



Обзор

# NLRP3-инфламмосомы как мишень действия флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях

Асташкин Е.И.<sup>1,2</sup> • Глезер М.Г.<sup>2</sup>

**Асташкин Евгений Иванович** – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины<sup>1</sup>; профессор кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-9071>.  
E-mail: ast-med@mail.ru

**Глезер Мария Генриховна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>.  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: 287ast@mail.ru

Варикозная болезнь нижних конечностей – воспалительное заболевание с нарушением структуры и функциональной активности клапанов вен, венозных стенок и клеток, а также с неадекватной активностью инфильтрированных лейкоцитов. В видоизмененных варикозных венах наблюдается увеличение венозного давления, накопление и застой крови, ишемия, нарушение метаболизма и энергетического обмена, что находит свое отражение в клинических проявлениях – боли, отеках, и в осложнениях – формировании трофических язв. В течение многих лет для лечения варикозной болезни вен и ее осложнений используют флавоноиды. Из них наиболее эффективны гесперидин и диосмин, а также их комбинации.

В обзоре излагаются современные представления об универсальности воспалительных процессов, играющих основную роль в формировании многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе венозной патологии. В последние годы установлено, что одна из ведущих причин возникновения воспаления – формирование внутриклеточных белковых комплексов – инфламмосом, которые не только инициируют процессы образования провоспалительных цитокинов, но также ответственны за их секрецию из клеток. Помимо этого, инфламмосомы контролируют развитие регулируемого некроза – пироптоза, участвующего

в процессе язвообразования. Активность инфламмосом может быть изменена с помощью различных механизмов, среди которых центральным признан синтез белков инфламмосом. Показано, что флавоноиды ингибируют активацию ключевого транскрипционного фактора NF-κB, что подавляет синтез белков, включая компоненты NLRP3-инфламмосом; уменьшают экспрессию NLRP3-рецептора, белка ASC, фермента каспазы-1, интерлейкинов IL-1β, IL-6 и фактора некроза опухоли α. Таким образом, получены объяснения положительных эффектов, наблюдаемых при использовании гесперидина, диосмина и их комбинации в клинической практике.

**Ключевые слова:** варикозные вены, гесперидин и диосмин, инфламмосомы NLRP3, регуляция воспаления, пироптоз, язвообразование

**Для цитирования:** Асташкин ЕИ, Глезер МГ. NLRP3-инфламмосомы как мишень действия флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях. Альманах клинической медицины. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-012.

Поступила 27.01.2024; доработана 01.05.2024; принята к публикации 13.05.2024; опубликована онлайн 13.06.2024

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**В**арикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) – широко распространенное заболевание, характеризующееся первичной варикозной трансформацией поверхностных вен: увеличением их диаметра и образованием извитых вен с измененной функциональной активностью. Со временем ВБНК прогрессирует и в результате постепенного увеличения венозного давления, структурных изменений и нарушения кровотока в глубоких венах превращается

из косметического дефекта в тяжелое заболевание, которое значимо снижает качество жизни пациентов [1, 2]. Клинические симптомы нарастают с длительностью заболевания и возрастом больных, проявляются отеками, болью, изменениями кожи (экзема, гиперпигментация, индурация) и тяжелыми осложнениями в виде трофических язв.

Частота выявления ВБНК широко варьирует, составляя от 2 до 60% и более [3]. Показатель существенно зависит от региона: наименьшие значения

зафиксированы в странах Африки, наибольшие – в Западной Европе и США [4, 5]. Несомненно, что различия обусловлены и характером собираемой информации – о ВБНК и ее стадиях или о хронической венозной недостаточности (ХВН).

По данным популяционного поперечного исследования И.А. Золотухина и соавт., в Российской Федерации ХВН выявлена у 69,3% из 703 обследованных жителей сельской местности [6]. Согласно результатам онлайн-опроса, проведенного в Бразилии, Чехии, Франции, Венгрии, Италии, Испании, Румынии и России среди 16 015 взрослых людей, предполагаемая распространенность ХВН, основанная на сообщаемых больными признаках и симптомах, составила 22% [7]. Показано, что к основным факторам риска относятся старший возраст, женский пол, ожирение, наличие других сопутствующих заболеваний, неблагоприятная наследственность, беременности в анамнезе [7–9].

По данным международного онлайн-опроса [7], пациенты в России имели в основном нетяжелую форму заболевания, и в отличие от других стран его начало не было связано с каким-либо из сезонов года, тогда как начало в летний период чаще отмечали в более южных странах – во Франции, Италии, Испании и Бразилии. С точки зрения ведения пациентов важно, что большинство людей с признаками и симптомами ХВН длительно не обращаются за помощью к врачу, а те, кто обращается, как правило, имеют более тяжелые формы заболевания. Это свидетельствует о низкой информированности населения о симптомах и признаках заболевания вен и низкой выявляемости заболевания вен при проведении профилактических осмотров. Некоторые терапевтические (фармакологические) подходы могут решать задачи, которые стоят при лечении пациентов с заболеваниями вен<sup>1</sup>: устранение или уменьшение выраженности субъективных симптомов хронических заболеваний вен (ХЗВ), профилактика развития или уменьшение выраженности венозных отеков, уменьшение риска нежелательных явлений и побочных эффектов после инвазивного лечения по поводу варикозного расширения вен, ускорение заживления трофических язв, уменьшение проявления липодерматосклероза, улучшение качества жизни пациентов.

В соответствии с данными, приведенными в международных [10–12] и российских клинических рекомендациях, утвержденных научно-практическим советом Минздрава России<sup>2</sup>, наряду с мероприятиями по изменению образа жизни, хирургическими вмешательствами и компрессионным лечением могут быть использованы лекарственные препараты из группы так называемых веноotonиков.

