дорофеева ВП, Аликберов МХ, Цуканов АЮ, Снитко ИО, Винник ИЕ. Особенности влияния микронизированной очищенной флавоноидной фракции на ремоделирование венозной стенки при гиподинамии в эксперименте. *Амбулаторная хирургия*. 2025;22(1):102–109. <https://doi.org/10.21518/akh2025-025>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of the influence of micronized purified flavonoid fraction on remodeling of the venous wall during hypodynamia in the experiment

Dmitriy A. Evsyukov<sup>1✉</sup>, d.a.evs@mail.ru, Yuriy T. Tsukanov<sup>1</sup>, Aleksandr N. Kuzovkin<sup>2</sup>, Vera P. Dorofeeva<sup>3</sup>, Anton Yu. Tsukanov<sup>1</sup>, Murat Kh. Alikberov<sup>1</sup>, Ilya O. Snitko<sup>3</sup>, Ilya E. Vinnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

<sup>2</sup> Clinical Medical and Sanitary Unit No. 9; 73, 5<sup>th</sup> Kordnaya St., Omsk, 644018, Russia

<sup>3</sup> Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; 1, Institutskaya Square, Omsk, 644008, Russia

## Abstract

**Introduction.** The issue of protecting venous wall remodeling in individuals with reduced physical activity remains relevant and requires study.

**Aim.** To study the effect of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on venous wall remodeling during hypodynamia in an experiment.

**Materials and methods.** The experiment was performed on 15 sexually mature mongrel male dogs. The 1<sup>st</sup> group (control) included 5 dogs, in which the normal anatomy of the medial saphenous vein was studied. In the remaining groups, a model of varicose veins of the lower extremities was created. To create conditions of hypodynamia, walking the dogs was excluded. 5 dogs of the 2<sup>nd</sup> group (hypodynamia) did not receive pharmacological support. 5 dogs of the 3<sup>rd</sup> group (hypodynamia + MPFF) received MPFF orally with food for 30 days once a day at a dose of 23.5 mg/kg of body weight, equivalent to the daily dose for a human weighing 70 kg. All animals underwent a staged duplex study followed by morphological study of the medial saphenous vein.

**Results.** In both experimental groups, clinical and morphological signs of varicose veins were established. The 2<sup>nd</sup> group was characterized by pronounced atrophic processes in the smooth muscle and connective tissue components with disruption of the histoarchitecture, a decrease in wall thickness ( $p < 0.005$ ), with a significant expansion of the lumen ( $p < 0.005$ ) and lymphohistiocytic infiltration of the outer shell. The 3<sup>rd</sup> group was also characterized by atrophic changes. However, ectasia of the vein lumen was not established in all sections ( $p < 0.005$ ). First of all, this fact is associated with the preservation of the muscular layer of the vein, probably due to the absence of inflammatory changes in the form of lymphohistiocytic infiltration.

**Conclusion.** The use of MPFF preparations reduced venous wall hypotrophy during hypodynamia in a chronic experiment. This effect requires further study in clinical trials for possible extrapolation to the prevention of varicose disease in risk groups. Lymphohistiocytic infiltration of the outer wall of the vein also requires further study.

**Keywords:** phlebopathy, varicose veins, hypodynamia, MPFF, morphology

**For citation:** Yevsyukov DA, Tsukanov YuT, Kuzovkin AN, Dorofeeva VP, Tsukanov AYu, Alikberov MKh, Snitko IO, Vinnik IE. Features of the influence of micronized purified flavonoid fraction on remodeling of the venous wall during hypodynamia in the experiment. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2025;22(1):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2025-025>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Образ и темп жизни современного человека часто характеризуются снижением ежедневных физических нагрузок, что может привести к серьезным последствиям для здоровья, в частности к развитию варикозной болезни (ВБ) [1–4]. Вместе с этим гиподинамия приводит к быстрым атрофическим процессам в стенке вены в дебюте заболевания и является неблагоприятным декомпенсаторным прогностическим маркером [5]. Известно, что препараты микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) обладают защитными венопротективными функциями и препятствуют прогрессированию заболевания [6–9]. В связи с этим вопрос протекции ремоделирования венозной стенки у лиц со сниженными физическими нагрузками до сих пор остается актуальным и требует изучения на начальных этапах инициации ВБ.

**Цель работы** – изучить влияние МОФФ<sup>1</sup> на ремоделирование венозной стенки при гиподинамии в эксперименте.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 15 половозрелых беспородных некастрированных кобелях массой 15 000–17 000 г с индексом кондиции тела от 3 до 4, разделенных на 3 группы. На проведение исследования получено положительное заключение этического комитета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава РФ №14 от 26.10.2022. Эксперимент проведен на беспородных собаках, содержащихся в виварии, на базе факультета ветеринарной медицины

<sup>1</sup>Общая характеристика лекарственного препарата Детралекс РУ ЛП-№(000880)-(РГ-РУ).

и биотехнологии ФГБОУ ВО ОмГАУ им. П.А. Столыпина в строгом соответствии с нормативно-правовыми актами Российской Федерации по работе с животными<sup>2</sup> [10].