В обзоре представлены данные о влиянии флавоноидов гесперидина и диосмина при варикозной болезни вен и ее осложнениях на такую терапевтическую мишень, как NLRP3-инфламмосомы – ключевой фактор, регулирующий процессы воспаления.

### **Клиническое применение гесперидина и диосмина при варикозной болезни нижних конечностей**

Венотоники – весьма разнородная группа препаратов, имеющая различные механизмы действия. К этим препаратам относят кальция добезилат, сулодексид, рутозиды, экстракт листьев красного винограда, экстракт семян конского каштана, диосмин, гесперидин и комбинацию гесперидина и диосмина.

Основанием для включения этих лекарственных средств в клинические рекомендации стали многоцентровые исследования и метаанализы. В частности, было показано, что применение веноotonиков может существенно уменьшать выраженность клинических проявлений, сокращать число пациентов с более тяжелыми классами заболевания по СЕАР (международная классификация ХЗВ, основанная на клинических (Clinical), этиологических (Etiologic), анатомических (Anatomic), патофизиологических (Pathophysiologic) данных) [13], уменьшать степень венозной гипертензии, улучшать состояние микрососудов и крупных вен, снижать отечность ног [14, 15], в том числе при поведении хирургических вмешательств, а также способствовать заживлению трофических язв [16, 17].

Эффективность и безопасность применения при ХЗВ препаратов, входящих в состав микронизированной очищенной микрофлавоноидной фракции (МОФФ), а также растительных или полусинтетических веществ давно привлекают внимание исследователей, и изучение их свойств и механизма действия продолжается по настоящее время. Среди МОФФ наиболее полно исследованы диосмин и гесперидин. Диосмин – производное бензпирона, является биофлавоноидом (низкомолекулярное вещество растительного происхождения). Гесперидин также относится к классу биофлавоноидов, в большом количестве содержится в кожуре цитрусовых фруктов, особенно в апельсинах. Часто в клинической практике используется комбинированный препарат «гесперидин и диосмин» (МОФФ; 90% диосмина, 10% флавоноидов в пересчете на гесперидин).

В проспективном международном многоцентровом несравнительном исследовании RELIEF (англ. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids – Оценка рефлюкса и качества жизни на фоне терапии МОФФ) были



исследованы 5052 пациента с ХЗВ классов C0–C4 по CEAP из 23 стран [18]. Результаты показали, что уже через 6 мес. приема МОФФ в дозе 1000 мг/сут наблюдалось уменьшение симптомов тяжести в ногах, ощущения отека, судорог и боли, а также значительное уменьшение выраженности отеков ( $p = 0,0001$  для всех сравнений), сокращение числа пациентов с классами C3 и C4 и увеличение – с классами C0–C2 ( $p < 0,001$ ), а также улучшение качества жизни, оцененного по CIVIQ-20 (англ. Chronic Venous Insufficiency Questionnaire – Хроническая венозная недостаточность. Анкета для обследования) и специфическому для данного заболевания опроснику [19].

В исследование DECIDE были включены данные о 13 131 пациенте, наблюдавшемся 1323 врачами общей практики во Франции [20]. Установлено, что использование МОФФ 500 мг/сут в течение в среднем 63 сут. заметно снизило частоту симптомов ХЗВ. В наибольшей степени уменьшались такие проявления, как ощущение отека (на 48%), боль в ногах (на 57%), ночные судороги (на 61%) и покалывания (на 58%); значимо улучшалось качество жизни, оцененное по CIVIQ-20 [20].

В 2023 году опубликованы результаты международного исследования VEINSTEP (англ. chronic VEnous dIsorders maNagement and treatment effectiveness evaluation in chronic vEnous disease, an international Program – Ведение ХЗВ и оценка эффективности лечения при ХЗВ, международная программа), в которое вошли 6084 пациента в 9 странах мира (Коста-Рика, Китай, Доминиканская Республика, Гондурас, Мексика, Марокко, Панама, Румыния и Украина). Средний возраст пациентов –  $50,6 \pm 13,8$  года, индекс массы тела –  $28,0 \pm 4,9$  кг/м<sup>2</sup>, женщин – 78%, из них 85,3% с классом заболевания C1–C3 по классификации CEAP [21]. Важно, что в этом исследовании отмечено еще более раннее наступление эффекта, чем в исследовании DECIDE, и высокая удовлетворенность проводимым лечением. Так, консервативная терапия привела к общему улучшению симптомов через 2 нед. у 89% пациентов и через 4 нед. – у 96%. Улучшение таких проявлений, как боль, тяжесть в ногах, судороги и ощущение отека, отмечено у 82, 71, 45,5 и 46% больных соответственно. Консервативная терапия была связана со снижением общей интенсивности симптомов, произошедшей со временем и оцененной пациентами ( $-2,37 \pm 1,73$ ;  $p < 0,001$ ), и тяжести заболевания, оцененной врачами ( $-1,83 \pm 2,82$ ;  $p < 0,001$ ). Среди больных ВБНК консервативная терапия на основе МОФФ была связана с наибольшим снижением выраженности клинической симптоматики. Улучшение качества жизни, оцененное

по опроснику CIVIQ-14, наблюдали при всех видах лечения, но наибольшее – на фоне приема МОФФ [21]. Согласно данным, ранее опубликованным одной из стран-участниц этого проекта (Марокко, 3425 пациентов, 122 врача), лечение вазоактивными препаратами оказало наибольшее влияние на боль, тяжесть, судороги и отек (уменьшились на 46–57%); эффективность в отношении парестезии, зуда и жжения была ниже (уменьшились на 27–39%), но статистически значимой. Во всех трех доменах (болевого, физического, психологического) качества жизни опросника CIVIQ-14 также отмечено статистически значимое ( $p \leq 0,001$ ) улучшение [22].

В ряде исследований было показано, что гесперидин в сочетании с диосмином более эффективен при симптомах ХЗВ, чем монотерапия диосмином [23, 24].

В качестве объяснения положительных эффектов венотоников использовали данные о том, что они могут влиять на различные звенья патогенеза ВБНК, в частности уменьшать венозный стаз, повышать венозный тонус (благодаря подавлению активности фермента катехол-О-метилтрансферазы, который разрушает медиаторы, расслабляющие вены), улучшать лимфодренаж и микроциркуляцию крови в поверхностных и глубоких венах [16, 25]. В патогенезе ВБНК широко обсуждается роль воспаления в изменении структуры и функции венозной стенки и клапанов [26, 27], нарушение образования и деструкция коллагена [28, 29].

Показано, что флавоноиды предотвращают адгезию лейкоцитов к эндотелию [30], снижают образование молекул адгезии лейкоцитов (L-селектин) и эндотелия (ICAM-1, VCAM-1), которые способствуют связыванию лейкоцитов с эндотелием и их проникновению в ткань [31]. Флавоноиды уменьшают образование и эндотелиального фактора роста VEGF в сыворотке крови [32], соотношение L-селектин/CD62-L в моноцитах и нейтрофилах пациентов через 60 сут. терапии [33], что подавляет деструкцию вен и снижает проницаемость сосудистой стенки [16, 34–38]. Помимо индукции синтеза адгезионных молекул, VEGF-A является мощным митогеном для эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и регулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМР) [39]. Средний уровень VEGF у пациентов с ХВН 3–4-го класса достоверно выше, чем у здоровых людей. Исследование геномных ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Study, GWAS) в европейской популяции (14 824 человека), проведенное методом менделевской рандомизации, выявило статистически значимую связь между повышенными уровнями воспалительных

биомаркеров, такими как каспаза-8 (CASP-8) и VEGF-A, и риском ХЗВ, при этом 4EBP1 и MMP-10 оказались протективными факторами [40].

### **Потенциальная роль NLRP3-инфламмасом в воспалительном процессе, ассоциированном с хроническими заболеваниями вен**

В настоящее время взгляд на действие многих препаратов изменился. Это обусловлено тем, что открыт новый универсальный механизм, который регулирует возникновение и течение воспалительных процессов в организме. Показано, что важную роль в этих процессах играют внутриклеточные структуры, получившие название «инфламмосомы».

Они представляют собой комплекс, состоящий из трех белков:

- NLRP3-рецептора (англ. Nod-like receptor family pyrin domain containing 3 – NOD-подобный рецептор, содержащий пириновый домен PYR с протеином 3-го типа);
- вспомогательного белка ASC (англ. Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – связанный с апоптозом пятнистоподобный белок, содержащий CARD-домен);
- эффекторного фермента каспаза-1.

Белки инфламмосомы связываются между собой при взаимодействии одинаковых доменов. В NLRP3 содержится три домена: нуклеотид-связывающий домен, лейцин-обогащенный домен и пириновый домен. Каждый из них имеет строго определенные виды активности. Так, нуклеотид-связывающий домен участвует в гидролизе аденозинтрифосфорной кислоты, домен с повторами лейцина взаимодействует с патогенными внутриклеточными структурами, пириновый домен 3-го типа взаимодействует с доменами вспомогательного белка ASC [41].

Белок ASC содержит два домена – пириновый домен (PYR) и домен CARD (англ. Caspase activation and recruitment domains – домены активации и рекрутирования каспазы), цитозольный адаптерный белок, который осуществляет связь между активированным NLRP3-рецептором и каспазой-1. Эффекторный фермент каспаза-1 содержит один домен CARD.

Образование и активация NLRP3-инфламмосом происходит в два этапа (рисунок):

- 1) праймирование (преактивация);
- 2) образование белковых комплексов инфламмосом и их активация.

На этапе праймирования в качестве факторов, представляющих опасность для клеток, выступают различные внеклеточные и внутриклеточные стимулы. Так, в качестве внеклеточных сигналов

рассматривают патоген-ассоциированные факторы микроорганизмов PAMPs (англ. Pathogen-associated molecular patterns), такие как эндотоксины – липополисахариды (LPS / эндотоксин грамотрицательных бактерий). К праймированию приводят также и высвобождающиеся при разрушении собственных клеток внутриклеточные структуры DAMPs (англ. damage-associated molecular patterns), а также фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин IL-1 $\beta$  и др. Молекулярные паттерны PAMPs и DAMPs действуют на рецепторы плазматической мембраны и стимулируют внутриклеточный сигнальный каскад, мишень действия которого NF- $\kappa$ B – ядерный фактор активации генов [42, 43]. Активированный (в результате фосфорилирования его ингибиторной субъединицы) фактор поступает в ядро и, воздействуя на гены, инициирует синтез белков NLRP3, ASC, прокаспазы-1, pro-IL-1 $\beta$  и pro-IL-18, которые участвуют в развитии и регуляции воспаления.

На второй стадии в результате транспорта ионов K<sup>+</sup> из клеток и поступления в цитоплазму ионов Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> создаются условия для формирования и активации комплекса инфламмосомы, чему также способствуют активные формы кислорода (АФК), которые образуются в митохондриях. Комплекс окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) с рецептором подвергается лизосомами эндоцитозу, при этом высвобождается свободный холестерин. Кристаллы холестерина увеличивают проницаемость мембраны лизосом для внутриклеточных ферментов, в том числе и для катепсина В, который модифицирует структуру компонентов инфламмосом и увеличивает их активность.