1-я группа (контрольная) – 5 собак с исключением выгула, у которых изучалась нормальная анатомия медиальной подкожной вены (МПВ).

В остальных группах создана модель варикозного расширения вен нижних конечностей (патент на изобретение №2823139 от 18.07.2024) [11], заключающаяся в дозированном сужении просвета бедренной вены на 1/2 путем ее лигирования на металлическом протекторе в виде L-изогнутой спицы с одновременным гормональным парентеральным фармакологическим сопровождением препаратами гексэстрола в дозе 0,09 мг/кг и прогестерона 0,1 мл 1%/кг.

Для создания условий гиподинамии на 14-й день после моделирования ВБ выгул с собаками исключался, животные находились под присмотром в стандартном закрытом вольере размером 2,5 × 2,5 × 1,5 м с исключением возможности бега и прыжков.

2-я группа (гиподинамия) – 5 собак без фармакологического сопровождения.

3-я группа (гиподинамия + МОФФ) – 5 собак на протяжении 30 дней 1 раз в сутки с кормом перорально получали МОФФ в дозе 23,5 мг/кг массы тела, эквивалентной суточной дозе для человека массой 70 кг,

<sup>2</sup>Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Режим доступа: [https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive\\_201063\\_rus.pdf](https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf).

согласно актуальной официальной инструкции к препаратам, видовым особенностям животного с применением соответствующих коэффициентов [12].

С помощью дуплексного сканирования на УЗИ-аппарате SonoSite 180 Plus линейным датчиком с частотой 10 МГц осуществляли ежедневный контроль за гемодинамическими параметрами венозной стенки собаки в положении стоя на 4 конечностях (эквивалентно исследованию человека, стоящего на ногах). Рефлюкс индуцировали путем повышения внутрибрюшного давления собаки с помощью компрессии ее ладонью ассистента. Рефлюкс фиксировали с помощью цветового доплеровского картирования и считали положительным при его длительности более 1,5 сек. Протяженность рефлюкса определяли по сегментам, скорость рефлюксной волны измеряли в см/с.

На 45-й день от начала эксперимента выполняли флебэктомию МПВ на задней конечности. Препарат фиксировали в 10%-ном растворе формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы. Поперечные и продольные срезы толщиной 6–7 мк окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Полученный гистологический материал изучали на микроскопе XSZ-158T при помощи видеоокуляра YW500 с использованием программного обеспечения Tourview v. 4.11.19728.20211022 с увеличением PL4x/0.10, PL10x/0.25 и PL20x/0.65.

Для статистической обработки данных применяли компьютерную программу StatSoft STATISTICA 12. В связи с отсутствием нормального распределения

признаков по критериям Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова все данные рассматривались как непараметрические с определением медианы. С целью оценки распределения непрерывных величин в несвязанных группах использовали U-критерий Манна – Уитни, в связанных – Вилкоксона.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

В отличие от группы контроля, в обеих экспериментальных группах, кроме расширения ствола МПВ, стали контурировать добавочные притоки (рис. 1).

При дуплексном сканировании во 2-й и 3-й группах наружные диаметры МПВ превышали исходные значения (2,4 мм; 1,8 мм соответственно (N = 0,8 мм)) (p < 0,005, критерий Вилкоксона), однако значимой разницы между собой не имели (p = 0,770, U-критерий Манна – Уитни) (рис. 2).

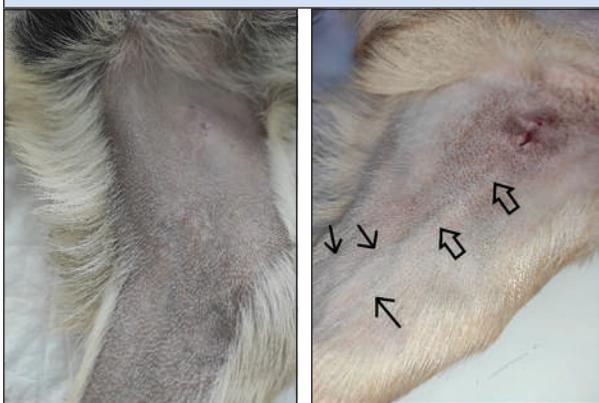
В этих же группах зарегистрирован венозный рефлюкс. Однако во 2-й группе рефлюкс характеризовался большими скоростными (30 см/сек) (рис. 3) и временными (3 сек) (рис. 4) характеристиками (p = 0,001, U-критерий Манна – Уитни), а также был больше по протяженности (до верхней трети голени).

При морфологическом исследовании в обеих экспериментальных группах выявлено ремоделирование как в соединительнотканых элементах, так и в гладкомышечных клетках венозной стенки, отличное от нормы (рис. 5).