На втором этапе три компонента – NLRP3, ASC и прокаспазы-1 – взаимодействуют между собой и образуют тройной комплекс – NLRP3-инфламмосому, при этом происходит превращение прокаспазы-1 в активную форму – каспазу-1. Она характеризуется максимальной активностью и в свою очередь катализирует образование активных провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 из их предшественников – pro-IL-1 $\beta$  и pro-IL-18.

Каспаза-1 также разрезает белок гасдермин D на два фрагмента – C и N. Накопление N-фрагментов формирует в плазматической мембране гасдерминовые поры, проницаемые для провоспалительных цитокинов, выход которых из клеток поддерживает системный воспалительный ответ. Через гасдерминовые поры катионы K<sup>+</sup> выходят из клетки наружу, а Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, наоборот, поступают в цитоплазму, в результате градиенты концентрации ионов K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> внутри и снаружи клетки исчезают. Поскольку поры



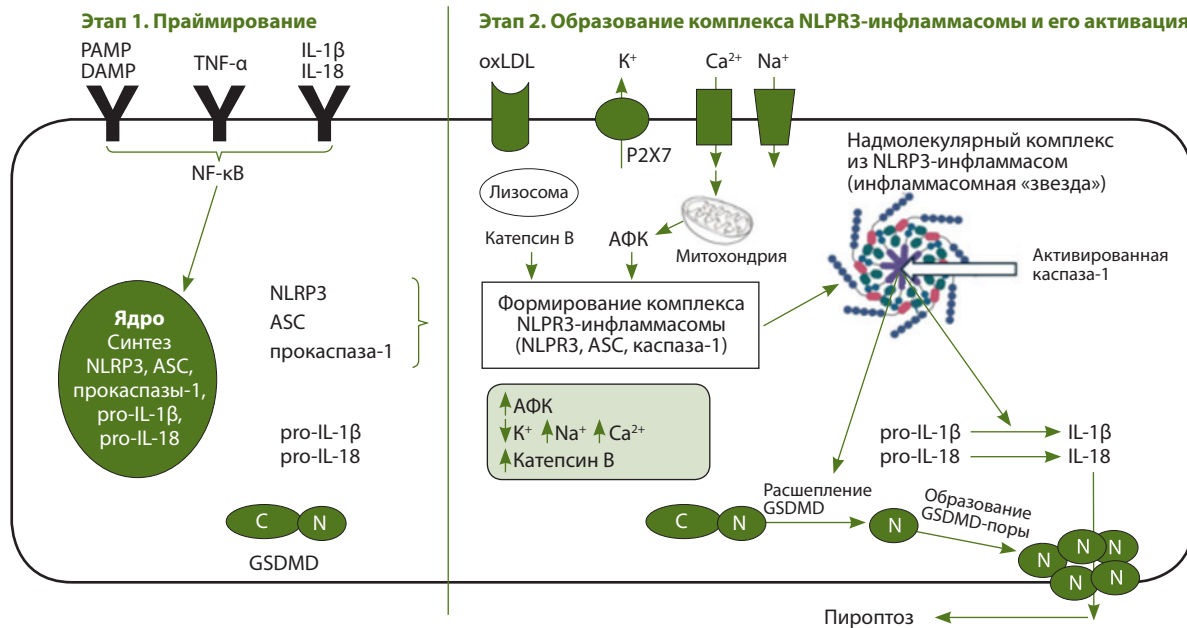


Схема этапов образования и активации комплекса NLRP3-инфламмосомы и запуска пироптоза; ASC – ассоциированный с апоптозом Спекс-подобный белок, содержащий домен CARD; DAMP – молекулярные структуры, ассоциированные с повреждениями; GSDMD – белок гасдермин D; IL-1 $\beta$  и IL-18 – интерлейкины; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор  $\kappa$ B (ключевой транскрипционный фактор); NLRP3 – домен олигомеризации и связывания нуклеотидов (NOD), содержащий богатый лейцином повтор, и пириновый домен (PYD), содержащий протеин 3; oxLDL – окисленные липопротеины низкой плотности; PAMP – молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами; P2X7 – пуриnergический рецептор; pro-IL-1 $\beta$  и pro-IL-18 – неактивные цитоплазматические предшественники интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-18; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; АФК – активные формы кислорода

цитоплазматической мембраны непроницаемы для макромолекул белков, а вода поступает в клетки, происходит набухание и разрушение плазматической мембраны. В итоге наступает гибель клетки вследствие некроза. Форма регулируемого некроза, неразрывно связанного с воспалением, получила название пироптоза [44, 45].

Активацию образования инфламмосомных комплексов регулирует в основном три группы процессов:

- 1) изменения клеточного ионного гомеостаза;
- 2) генерация АФК;
- 3) эндоцитоз нерастворимых кристаллов (холестерин, мочевая кислота, асбест и др.) и образование фаголизосом, секретирующих белки-регуляторы инфламмосом (катепсины).

Суммарная активация этих механизмов приводит к объединению двух инфламмосом в бинарный комплекс, активность которого регулируется в результате фосфорилирования, метилирования и других модификаций белков. При стимуляции всех путей активации инфламмосом бинарные комплексы взаимодействуют между собой и образуют надмолекулярный ансамбль – инфламмосомную «звезду», при этом ее активность существенно превышает таковую отдельных компонентов бинарного комплекса.

Об универсальном характере действия NLRP3-инфламмосом свидетельствует их присутствие не только в иммунокомпетентных лейкоцитах, но и других типах клеток (например, в клетках эндотелия, гладкомышечных, макрофагах) [46, 47]. Роль инфламмосом рассматривают в развитии атеросклероза, различных сердечно-сосудистых заболеваний [48, 49], сахарного диабета [50], гестационного диабета [51], метаболического синдрома [52], поражения почек [53] и печени [54], нейродегенеративных заболеваний [55–57].

Активность инфламмосом может быть изменена с помощью различных механизмов, среди которых центральным признан генозависимый синтез белков инфламмосом. Ведется интенсивный поиск новых веществ, которые могут влиять на активность инфламмосом [58], и изучается влияние уже известных препаратов для объяснения их положительных эффектов [46, 59–61].

### Современный взгляд на механизм действия флавоноидов на патогенез хронических заболеваний вен

Важно, что NLRP3-инфламмосомы участвуют в разных этапах развития ВБНК – от начального воспаления до тяжелых осложнений, связанных с системными изменениями кровообращения

и образованием трофических язв. Активация NLRP3-инфламмасом стимулирует окислительный стресс; управляемый некроз (пироптоз), разрушение внеклеточных белков под влиянием матриксных металлопротеиназ, очевидно, играют ведущую роль в формировании трофических язв при ВБНК.

В работе W. Gou и соавт. была выявлена тесная взаимосвязь между повышением уровней TNF- $\alpha$ , рецепторного белка NLRP3 и IL-1 $\beta$ , с одной стороны, и наличием венозных язв – с другой [62]. В связи с высокой прогностической значимостью TNF- $\alpha$  и NLRP3-инфламмасом (соответственно, AUC 0,881 и 0,712, чувствительность – 87,5 и 87,5%, специфичность – 89,3 и 73,8%) авторы данной работы предложили использовать их в качестве маркеров, показывающих вероятность возникновения язв у пациентов с ВБНК, и для уточнения стадии заболевания.

Экспериментальные и клинические работы позволили установить, что флавоноиды могут оказывать выраженное влияние на разные звенья патогенеза ВБНК, контролируемые инфламмасомами [63–66]. Флавоноиды обладали антиоксидантным эффектом в случаях ХЗВ на модели окислительного стресса, индуцированного пероксидом водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [64]. В этом исследовании предварительная обработка эндотелиальных клеток флавоноидами снижала степень окислительного стресса, вызванного H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, уровень малонового диальдегида, восстанавливала активность клеточных антиоксидантных ферментов, что защищало клетки от развития повреждений, вызываемых окислительным стрессом, при этом влияние флавоноидов проявлялось в линейной зависимости от их концентрации.

Важно, что диосмин и гесперидин – антиоксиданты, которые не только нейтрализуют радикалы кислорода, но и ингибируют активность ферментов, продуцирующих такие радикалы [63, 67]. Помимо этого, диосмин связывает ионы Fe<sup>2+</sup>, что блокирует образование АФК ферментативными

комплексами дыхательной цепи митохондрий. Более того, изменения, которые происходят у пациентов с ВБНК и ХЗВ, могут быть модифицированы с помощью флавоноидов (включая диосмин и гесперидин, а также их комбинацию), влияющих на инфламмасому и ее компоненты. В частности, диосмин комплексным образом ингибирует активацию ключевого фактора NF- $\kappa$ B и подавляет синтез белков, включая компоненты NLRP3-инфламмасом [64, 68]. Гесперидин уменьшает экспрессию IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , а также NLRP3-рецептора, белка ASC и каспазы-1 в префронтальной коре и микроглии в эксперименте на крысах [69]. Положительный эффект гесперидина продемонстрирован в другой модели воспаления – подагрическом артрите у мышей, индуцированном внутрисуставной инъекцией моноурата натрия [70]. Пероральное введение гесперидина метил халкона в дозах от 3 до 30 мг/кг дозозависимо снижало не только отек, инфильтрацию лейкоцитов, окислительный стресс, продукцию цитокинов, воспаление, но также гипералгезию. Эти защитные эффекты метил-гесперидина были связаны со снижением активации ядерного фактора NF- $\kappa$ B, уменьшением образования белков NLRP3-инфламмасом и падением их активности. При этом наблюдали выраженный рост образования 2-й антиоксидантной защитной системы с участием ядерного фактора Nrf2 и увеличение синтеза контролируемого им фермента гемоксигеназы-1, что оказывало антиоксидантное действие на клетки и снижало уровень активных форм кислорода [67].

## Заключение

Проведение фундаментальных биохимических исследований позволило уточнить универсальный механизм действия флавоноидов, который обеспечивает положительные эффекты при ВБНК. Эти данные могут быть использованы для поиска и создания новых лекарственных препаратов. ☺

<sup>1</sup> Варикозное расширение вен нижних конечностей. Клинические рекомендации. Версия 680 от 22.09.2021. Утверждены Минздравом РФ. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1). С. 32–92.

<sup>2</sup> Варикозное расширение вен нижних конечностей. Клинические рекомендации. Версия 680 от 22.09.2021. С. 36–43.