2-я группа характеризовалась выраженными атрофическими процессами в гладкомышечных и соединительнотканых компонентах с нарушением гистоархитектоники: уменьшение толщины стенки (до 0,112 мм, в 1-й группе – 0,236 мм) (p < 0,005, U-критерий Манна – Уитни),

**Рисунок 1.** Медиальная подкожная вена собаки контрольной группы и медиальная подкожная вена собаки с притоками левого бедра во 2-й группе на 45-е сут. после начала эксперимента

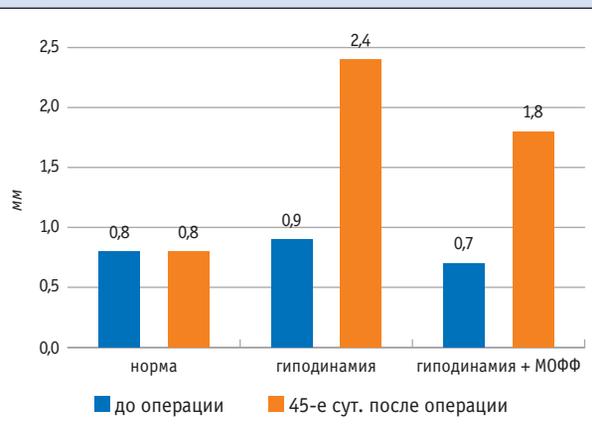
**Figure 1.** The medial saphenous vein of the dog in the control group and the medial saphenous vein of the dog with tributaries of the left thigh in the 2<sup>nd</sup> group on the 45<sup>th</sup> day after the start of the experiment



*Примечание.* Большими стрелками указан ствол медиальной подкожной вены, маленькими стрелками – контурирующие притоки.

**Рисунок 2.** Диаметр медиальной подкожной вены в экспериментальных группах (мм) до операции и на 45-е сут. после начала эксперимента

**Figure 2.** Diameter of the medial saphenous vein before surgery and 45 days after the start of the experiment

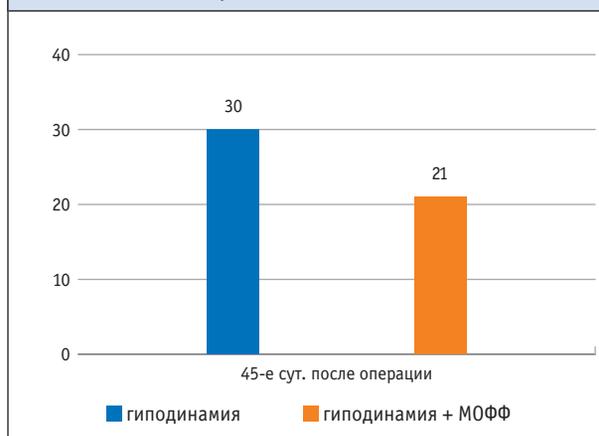


эктазия просвета (до 2,228 мм, в 1-й группе – 0,721 мм) ( $p < 0,005$ , U-критерий Манна – Уитни). Практически вся стенка представлена плотной фиброзной тканью с почти полным отсутствием мышечного слоя (рис. 6).

Эндотелиоциты расплющены по внутренней поверхности стенки. Внутренняя эластическая мембрана отсутствует. Клапаны в виде истонченных волокон соединительной ткани. Медиа представлена единичными атрофированными миоцитами. Большая часть среднего слоя в виде плотной соединительной ткани без эластических волокон. Адвентия представлена фиброзной тканью без эластических волокон (рис. 7). Наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация наружной оболочки (рис. 8).

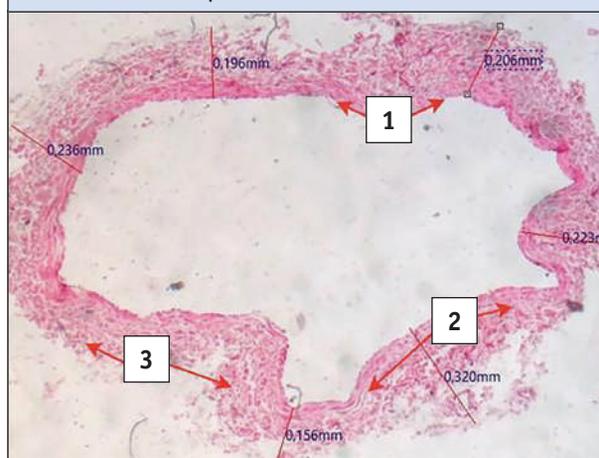
**Рисунок 3.** Скорость рефлюкса (см/сек) по медиальной подкожной вене в группах на 45-е сут. после начала эксперимента

**Figure 3.** Difference in reflux rate by medial saphenous vein in groups on the 45<sup>th</sup> day after the start of the experiment



**Рисунок 5.** Нормальная морфологическая анатомия медиальной подкожной вены собаки

**Figure 5.** Normal morphological anatomy of the canine medial saphenous vein



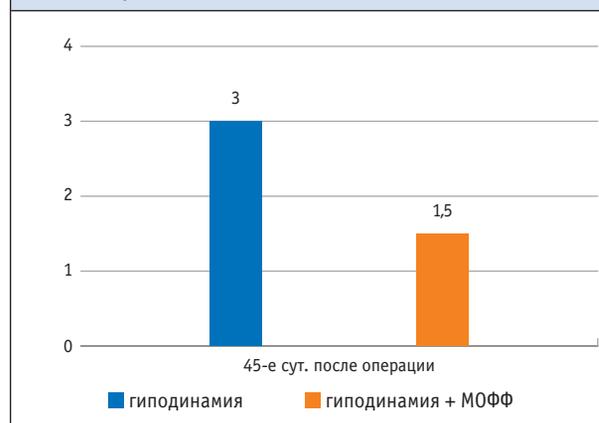
Примечание. 1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвентия.

3-я группа также характеризовалась атрофическими изменениями. Однако, в отличие от 2-й группы, оформленность слоев стенки сохранена, эктазия просвета вены во всех срезах была минимальной (1,650 мм, в 1-й группе – 0,721 мм) ( $p < 0,005$ , U-критерий Манна – Уитни). В первую очередь данный факт связан с большим сохранением мышечного слоя вены и минимальной выраженностью, а местами и с отсутствием воспалительных изменений в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации (рис. 9).

Внутренняя поверхность слегка волнистая, эндотелиоциты со вспученными ядрами. Внутренняя

**Рисунок 4.** Продолжительность рефлюкса (сек) по медиальной подкожной вене на 45-е сут. после начала эксперимента

**Figure 4.** Duration of reflux according to medial saphenous vein on the 45<sup>th</sup> day after the start of the experiment



**Рисунок 6.** Стенка медиальной подкожной вены собаки при гиподинамии. Окраска: гематоксилин и эозин. PL4×/0.10

**Figure 6.** Wall of the medial saphenous vein of a dog with physical inactivity. Hematoxylin and eosin staining. PL4×/0.10



Примечание. 1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвентия.

эластическая мембрана прослеживается обрывками, разволокнена на сохранных участках. Миоциты средней оболочки неравномерно атрофированы. Миоциты наружных отделов меди имеют косое расположение. Среди миоцитов неравномерный межфасцикулярный фиброз со сдавлением смежных миоцитов. Эластический каркас в виде единичных волокон. Наружная оболочка выражено склерозирована, несколько

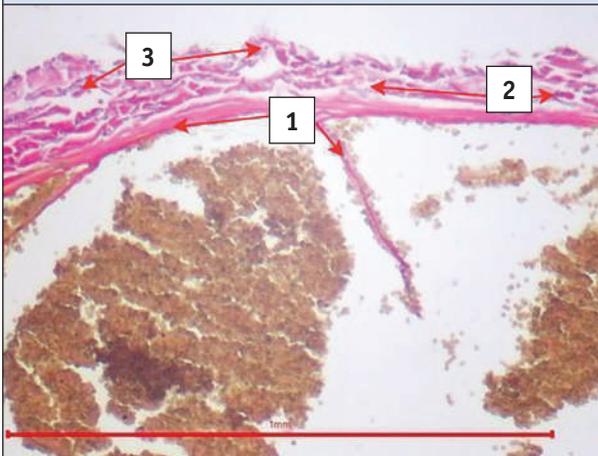
утолщена, с распространением коллагеновых волокон на наружные отделы меди. Эластические волокна у края меди четко не прослеживаются (рис. 10).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В экспериментальном исследовании нами изучено влияние МОФФ при гиподинамии на начальных этапах ремоделирования ВБ в хроническом эксперименте. Получены

**Рисунок 7.** Стенка медиальной подкожной вены собаки при гиподинамии. Окраска: гематоксилин и эозин. PL4×/0.25

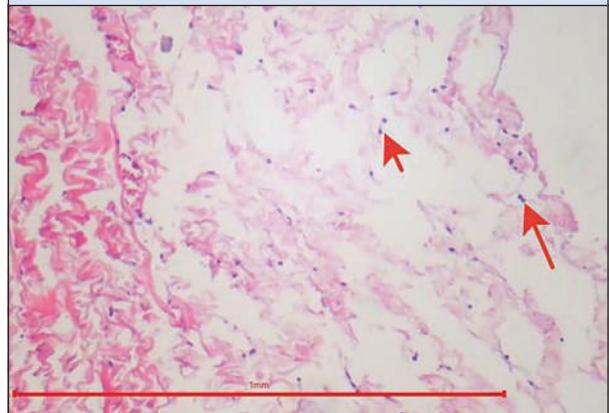
**Figure 7.** Wall of the medial saphenous vein of a dog with physical inactivity. Hematoxylin and eosin staining. PL4×/0.25



Примечание. 1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвентиция.

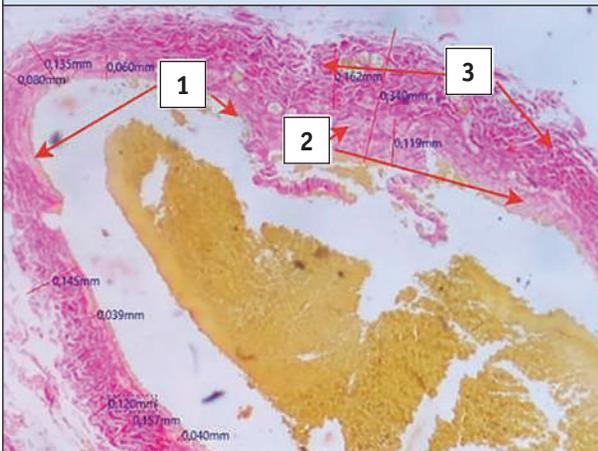
**Рисунок 8.** Лимфогистиоцитарная инфильтрация (указана стрелкой) наружной оболочки медиальной подкожной вены в группе гиподинамии. Окраска: гематоксилин и эозин. PL20×/0.65