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



## Список литературы / References

- Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: A review of real-world evidence. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 1):5–12. doi: 10.1007/s12325-019-0881-7.
- Kahn SR, M'lan CE, Lamping DL, Kurz X, Bérard A, Abenheim LA; VEINES Study Group. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg.* 2004;39(4):823–828. doi: 10.1016/j.jvs.2003.12.007.
- Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MA, Chaowen C, Ruiz-Grande F, Pekarek L, Monserrat J, Asúnsolo A, García-Honduvilla N, Álvarez-Mon M, Bujan J. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3239. doi: 10.3390/jcm10153239.
- Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005;15(3):175–184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
- Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115.
- Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, Avakiants IP, Nikishkov AS, Tatarintsev AM, Kirienko AI. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(6):752–758. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.08.033.
- Rabe E, Régnier C, Goron F, Salmat G, Pannier F. The prevalence, disease characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web-based survey. *J Comp Eff Res.* 2020;9(17):1205–1218. doi: 10.2217/ce-2020-0158.
- Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(3):149–153. doi: 10.1136/jech.53.3.149.
- Wrona M, Jöckel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of venous disorders with leg symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(3):360–367. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.013.
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, Giannoukas A, Gohel M, de Graaf R, Hamel-Desnos C, Jawien A, Jaworucka-Kaczorowska A, Lattimer CR, Mosti G, Noppeney T, van Rijn MJ, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, Kolh P, Bastos Goncalves F, Chakfé N, Coscas R, de Borst GJ, Dias NV, Hinchliffe RJ, Koncar IB, Lindholt JS, Trimarchi S, Tulamo R, Twine CP, Vermas- sen F, Wanhainen A, Document Reviewers, Björck M, Labropoulos N, Lurie F, Mansilha A, Nyamekye IK, Ramirez Ortega M, Ulloa JH, Urbaneck T, van Rij AM, Vuylsteke ME. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184–267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas AD, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol.* 2018;37(3):181–254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, Giannoukas A, Lugli M, Maleti O, Mansilha A, Myers KA, Nelzén O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol.* 2020;39(3):175–240. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6.
- Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, Bush RL, Blebea J, Carpentier PH, De Maeseneer M, Gasparis A, Labropoulos N, Marston WA, Rafetto J, Santiago F, Shortell C, Uhl JF, Urbaneck T, van Rij A, Eklof B, Gloviczki P, Kistner R, Lawrence P, Moneta G, Padberg F, Perrin M, Wakefield T. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342–352. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
- Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol.* 2012;31(4):310–315.
- 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. doi: 10.2217/fca-2022-0026.
- Ulloa JH. Optimising decision making in chronic venous disease management with micronized purified flavonoid fraction. *Clin Drug Investig.* 2023;43(Suppl 1):15–19. doi: 10.1007/s40261-023-01263-w.
- 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. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03975-5.
- Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology.* 2002;53(3):245–256. doi: 10.1177/000331970205300301.
- Yildiz ÇŞ, Özlü ZK. Examination of self-care agency and quality of life in individuals with chronic venous disease. *J Vasc Nurs.* 2021;39(4):114–119. doi: 10.1016/j.jvn.2021.08.001.
- Pitsch F. Results of the DECIDE survey: appraisal of the predictive value for chronic venous disease of a symptom checklist. *Phlebology.* 2011;18(3):140–148.
- Mezalek ZT, Feodor T, Chernukha L, Chen Z, Rueda A, Sánchez IE, Ochoa AJG, Chirol J, Blanc-Guillemaud V, Lohier-Durel C, Ulloa JH. VEIN STEP: A prospective, observational, international study to assess effectiveness of conservative treatments in chronic venous disease. *Adv Ther.* 2023;40(11):5016–5036. doi: 10.1007/s12325-023-02643-6.
- Zoubida TM, Ulloa JH. VEIN STEP: Chronic Venous Disorders Management and treatment effectiveness evaluation in chronic venous disease, an international observational prospective study. Results from Morocco. *Phlebology.* 2021;28(2):68–78.
- Cazaubon M, Benigni JP, Steinbruch M, Jabbour V, Gouhier-Kodas C. Is there a difference in the clinical efficacy of diosmin and micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous disorders? Review of available evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:591–600. doi: 10.2147/VHRM.S324112.
- Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, El-Demerdash E. Pharmacology of diosmin, a citrus flavone glycoside: An updated review. *Eur J Drug Metab Pharmacokin.* 2022;47(1):1–18. doi: 10.1007/s13318-021-00731-y.
- Feldo M, Wójcicki M, Ziemska A, Dresler S, Sowa I. Modulatory effect of diosmin and diosmetin on metalloproteinase activity and inflammatory mediators in human skin fibroblasts treated with lipopolysaccharide. *Molecules.* 2022;27(13):4264. doi: 10.3390/molecules27134264.
- Tisato V, Zauli G, Gianesini S, Menegatti E, Brunelli L, Manfredini R, Zamboni P, Secchiero P. Modulation of circulating cytokine-chemokine profile in patients affected by chronic venous insufficiency undergoing surgical hemodynamic correction. *J Immunol Res.* 2014;2014:473765. doi: 10.1155/2014/473765.
- Solá Ldel R, Aceves M, Dueñas AI, González-Fajardo JA, Vaquero C, Crespo MS, García-Rodríguez C. Varicose veins show enhanced chemokine expression. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):635–641. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.021.
- Haviarova Z, Janega P, Durdik S, Kovac P, Mraz P, Stvrtinova V. Comparison of collagen subtype I and III presence in varicose and non-varicose vein walls. *Bratisl Lek Listy.* 2008;109(3):102–105.
- Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Jullien ND, Lembrez N, Mestries-Dubois P, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Decreased production of collagen Type III in cultured smooth muscle cells from





- varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3. *J Vasc Res.* 2005;42(5):388–398. doi: 10.1159/000087314.
30. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg.* 2009;96(11):1231–1242. doi: 10.1002/bjs.6798.
31. Yasim A, Kilinc M, Aral M, Oksuz H, Kabalci M, Eroglu E, Imrek S. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology.* 2008;23(1):15–20. doi: 10.1258/phleb.2007.007014.
32. Pietrzycka A, Kózka M, Urbanek T, Stpniewski M, Kucharzewski M. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- $\alpha$  levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(6):801–808. doi: 10.2174/1570161113666150827124714.
33. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. *J Vasc Surg.* 2000;31(3):456–461.
34. Takase S, Lerond L, Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation.* 2000;7(1):41–52.
35. Dubey K, Dubey R, Gupta R, Gupta A. Exploration of diosmin to control diabetes and its complications – an *in vitro* and *in silico* approach. *Curr Comput Aided Drug Des.* 2021;17(2):307–313. doi: 10.2174/1573409916666200324135734.
36. Li T, Zhu W, Liu G, Fang C, Quan S. Diosmin for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):166–170. doi: 10.1002/ijgo.13100.
37. Eraslan G, Sarica ZS, Bayram LÇ, Tekeli MY, Kanbur M, Karabacak M. The effects of diosmin on aflatoxin-induced liver and kidney damage. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(36):27931–27941. doi: 10.1007/s11356-017-0232-7.
38. Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): A review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005;3(1):1–9. doi: 10.2174/1570161052773870.
39. Kim I, Moon SO, Kim SH, Kim HJ, Koh YS, Koh GY. Vascular endothelial growth factor expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), and E-selectin through nuclear factor- $\kappa$ B activation in endothelial cells. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7614–7620. doi: 10.1074/jbc.M009705200.
40. Min S, Xing M, Jiang H, Zhang L, Chen C, Ma Y, Ma Y. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and varicose veins: A Mendelian randomization analysis. *Int Wound J.* 2024;21(2):e14714. doi: 10.1111/iwj.14714.
41. Wang X, Chen X, Dobrev D, Li N. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation. *Pflugers Arch.* 2021;473(3):389–405. doi: 10.1007/s00424-021-02515-4.
42. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1137822. doi: 10.3389/fimmu.2023.1137822.
43. Tian J, Zhou D, Xiang L, Xie B, Wang B, Li Y, Liu X. Calycosin represses AIM2 inflammasome-mediated inflammation and pyroptosis to attenuate monosodium urate-induced gouty arthritis through NF- $\kappa$ B and p62-Keap1 pathways. *Drug Dev Res.* 2022;83(7):1654–1672. doi: 10.1002/ddr.21985.
44. Xie L, Gu Z, Liu H, Jia B, Wang Y, Cao M, Song R, Zhang Z, Bian Y. The anti-depressive effects of hesperidin and the relative mechanisms based on the NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Front Pharmacol.* 2020;11:1251. doi: 10.3389/fphar.2020.01251.
45. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
46. Wang Y, Fang D, Yang Q, You J, Wang L, Wu J, Zeng M, Luo M. Interactions between PCSK9 and NLRP3 inflammasome signaling in atherosclerosis. *Front Immunol.* 2023;14:1126823. doi: 10.3389/fimmu.2023.1126823.
47. Al-Hawary SIS, Jasim SA, Romero-Parra RM, Bustani GS, Hjazi A, Alghamdi MI, Kareem AK, Alwaily ER, Zabibah RS, Gupta J, Mahmoudi R, Hosseini-Fard S. NLRP3 inflammasome pathway in atherosclerosis: Focusing on the therapeutic potential of non-coding RNAs. *Pathol Res Pract.* 2023;246:154490. doi: 10.1016/j.prp.2023.154490.
48. Kumar R, Patil G, Dayal S. NLRP3-induced NETosis: A potential therapeutic target for ischemic thrombotic diseases? *Cells.* 2023;12(23):2709. doi: 10.3390/cells12232709.
49. Toldo S, Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(4):219–237. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.
50. Teh HX, Phang SJ, Looi ML, Kuppusamy UR, Arumugam B. Molecular pathways of NF- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome as potential targets in the treatment of inflammation in diabetic wounds: A review. *Life Sci.* 2023;334:122228. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122228.
51. Gayatri V, Krishna Prasad M, Mohandas S, Nagarajan S, Kumaran K, Ramkumar KM. Crosstalk between inflammasomes, inflammation, and Nrf2: Implications for gestational diabetes mellitus pathogenesis and therapeutics. *Eur J Pharmacol.* 2024;963:176241. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176241.
52. Mastrocola R, Aragno M, Alloati G, Collino M, Penna C, Pagliaro P. Metaflammation: Tissue-specific alterations of the NLRP3 inflammasome platform in metabolic syndrome. *Curr Med Chem.* 2018;25(11):1294–1310. doi: 10.2174/0929867324666170407123522.
53. Xiong W, Meng XF, Zhang C. NLRP3 inflammasome in metabolic-associated kidney diseases: An update. *Front Immunol.* 2021;12:714340. doi: 10.3389/fimmu.2021.714340.
54. Yu C, Chen P, Miao L, Di G. The role of the NLRP3 inflammasome and programmed cell death in acute liver injury. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3067. doi: 10.3390/ijms24043067.
55. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(11):657–673. doi: 10.1038/s41577-022-00684-6.
56. Han QQ, Le W. NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and related mitochondrial impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* 2023;39(5):832–844. doi: 10.1007/s12264-023-01023-y.
57. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, Callaghan B, Doyle C, Willoughby CE, Atkinson SD, Gregory-Ksander M, McGilligan V. Targeting the NLRP3 inflammasome in glaucoma. *Biomolecules.* 2021;11(8):1239. doi: 10.3390/biom11081239.
58. Singh S, Sharma S, Sharma H. Potential impact of bioactive compounds as NLRP3 inflammasome inhibitors: An update. *Curr Pharm Biotechnol.* 2024. doi: 10.2174/0113892010276859231125165251.
59. Li XX, Chen ZD, Sun XJ, Yang YQ, Jin H, Liu NF. Empagliflozin ameliorates vascular calcification in diabetic mice through inhibiting Bhlhe40-dependent NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharmacol Sin.* 2024;45(4):751–764. doi: 10.1038/s41401-023-01217-0.
60. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3328. doi: 10.3390/ijms20133328.
61. Zhang G, Lin X, Zhang S, Xiu H, Pan C, Cui W. A protective role of glibenclamide in inflammation-associated injury. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3578702. doi: 10.1155/2017/3578702.
62. Gou W, Wang X, Wang L, Wang K, Chen S. Correlation of TNF- $\alpha$ , Cys C, and NLRP3 inflammasomes with venous ulcers in patients with lower extremity varicose veins. *Am J Transl Res.* 2023;15(2):1186–1194.
63. 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. doi: 10.1007/s13318-021-00731-y.
64. Wójciak M, Feldo M, Borowski G, Kubrak T, Płachno BJ, Sowa I. Antioxidant potential of diosmin and diosmetin against oxidative stress in endothelial cells. *Molecules.* 2022;27(23):8232. doi: 10.3390/molecules27238232.
65. Artero NA, Manchope MF, Carvalho TT, Saraiwa-Santos T, Bertozzi MM, Carneiro JA, Franciosi A, Dionisio AM, Zaninelli TH, Fattori V, Ferraz CR, Piva M, Mizokami SS, Camilios-Neto D,