**Figure 8.** Lymphohistiocytic infiltration (indicated by arrow) of the outer membrane of the medial saphenous vein with physical inactivity. Hematoxylin and eosin staining. PL20×/0.65



**Рисунок 9.** Стенка медиальной подкожной вены собаки в группе «гиподинамия + микронизированная очищенная флавоноидная фракция». Окраска: гематоксилин и эозин. PL4×/0.10

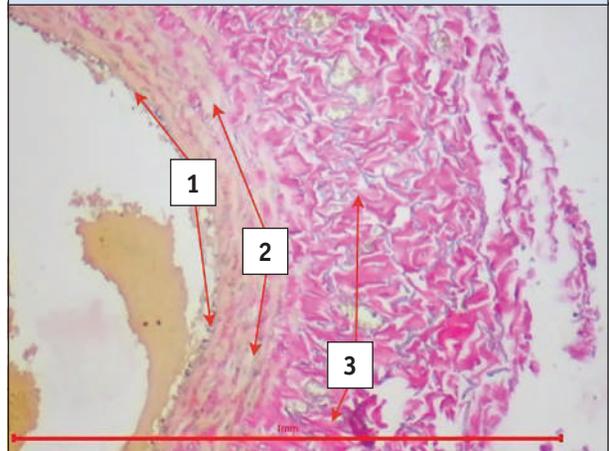
**Figure 9.** Wall of the medial saphenous vein of a dog in the hypodynamia group + micronized purified flavonoid fraction. Hematoxylin and eosin staining. PL4×/0.10



Примечание. 1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвентиция.

**Рисунок 10.** Стенка медиальной подкожной вены собаки в группе «гиподинамия + микронизированная очищенная флавоноидная фракция». Окраска: гематоксилин и эозин. PL4×/0.25

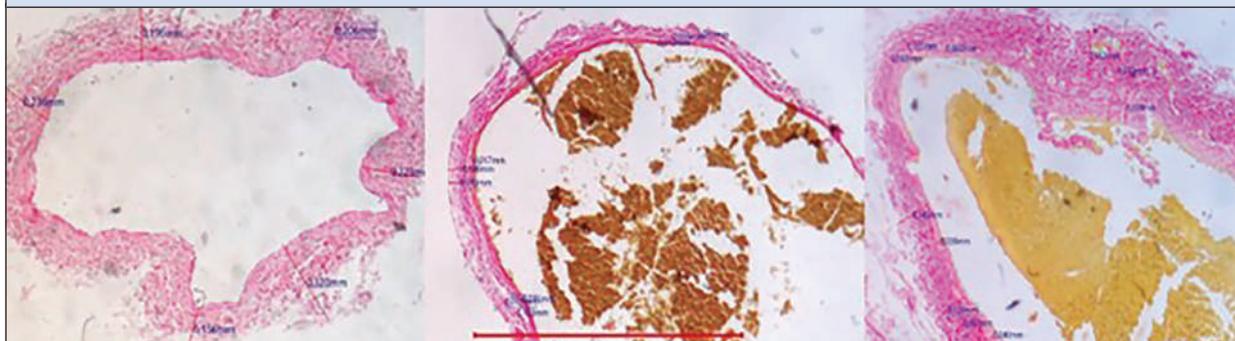
**Figure 10.** Wall of the medial saphenous vein of a dog in the hypodynamia group + micronized purified flavonoid fraction. Hematoxylin and eosin staining. PL4×/0.25



Примечание. 1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвентиция.

**Рисунок 11.** Сравнение медиальной подкожной вены собак в норме, при гиподинамии, при гиподинамией + микронизированная очищенная флавоноидная фракция (слева направо соответственно). Окраска: гематоксилин и эозин. PL4×/0.10

**Figure 11.** Comparison of medial saphenous vein of dogs in normal conditions, with hypodynamia, with hypodynamia + micronized purified flavonoid fraction (from left to right, respectively). Hematoxylin and eosin staining. PL4×/0.10



показательные данные (рис. 11), наглядно иллюстрирующие характер изменений в венозной стенке без и при фармакологическом сопровождении препаратами МОФФ.

Венопротективные свойства МОФФ широко освещены в доступной литературе. Однако большинство работ посвящено либо клиническим исследованиям у лиц с уже развившейся ВБ [13–18], либо экспериментальным моделям острого венозного поражения [19, 20].

В группе гиподинамии на раннем этапе исследования выявлены морфологические признаки декомпенсации в виде атрофии всех слоев стенки, потери ее каркасных свойств, приводящих к эктазии не только самой стенки, но и просвета, т. е. классической картины ВБ.

В группе с отсутствием физической нагрузки, но с фармакологическим сопровождением препаратами МОФФ отмечено сохранение гистоархитектоники стенки, сохранение мышечного домена, отсутствие эктазии просвета – признаки морфологической компенсации.

По данным литературы, воспалительные процессы в венозной стенке возникают из-за адгезии и «миграции» лимфоцитов в субэндотелиальное пространство, далее – в среднюю оболочку (повреждение по типу «изнутри-наружу») [21–26]. В нашем исследовании также выявлено асептическое воспаление венозной стенки. Однако, в отличие от предыдущих

работ, на ранних этапах инициации ВБ воспаление в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации установлено в пределах наружного слоя (повреждение по типу «снаружи-вовнутрь»), ярко выраженное в группе гиподинамии. Подобные находки уже ранее были описаны в работах П.Г. Швальба и соавт. [27, 28]. Однако данный факт требует пристального внимания и дальнейшего изучения.

Венопротективные свойства МОФФ, использованные в 3-й группе, практически полностью подавили локальную воспалительную реакцию в наружном слое вены, что позволило предотвратить быстрый процесс ремоделирования стенки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препаратов МОФФ уменьшило гипотрофию венозной стенки при гиподинамии в условиях хронического эксперимента. Данный эффект требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях для возможной экстраполяции на профилактику ВБ в группах риска. Также дальнейшего изучения требует лимфогистиоцитарная инфильтрация наружной стенки вены.

Поступила / Received 17.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2025

Принята в печать / Accepted 07.04.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Богачев ВЮ, Росуховский ДА, Борсук ДА, Шонов ОА, Манджикян ОП, Лобасов КВ и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению С1-клинического класса хронических заболеваний вен (ретикулярный варикоз и телеангиэктазии). *Амбулаторная хирургия*. 2020;(3-4):140–206. <https://doi.org/10.21518/18/1995-1477-2020-3-4-140-206>.  
Bogachev VYu, Rosukhovskiy DA, Borsuk DA, Shonov OA, Manjikyan OP, Lobastov KV et al. Russian clinical practice guidelines for the management of c1 clinical class of chronic venous disorders (reticular veins and telangiectasias). *Ambulatoynaya Khirurgiya*. 2020;(3-4):140–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/18/1995-1477-2020-3-4-140-206>.
2. Joseph N, B A, Faizan Thouseef M, Devi M U, Abna A, Juneja I. A multicenter review of epidemiology and management of varicose veins for national guidance. *Ann Med Surg*. 2016;8:21–27. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.04.024>.
3. Chen CL, Guo HR. Varicose veins in hairdressers and associated risk factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;28(14):885. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-885>.

4. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ, Василевич ВВ, Баженов ВН, Притыкина ТВ, Мозговой СИ. Сравнительное исследование морфологии вен, содержания тканевых гормонов роста и метаболитов соединительной ткани при варикозном синдроме. *Флебология*. 2008;2(1):14–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ndydx>.  
Tsukanov YuT, Tsukanov AiU, Vasilevich VV, Bazhenov VN, Pritykina TV, Mozgovo SI. Comparative study of vein's morphology, tissue hormones and metabolite levels in the interstitial tissue of patients with varicose syndrome. *Flebologiya*. 2008;2(1):14–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ndydx>.
5. Евсюков ДА, Цуканов АЮ, Цуканов ЮТ, Дорофеева ВП, Кузовкин АН, Снитко ИО, Винник ИЕ. Влияние физической нагрузки на развитие варикоза в хроническом эксперименте у животных. В: Шайдаков ЕВ (ред.). *16-й Санкт-Петербургский Венозный форум. Актуальные вопросы флебологии: сборник тезисов. Санкт-Петербург, 29 ноября – 1 декабря 2023 г.* СПб.; 2023. С. 23–24. Режим доступа: [https://venousforums.spb.org/wp-content/uploads/СПб-Венозный-Форум\\_сборник-тезисов-2023.pdf](https://venousforums.spb.org/wp-content/uploads/СПб-Венозный-Форум_сборник-тезисов-2023.pdf).
6. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ. Периоперационное применение микронизированной очищенной флавоноидной фракции при эндоваскулярном лечении варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(2):88–95. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019214>.  
Vogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu. Perioperative use of micronized purified flavonoid fraction in endovascular treatment of varicose veins. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(2):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019214>.
7. Tsoukanov YuT, Tsoukanov AYu, Nikolaychuk A. Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible signs (COs), and its correction with MPFF treatment. *Phlebolympology*. 2015;22(1):18–24. Available at: <https://diosmin.vn/wp-content/uploads/2021/06/4.NC-Yu.-T.-Tsoukanov.pdf>.
8. Илюхин ЕА, Кургинян ХМ, Коваленко КЗ, Норвардян АМ, Абухамдан АС, Геворгян АА, Картоев ИР. Влияние микронизированной очищенной флавоноидной фракции на динамику субъективных симптомов у пациентов с варикозной болезнью после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен и устранения варикозно измененных притоков: рандомизированное контролируемое исследование демо. *Флебология*. 2024;18(2):122–131. <https://doi.org/10.17116/flebo202418021122>.  
Ilyukhin EA, Kurginyan KhM, Kovalenko KE, Norvardyan AM, Abukhamdan AS, Gevorgyan AA, Kartoev IR. Impact of Micronized Purified Flavonoid Fraction on Venous Symptoms After Endovenous Laser Ablation: a Randomized Controlled Trial DEMO. *Flebologiya*. 2024;18(2):122–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202418021122>.
9. Бузлама АВ, Верлина АА, Кузнецов АЮ, Алексенко ЕА. Сравнительная оценка влияния флеботропных средств на проницаемость сосудистой стенки в доклинических исследованиях. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):150–158. <https://doi.org/10.21518/akh2023-042>.  
Buzlama AV, Verlina AA, Kuznetsov AYu, Aleksenko EA. Comparative evaluation of effect of phlebotropic agents on vascular wall permeability in preclinical studies. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):150–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-042>.
10. Горбунова НА. *Регламентация экспериментов на животных – этика, законодательства, альтернативы*. М.; 1998. 18 с.
11. Цуканов АЮ, Цуканов ЮТ, Евсюков ДА, Новиков АА, Дорофеева ВП. *Способ моделирования варикозной болезни вен нижних конечностей у собак*. Патент RU 2823139 С1, 18.07.2024. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2823139C1/ru>.
12. Шекунова ЕВ, Ковалева МА, Макарова МН, Макаров ВГ. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.  
Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2020;10(1):19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
13. Поздняков ДИ, Шабанова НБ, Герашченко АД, Саркисян КХ. Сравнительная оценка эффективности применения гелей венотонизирующего действия. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):119–126. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-119-126>.  
Pozdnyakov DI, Shabanova NB, Gerashchenko AD, Sarkisyan KK. Comparative evaluation of the effectiveness of phlebotonic gels. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-119-126>.
14. Bogachev V, Boldin B, Turkin P, Samenkov A, Dzhennina O. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. *Future Cardiol*. 2022;18(10):777–785. <https://doi.org/10.2217/fca-2022-0026>.
15. Khryshchanovich VY, Nebylitsin YS, Kosinets VA. Efficacy of Micronized Purified Flavonoid Fraction-Based Venoactive Therapy After Endovenous Mechanochemical Obliteration: Prospective Comparative Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(3):349–358. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00249-4>.
16. Nicolaidis AN. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther*. 2020;37(Suppl. 1):1–5. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01218-8>.
17. Cui HJ, Wu YF. The Effects of Different Dosages on Micronized Purified Flavonoid Fraction's Treatment of Lower Limb Chronic Venous Disease: A Meta-Analysis. *J Endovasc Ther*. 2024;15266028241262700. <https://doi.org/10.1177/15266028241262700>.
18. Tsukanov YuT, Tsukanov AYu. Diagnosis and treatment of situational great saphenous vein reflux in daily medical practice. *Phlebolympology*. 2017;24(3):144–151. Available at: <https://www.phlebolympology.org/diagnosis-and-treatment-of-situational-great-saphenous-vein-reflux-in-daily-medical-practice/>.
19. 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>.
20. das Graças C de Souza M, Cyrino FZ, de Carvalho JJ, Blanc-Guillemaud V, Bouskela E. Protective effects of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) on a novel experimental model of chronic venous hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(5):694–702. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.009>.
21. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2007;21(3):260–266. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2007.03.011>.
22. Hahn TL, Unthank JL, Lalka SG. Increased hindlimbleukocyte concentration in a chronic rodent model of venous hypertension. *J Surg Res*. 1999;81(1):38–41. <https://doi.org/10.1006/jsre.1998.5518>.
23. Labropoulos N. How Does Chronic Venous Disease Progress from the First Symptoms to the Advanced Stages? A Review. *Adv Ther*. 2019;36(Suppl. 1):13–19. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0885-3>.
24. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ, Щеглов АЮ, Мозговой СИ. Патоморфологические аспекты варикозного поражения вен нижней половины туловища. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2006;(3):50–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/rtsjal>.  
Tsukanov YuT, Tsukanov AYu, Sheglov AYu, Mozgovo SI. Morphological aspects of varicosities of lower half of the body. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2006;(3):50–61 (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/rtsjal>.
25. Sayer GL, Smith PD. Immunocytochemical characterisation of the inflammatory cell infiltrate of varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;28(5):479–483. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2004.07.023>.
26. Сапелкин СВ. Некоторые вопросы патогенеза и клинической симптоматики при хронической венозной недостаточности. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005;11(3):130–135. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pfrnpj>.  
Sapelkin SV. Selected issues of pathogenesis and clinical symptomatology of chronic venous insufficiency. *Angiology and Vascular Surgery*. 2005;11(3):130–135. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pfrnpj>.
27. Думне ЭП, Ухов ЮИ, Швальб ПГ. *Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей*. М.: Медицина; 1982. 168 с.
28. Швальб ПГ, Ухов ЮИ. *Патология венозного возврата из нижних конечностей*. Рязань; 2009. 152 с.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Д.В. Евсюков, А.Ю. Цуканов

Концепция и дизайн исследования – Д.В. Евсюков, Ю.Т. Цуканов, В.П. Дорофеева, А.Ю. Цуканов, М.Х. Аликберов, А.Н. Кузовкин

Написание текста – Д.В. Евсюков, Ю.Т. Цуканов, В.П. Дорофеева, А.Ю. Цуканов, М.Х. Аликберов

Сбор и обработка материала – Д.В. Евсюков, В.П. Дорофеева, И.О. Снитко, А.Ю. Цуканов, А.Н. Кузовкин, И.Е. Винник

Анализ материала – Д.В. Евсюков, И.О. Снитко, А.Ю. Цуканов, А.Н. Кузовкин

Статистическая обработка – Д.В. Евсюков

Редактирование – Д.В. Евсюков, Ю.Т. Цуканов, В.П. Дорофеева, А.Ю. Цуканов, М.Х. Аликберов

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.В. Евсюков, Ю.Т. Цуканов, В.П. Дорофеева, А.Ю. Цуканов, М.Х. Аликберов

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Dmitry A. Yevsyukov, Anton Yu. Tsukanov

Study concept and design – Dmitry A. Yevsyukov, Yuri T. Tsukanov, Vera P. Dorofeeva, Anton Yu. Tsukanov, Murat K. Alikberov, Aleksandr N. Kuzovkin

Text development – Dmitry A. Yevsyukov, Yuri T. Tsukanov, Vera P. Dorofeeva, Anton Yu. Tsukanov, Murat K. Alikberov

Collection and processing of material – Dmitry A. Yevsyukov, Vera P. Dorofeeva, Ilya O. Snitko, Anton Yu. Tsukanov, Aleksandr N. Kuzovkin, Ilya E. Vinnik

Material analysis – Dmitry A. Yevsyukov, Ilya O. Snitko, Anton Yu. Tsukanov, Aleksandr N. Kuzovkin

Statistical processing – Dmitry A. Yevsyukov

Editing – Dmitry A. Yevsyukov, Yuri T. Tsukanov, Vera P. Dorofeeva, Anton Yu. Tsukanov, Murat K. Alikberov

Approval of the final version of the article – Dmitry A. Yevsyukov, Yuri T. Tsukanov, Vera P. Dorofeeva, Anton Yu. Tsukanov, Murat K. Alikberov

**Информация об авторах:**

**Евсюков Дмитрий Алексеевич**, врач-хирург, ассистент кафедры хирургических болезней и урологии дополнительного последиplomного образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0002-7910-8510>; d.a.evs@mail.ru

**Цуканов Юрий Тихонович**, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и урологии дополнительного последиplomного образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>; yutsoukanov@mail.ru

**Кузовкин Александр Николаевич**, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением, Клиническая медико-санитарная часть №9; 644018, Россия, Омск, ул. 5-я Кордная, д. 73; [fearscath@gmail.com](mailto:fearscath@gmail.com)

**Дорофеева Вера Павловна**, к.м.н., доцент кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина; 644008, Россия, Омск, Институтская площадь, д. 1; [vp.dorofeeva@omgau.org](mailto:vp.dorofeeva@omgau.org)

**Цуканов Антон Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии дополнительного последиplomного образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [tsoukanov2000@mail.ru](mailto:tsoukanov2000@mail.ru)

**Аликберов Мурат Ханалиевич**, к.м.н., ассистент кафедры стоматологии дополнительного последиplomного образования, Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; [Alikberovm@mail.ru](mailto:Alikberovm@mail.ru)

**Снитко Илья Олегович**, к.м.н., старший преподаватель кафедры диагностики, внутренних незаразных болезней, фармакологии, хирургии и акушерства, Омский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина; 644008, Россия, Омск, Институтская площадь, д. 1; [io.snitko@omgau.org](mailto:io.snitko@omgau.org)

**Винник Илья Евгеньевич**, врач-патологоанатом, Клиническая медико-санитарная часть №9; 644018, Россия, Омск, ул. 5-я Кордная, д. 73; <https://orcid.org/0009-0008-7644-2506>; [fearscath@gmail.com](mailto:fearscath@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Dmitry A. Yevsyukov**, Surgeon, Assistant of the Department of Surgical Diseases and Urology of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7910-8510>; d.a.evs@mail.ru

**Yuri T. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases and Urology of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5742-0231>; yutsoukanov@mail.ru

**Aleksandr N. Kuzovkin**, Pathologist, Head of the Pathological Anatomy Department, Clinical Medical and Sanitary Unit No. 9; 73, 5<sup>th</sup> Kordnaya St., Omsk, 644018, Russia; [fearscath@gmail.com](mailto:fearscath@gmail.com)

**Vera P. Dorofeeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Diagnostics, Internal Non-Communicable Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; 1, Institutskaya Square, Omsk, 644008, Russia; [vp.dorofeeva@omgau.org](mailto:vp.dorofeeva@omgau.org)

**Anton Yu. Tsukanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [tsoukanov2000@mail.ru](mailto:tsoukanov2000@mail.ru)

**Murat K. Alikberov**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dentistry, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; [Alikberovm@mail.ru](mailto:Alikberovm@mail.ru)

**Ilya O. Snitko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Diagnostics, Internal Non-Communicable Diseases, Pharmacology, Surgery and Obstetrics, Omsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin; 1, Institutskaya Square, Omsk, 644008, Russia; [io.snitko@omgau.org](mailto:io.snitko@omgau.org)

**Ilya E. Vinnik**, Pathologist, Clinical Medical and Sanitary Unit No. 9; 73, 5<sup>th</sup> Kordnaya St., Omsk, 644018, Russia; [fearscath@gmail.com](mailto:fearscath@gmail.com)