- Casagrande R, Verri WA. Hesperidin methyl chalcone reduces the arthritis caused by TiO<sub>2</sub> in mice: Targeting inflammation, oxidative stress, cytokine production, and nociceptor sensory neuron activation. *Molecules*. 2023;28(2):872. doi: 10.3390/molecules28020872.
66. Borghi SM, Casagrande R, Verri WA. Hesperidin methyl chalcone: An emerging compound for the treatment of inflammation and pain. *Curr Med Chem*. 2023;30(5):601–603. doi: 10.2174/0929867329666220822113459.
67. Bussmann AJC, Zaninelli TH, Saraiva-Santos T, Fattori V, Guazelli CFS, Bertozzi MM, Andrade KC,

- Ferraz CR, Camilios-Neto D, Casella AMB, Casagrande R, Borghi SM, Verri WA Jr. The flavonoid hesperidin methyl chalcone targets cytokines and oxidative stress to reduce diclofenac-induced acute renal injury: Contribution of the Nrf2 redox-sensitive pathway. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(7):1261. doi: 10.3390/antiox11071261.
68. Huwait E, Mobashir M. Potential and therapeutic roles of diosmin in human diseases. *Biomedicines*. 2022;10(5):1076. doi: 10.3390/biomedicines10051076.
69. Cao H, Yang D, Nie K, Lin R, Peng L, Zhou X, Zhang M, Zeng Y, Liu L, Huang W. Hesperidin

may improve depressive symptoms by binding NLRP3 and influencing the pyroptosis pathway in a rat model. *Eur J Pharmacol*. 2023;952:175670. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175670.

70. Ruiz-Miyazawa KW, Pinho-Ribeiro FA, Borghi SM, Staurengo-Ferrari L, Fattori V, Amaral FA, Teixeira MM, Alves-Filho JC, Cunha TM, Cunha FQ, Casagrande R, Verri WA Jr. Hesperidin methylchalcone suppresses experimental gout arthritis in mice by inhibiting NF-κB activation. *J Agric Food Chem*. 2018;66(25):6269–6280. doi: 10.1021/acs.jafc.8b00959.

## NLRP3 inflammasomes as a target for hesperidin and diosmin flavonoids in varicose vein disease and its complications

E.I. Astashkin<sup>1</sup> • M.G. Glezer<sup>1</sup>

Varicose vein disease of the lower extremities is an inflammatory disorder with abnormal structure and functional activity of the venous valves, venous walls and cells, as well as with abnormal activity of the infiltrating leukocytes. The abnormally changed varicose vein are characterized by increased venous pressure, blood accumulation and congestion, ischemia, and metabolic and energy turnover derangement, which result in clinical manifestations of complications, such as pain, edema and formation of trophic ulcers. For many years, flavonoids have been used to treat varicose veins. The most effective flavonoids used in varicose vein disease and its complications, are hesperidin and diosmin, as well as their combinations.

The review sets forth the state-of-the-art knowledge on the universal inflammatory processes playing a leading role in the pathophysiology of many cardiovascular disorders, including venous ones.

In the recent years, it has been found that one of the main causes of inflammation is the formation of intracellular protein complexes (inflammasomes), which both produce a set of proinflammatory cytokines and are responsible for their excretion from the cells. In addition, inflammasomes control the development of regulated necrosis (pyroptosis) that takes part in the process of ulceration. The

inflammasome activity can be modified by various mechanisms, of which the gene independent synthesis of the inflammasomal proteins has been recognized as the leading one. It has been shown that flavonoids inhibit the activation of a key factor NF-κappa B and suppress the synthesis of proteins, including NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome components, decrease the expression of NLRP3 receptor, protein ASC and caspase 1, as well as diminish interleukin 1 beta, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha expression. Thus, this is the explanation of positive effects observed with the use of hesperidin, diosmin and their combination in clinical practice.

**Key words:** varicose veins, hesperidin, diosmin, NLRP3 inflammasomes, inflammation, pyroptosis, ulcer

**For citation:** Astashkin EI, Glezer MG. NLRP3 inflammasomes as a target for hesperidin and diosmin flavonoids in varicose vein disease and its complications. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-012.

Received 27 January 2024; revised 01 May 2024; accepted 13 May 2024; published online 13 June 2024

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

### Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

**Evgenii I. Astashkin** – Doctor of Biol. Sci., Professor, Chair of General Pathology and Pathophysiology<sup>1</sup>; Professor, Chair of Cardiology, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3559-9071>. E-mail: [ast-med@mail.ru](mailto:ast-med@mail.ru)

**Maria G. Glezer** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiology, Postgraduate Training Faculty<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>  
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: [287ast@mail.ru](mailto:287ast@mail.ru)

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Barrikadnaya 2/1–1, Moscow, 125993, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation