

УДК 616.147.3-036.12-02

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112241-256>

Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы)

Ю. Р. Климакова[✉], А. С. Пшенников, В. О. Поваров, А. А. Камаев

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

Автор, ответственный за переписку: Климакова Юлия Рашидовна, klimfkova_doc@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Проведен анализ публикаций отечественной и зарубежной литературы и представлен обзор, посвященный дисфункции эндотелия у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей. Поиск необходимой информации осуществлялся в базах биомедицинских публикаций Elibrary и PubMed за последние 5–7 лет по ключевым словам: варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей, эндотелиальная дисфункция, маркеры эндотелиальной дисфункции. На сегодняшний день заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место. Одними из наиболее часто встречающихся и затрагивающих трудоспособное население являются хронические заболевания вен. Варикозным расширением вен страдают от 10% до 30% взрослого населения Российской Федерации. Варикозное расширение вен охватывает широкий спектр состояний от незначительных телеангиоэктазий до выраженного расширения вен и тяжелой венозной недостаточности с венозными язвами. Эндотелий представляет собой не только барьер между кровью и тканями, но и своеобразный эндокринный орган, продуцирующий ряд вазоактивных веществ, поддерживающих гомеостаз и оказывающих, в зависимости от окружающих условий, как антитромботический, противовоспалительный и сосудорасширяющий, так и прокоагулянтный, воспалительный и сосудосуживающий эффекты. Дисфункция эндотелия рассматривается многими отечественными и зарубежными авторами с точки зрения основополагающего звена развития и прогрессирования многих заболеваний, в том числе варикозной болезни.

Заключение. Определение динамики некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции и дисплазии соединительной ткани у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей является приоритетным направлением для предотвращения прогрессирования заболевания. Несмотря на проводимые исследования до сих пор остаются неясными многие моменты патогенеза варикозной болезни вен нижних конечностей. Дальнейшее изучение основ развития и прогрессирования патологии венозной системы важно для формирования алгоритмов эффективной патогенетической коррекции и повышения качества жизни пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Ключевые слова: *варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей; эндотелиальная дисфункция; маркеры эндотелиальной дисфункции*

Для цитирования:

Климакова Ю. Р., Пшенников А. С., Поваров В. О., Камаев А. А. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы) // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2023. Т. 11, № 2. С. 241–256. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023112241-256>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2023112241-256>

The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Lower Limb Vein Disease (Literature Review)

Yuliya R. Klimakova✉, Aleksandr S. Pshennikov, Vladislav O. Povarov, Aleksey A. Kamayev

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding author: Yuliya R. Klimakova, klimfkova_doc@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION: An analysis of publications of domestic and foreign literature was carried out and a review on endothelial dysfunction in patients with varicose saphenous veins of the lower extremities was presented. We searched Elibrary and PubMed biomedical publication databases for the required information for the last 5 to 7 years using keywords: varicose saphenous veins of lower extremities, endothelial dysfunction, endothelial dysfunction markers. Today, diseases of the cardiovascular system occupy a leading position with the most common of them being chronic venous disease that affects 10% to 30% of the adult working-age population of the Russian Federation. Varicose veins cover a wide range of conditions from minor telangiectasia to pronounced varix dilatation of veins and severe venous insufficiency with venous ulcers. The endothelium is not only a barrier between blood and tissues, but also a kind of endocrine organ that produces a number of vasoactive substances that maintain homeostasis and perform, depending on environmental conditions, both an antithrombotic, anti-inflammatory, vasodilating effects, and a procoagulant, inflammatory and vasoconstrictive effects. Endothelial dysfunction is considered by many domestic and foreign authors as the main link in the development and progression of many diseases, including varicose veins.

CONCLUSION: Determination of the dynamics of some markers of endothelial dysfunction and connective tissue dysplasia in patients with varicose saphenous veins of the lower extremities is a priority direction in prevention of disease progression. Despite ongoing research, many aspects of the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities are still unclear. Further study of the basic factors of the development and progression of the pathology of the venous system is important for elaboration of algorithms for effective pathogenetic correction and improving the quality of life in patients with varicose veins of the lower extremities.

Keywords: *varicose saphenous veins of the lower extremities; endothelial dysfunction; markers of endothelial dysfunction*

For citation:

Klimakova Yu. R., Pshennikov A. S., Povarov V. O., Kamayev A. A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Lower Limb Vein Disease (Literature Review). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):241–256. <https://doi.org/HMJ2023112241-256>.

Актуальность

Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей является одной из наиболее распространенных патологий венозного русла и поражает значительный процент трудоспособного населения; в настоящее время отмечается значительное омоложение заболевания. В последние годы теория эндотелиальной дисфункции, дополняя накопленные знания о развитии многих заболеваний, вносит свои коррективы в процесс понимания патофизиологических аспектов развития варикозной болезни.

Проведен анализ публикаций отечественной и зарубежной литературы и представлен обзор, посвященный дисфункции эндотелия у пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей. Поиск необходимой информации осуществлялся в базах биомедицинских публикаций Elibrary и PubMed за последние 5–7 лет по ключевым словам: варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей, эндотелиальная дисфункция, маркеры эндотелиальной дисфункции.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) — все морфологические и функциональные нарушения венозной системы [1], являются многофакторными заболеваниями, поражающими значительный процент населения мира. Они представлены различными нозологическими формами. Варикозное расширение вен (ВРВ) одно из наиболее частых проявлений ХЗВ. Оно варьируется от легких клинических проявлений, таких как телеангиэктазии или ретикулярные вены, до тяжелых проявлений, таких как трофические язвы.

Распространенность ХЗВ колеблется от 60% до 80% [2, 3], эти данные могут различаться в зависимости от изучаемых групп населения, используемых методов и определений заболевания [4]. На сегодняшний день все хронические заболевания вен классифицируются по CEAP. Большинство из них класса C0 и C1, в то время как примерно у 25% пациентов диагностируется ВРВ класса C2. Хроническая венозная недоста-

точность (ХВН) класса C3–C6 касается небольшого процента пациентов с ХЗВ, составляя до 5% пациентов [2].

К основным факторам риска варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей относятся возраст, беременность, женский пол, генетическая предрасположенность, длительное стояние на ногах, повреждение сосудов, повышение внутривенного давления, ослабление сосудистых стенок [5].

Генетика и множество факторов окружающей среды играют важную роль в развитии и прогрессировании ХЗВ. Воздействие этих факторов приводит к изменению гемодинамики венозной системы, описываемой как венозная гипертензия, что способствует микроциркуляторным изменениям, воспалительным реакциям, гипоксии, ремоделированию венозной стенки и эпигенетическим вариациям, с важными системными последствиями [6].

Патогенез первичного заболевания вен остается неясным. Первичная аномалия, по-видимому, представляет собой генетические изменения сложных белков и комплексов внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин и особенно протеогликаны, являющиеся структурными компонентами клапанов и венозных стенок. Симптомы и признаки могут появляться при наличии стабильных или преходящих факторов риска, вызывающих венозную гипертензию с растяжением вен или нарушением структуры венозных клапанов, таких как длительное стояние, ожирение, беременность, малоподвижный образ жизни и возрастное ослабление икроножных мышц [7].

Общий взгляд на различные этиологические механизмы ХЗВ таков: первичное ХЗВ вызывается различными генетическими факторами и факторами окружающей среды и характеризуется стойкой венозной гипертензией, ответственной за начало и прогрессирование заболевания. Вторичному ХЗВ предшествует патологическое событие, которым может быть, например, тромбоз глубоких вен (ТГВ) или экстравазальная компрессия (например,

дисфункция икроножной мышцы, наличие внешней опухолевой массы или артериальная компрессия). Врожденные ХЗВ составляют наименьшую долю и вызываются мутациями одного гена или хромосомными aberrациями.

Основными нозологическими формами ХЗВ являются варикозная болезнь вен (ВБВ) нижних конечностей, таза (ВБТ), посттромботическая болезнь (ПТБ) нижних конечностей, ангиодисплазии (флебодисплазии), телеангиэктазии и ретикулярный варикоз, флебопатии [1].

Частое поражение людей трудоспособного возраста, омоложение заболевания и тяжелые инвалидизирующие формы заболевания являются серьезной социально-экономической проблемой и требуют изменения подхода к лечению данной патологии, поиску методов оптимальных решений, получению стойких отдаленных результатов терапии и хирургической коррекции, а также профилактики осложнений и рецидива заболевания.

Проблема отдаленных результатов лечения и хирургической коррекции варикозной болезни по сей день сохраняет свою остроту и актуальность. Несмотря на огромное количество публикаций и научных исследований, поиском оптимальных методов хирургической коррекции варикозной болезни занимаются и по сей день. Множество нерешенных проблем как теоретического, так и практического характера подталкивают к поиску результативных методов лечения этого заболевания.

Вопросы фармакологической коррекции сохраняют лидирующие позиции как со стороны экономических, так и патогенетических аспектов.

В последнее десятилетие все большее внимание уделяется вопросам ведущих патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболеваний венозного русла. Роль дисфункции эндотелия занимает лидирующие позиции и исследуется многими российскими и зарубежными учеными (рис. 1).

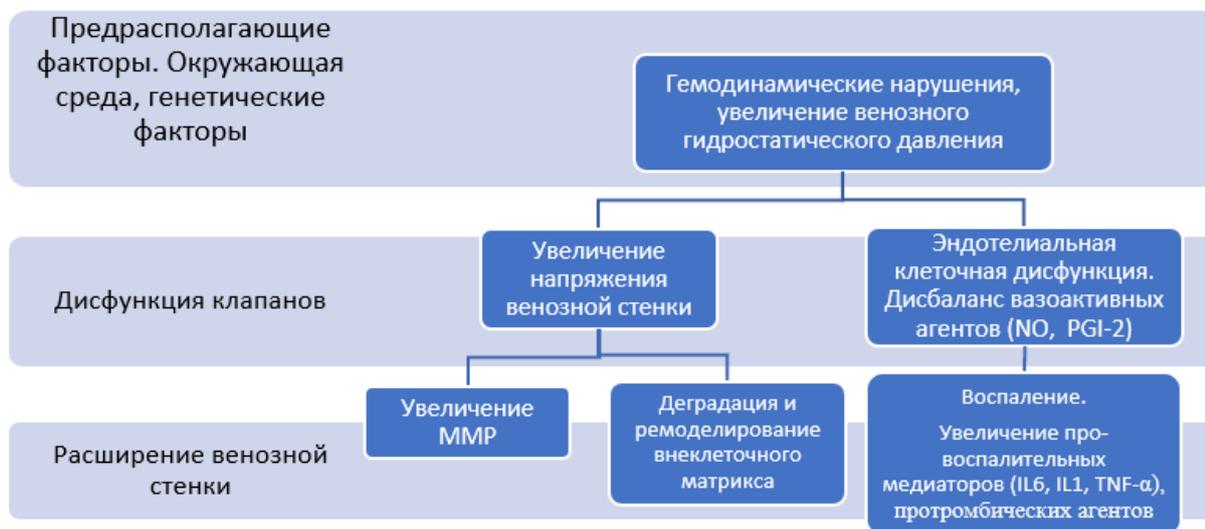


Рис. 1. Блок-схема процессов эндотелиальной клеточной дисфункции при хронических заболеваниях вен.

Эндотелий образован одним слоем эндотелиальных клеток (ЭК), расположенным в интиме сосудов [8]. У взрослого человека примерно 10 млрд ЭК, что составляет около 1,5% от общей массы тела. ЭК взаимодействуют с циркулирующими клетками, с одной стороны, и клетками,

присутствующими в сосудистой стенке, такими как гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС), с другой стороны. Кроме того, будучи границей между кровью и тканью, ЭК подвергаются влиянию изменения состава крови и характера кровотока. Любое изменение этих параметров вызы-

вадет преобразование антитромботического, противовоспалительного и сосудорасширяющего фенотипа эндотелия в прокоагулянтный, воспалительный и сосудосуживающий [9, 10]. В здоровом состоянии ЭК синтезируют и высвобождают широкий спектр вазоактивных веществ, включая оксид азота (NO) с соответствующими сосудорасширяющими и защитными функциями. Эндотелиальная дисфункция возникает при дисбалансе продукции или изменении биодоступности эндотелиального NO, приводящих к снижению вазодилаторной реакции и возникновению протромботического и провоспалительного эффектов.

ХЗВ является многофакторным заболеванием, включающим сложные патофизиологические механизмы. Повышенное венозное давление и дилатация вен в нижних конечностях способствуют сложной сосудистой реакции, приводящей к стазу и последующему вторичному воспалительному ответу, а также изменению напряжения сдвига. Обструкция и рефлюкс — два основных патомеханизма, ведущих к значительным изменениям венозной стенки, способствуя прогрессированию ХЗВ [11]. У пациентов с ХЗВ обнаруживаются системные маркеры, связанные с прогрессированием заболевания [12].

Измененная гемодинамика повреждает эндотелий, повышая проницаемость капилляров, привлечение лейкоцитов, лимфатические нарушения и возникновение отека. Эндотелий синтезирует и высвобождает различные факторы роста, вазодилаторы, вазоконстрикторы, факторы свертывания крови и антикоагулянты, играющие решающую роль в регуляции сосудистого тонуса. Неповрежденный эндотелий ингибирует активацию тромбоцитов, повышенную адгезию и миграцию лейкоцитов; предотвращает тромбообразование и воспалительную реакцию; подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток; стимулирует фибринолиз; поддерживает стабильность и целостность сосудистой системы [7, 13]. Биохимические и механические воздействия, которые модулируют

эти фенотипические свойства, включают повышенное напряжение сдвига, гипоксию, оксидантное повреждение, ацидоз, воспаление и воздействие токсинов. После повреждения сосудов регенерированные ЭК являются дисфункциональными, с измененным морфологическим внешним видом и нарушением релаксации.

В работе Р. Е. Калинина, и др. (2014) [14] сделано заключение, что в настоящее время имеется большое число экспериментальных моделей эндотелиальной дисфункции, связанной с нарушенным функционированием вен. Экспериментальные модели венозного тромбоза и L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции являются наиболее простыми и воспроизводимыми. Модели системной ЭД, в подавляющем большинстве случаев, используются с целью воспроизведения артериальной патологии, однако, с успехом могут применяться и для моделирования дисфункции эндотелия вен.

Нарушения микроциркуляции создают гипоксическую среду и вместе с воспалительной реакцией обеспечивают ремоделирование внеклеточного матрикса, что в конечном итоге приводит к изменению структуры венозной стенки, снижению эластичности, растяжимости и венозному фиброзу.

Повышенный уровень гидроксипролина, нарушения в структуре защитного слоя — эндотелиального гликокаликса, измененная кальциевая сигнализация, дисбаланс матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, усиление дегградации ГКМС и увеличение оксида азота являются наиболее важными описанными эффектами.

Воспаление широко признано отличительным признаком ХЗВ, и играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании заболевания [11]. Во время воспалительного процесса происходит увеличение продукции интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), TNF- α и С-реактивного белка (СРБ), который вызывает эндотелиальный провоспалительный фенотип, характеризующийся увеличением экспрессии Е-селектина, молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и молекулы

межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) [15]. При сосудистых заболеваниях эндотелиальный гликокаликс заметно изменяется, что приводит к изменению эндотелиальной механотрансдукции. Это способствует нарушению барьера проницаемости, увеличивая доступ лейкоцитов и способствуя воспалительной реакции [6, 16].

В работе Р. Е. Калинина, и др. (2018) [17] отмечено, что к наиболее вероятным механизмам развития дисфункции эндотелия относится повреждение эндотелиальных клеток в условиях оксидативного стресса и ишемического повреждения, нарушение процессов вазоконстрикции и вазодилатации, вследствие образования свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). На фоне флеботропной терапии происходит статистически достоверное увеличение синтеза оксида азота (II) и уменьшение уровня малонового диальдегида (МДА) и супероксиддисмутазы (СОД).

В статье Ю. Л. Шевченко, и др. (2008) [5] представлены результаты современных исследований в области патофизиологии нарушений венозного оттока. Отмечена существенная роль эндотелия сосудистой стенки в результате ее повреждения продуктами метаболизма активированных лейкоцитов с развитием варикозной трансформации. Проведено исследование динамики маркера эндотелиальной дисфункции — количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). При этом, у пациентов с сегментарным подкожным варикозом с рефлюксом по поверхностным и перфорантным венам дисфункция эндотелия выявляется наиболее часто — в 91% случаев. Доказано, что показатель ЦЭК может использоваться как маркер дисфункции эндотелия у больных варикозной болезнью. Превышение этого показателя свыше 6×10^4 клеток в 1 мл крови следует считать достоверным проявлением повреждения эндотелия при заболеваниях периферических вен. По степени выраженности эндотелиемии можно судить об активности процессов варикозной трансформации вен, что позволяет своевременно проводить лечебные корригирующие мероприятия.

Таким образом, развитие хронической венозной недостаточности (ХВН) приведет к кумулятивным изменениям в гликокаликсе и ЭК, и к прогрессирующей эндотелиальной дисфункции. Соответственно, было показано, что степень эндотелиальной дисфункции связана с клинической тяжестью ХЗВ [8]. Более того, эндотелиальная дисфункция, по-видимому, представляет собой центральную патофизиологическую связь между ХЗВ и ТГВ [18], тем самым показывая значимость эндотелиального повреждения в прогрессирующем воспалении и развитии этого состояния (табл. 1).

Поскольку эндотелий выполняет множество функций, было изучено огромное количество биомаркеров, отражающих нарушение функций эндотелия. Несмотря на высокий потенциал биомаркера, стандартизированные химические тесты и протоколы для оценки повреждения эндотелия недоступны. Пока они используются только в клинических исследованиях.

Постоянно повышенное венозное давление связано с дезадаптацией и ремоделированием венозной стенки, наблюдается повышение пролиферативной активности как ЭК, так и ГМКС и активности матриксных металлопротеиназ (ММП), которые представляют собой Zn^{2+} -зависимые эндопептидазы, широко известные своей способностью расщеплять различные белки. ММП могут играть важную роль в ремоделировании венозной стенки, разрушая различные компоненты внеклеточного матрикса. Исследования показали увеличение уровней ММП-1, -2, -3 и -7 с заметным увеличением активности ММП-2 при ВБВ [19]. В работе J. D. Raffetto, и др. (2021) [20] наблюдали повышенные уровни в плазме ММП-10, что свидетельствует об усилении протеолиза, протромботическом и провоспалительном состоянии. Исследования G. Yu, и др. (2022) показали повышение уровня белков ММП-2, ММП-9, TIMP-1 и TIMP-2, экспрессию мРНК в группе пациентов с варикозной болезнью больших подкожных вен по сравнению с контрольной группой [21].

Таблица 1. Основные функции эндотелия и механизмы их осуществления

Функции эндотелия	Основные механизмы*
Тромбогенность сосудистой стенки	Фактор Виллебранда, TXA2, TF, PAI, PAF, TSP и др.
Атромбогенность сосудистой стенки	АТ-III, t-PA, гепарин, TFPI, TM
Регуляция адгезии тромбоцитов и лейкоцитов	P-селектин, E-селектин, ICAM-1, VCAM-1 и другие молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	Эндотелин/ NO, PGI2, EDHF, CNP и др.
Регуляция роста сосудов	PDGF, FGF, TGF и другие факторы
Сосудосуживающие	TXA2, ET-1, EDCF1
Воспалительные факторы	IL-6, IL-1 β , MCP-1

Примечание: TXA2 — тромбоксан A2, TF — тканевой фактор, PAI — ингибитор активатора плазминогена, PAF — фактор активации тромбоцитов, TSP — тромбоспондин, АТ-III — анти-тромбин III, TFPI — ингибитор пути тканевого фактора, TM — тромбомодулин, t-PA — активатор тканевого плазминогена, PGI2 — простагландин I2, также называемый простаглицлином, NO — оксид азота, EDHF — гиперполярирующий фактор эндотелия, CNP — натрийуретический пептид с-типа, ET-1 — эндотелин, EDCF1 — эндотелиальный фактор сокращения 1, FGF — фактор роста фибробластов, PDGF — тромбоцитарный фактор роста, TGF — трансформирующий фактор роста, IGF — инсулиноподобный фактор роста, IL-6 — интерлейкин-6, IL-1 β — интерлейкин-1 β , MCP1 — хемоаттрактантный белок-1 моноцитов

Уровни MMP также могут различаться в различных тканевых слоях и клеточных компонентах стенки при ВБВ. Иммуногистохимический анализ в срезах тканей при ВБВ показал, что MMP-2, MMP-9 была плотно распределена в эндотелиальных клетках интимы, гладкомышечных клетках меди, адвентициальных сосудах и фибробластах венозных стенок [22]. Вариабельность уровней MMP может быть связана с исследованием разных сегментов вен из разных областей ВБВ, т.е. гипертрофических и атрофических областей, или исследованием образцов вен у пациентов на разных стадиях заболевания [19].

В работе R. Maringanti, и др. (2021) [23] авторы показали, что длительное растяжение стенки вены связано с активацией MMP и уменьшением сокращения. Поскольку экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), также увеличивается при механическом растяжении, в этом исследовании проверялось, является ли активация HIF промежуточным механизмом, связывающим длительное растяжение стенки вены с изменениями экспрессии

MMP и венозного сокращения. Данные свидетельствуют о том, что увеличенное напряжение стенки вены, вторичное по отношению к венозной гипертензии, может вызывать гиперэкспрессию HIF, увеличение экспрессии MMP и уменьшение венозного сокращения, что приводит к прогрессирующей венозной дилатации и варикозному расширению вен.

Целью исследования Р. Е. Калинина, и др. (2016) [24] было изучение активности матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), а также уровня ионов магния (Mg²⁺), как показателя дисплазии соединительной ткани (ДСТ), у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей. В работу включено 110 человек, из которых основная группа — 90 пациентов с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей С2–С6 (СЕАР) клинических классов, контрольная — 20 здоровых добровольцев. Исследовались образцы периферической крови. Содержание в сыворотке крови MMP-9, MMP-1 и TIMP-1 определяли методом количественного твердофазного

иммуноферментного анализа. Концентрацию Mg^{2+} определяли колориметрическим методом. Выявлена достоверная связь между концентрациями матриксных металлопротеиназ и тяжестью варикозной трансформации вен нижних конечностей, наибольший уровень матриксных металлопротеиназ отмечается у пациентов с кожными изменениями и трофическими язвами. Определение уровня матриксных металлопротеиназ и ионов магния, характеризующих дисплазию соединительной ткани, позволяет осуществлять прогноз развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей и оценивать степень её тяжести.

Эндотелий регулирует венозный тонус, высвобождая несколько вазоактивных веществ, одни из которых сужают, а другие расслабляют вены [25]. Эти вазоактивные вещества могут способствовать общему расслаблению варикозно расширенных вен. Снижение факторов, способствующих вазоконстрикции, таких как норадреналин, эндотелиальный фактор сокращения 1 (EDCF-1), из-за эндотелиальных травм было показано при варикозном расширении вен по сравнению с не варикозным расширением вен [8]. Более того, ряд факторов, вызывающих вазодилатацию, таких как NO, PGI₂, гиперполярирующий фактор эндотелия (EDHF), активируются при варикозном расширении вен [20, 26]. Фактически, в нормальных тканях индуцируемая NOS вырабатывается только в небольших количествах. Экспрессия NOS повышена в ткани при ВБВ, особенно в извилистых сегментах, возможно, способствуя усиленной вазодилатации, наблюдаемой при ВРВ.

Эндотелиальная дисфункция считается ранним индикатором заболевания сосудов, которая характеризуется гиперэкспрессией молекул адгезии, включая молекулу межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулу адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1). Молекулы адгезии, такие как E-селектин, ICAM-1 и VCAM-1, а также молекулы, участвующие в пути коагуляции, особенно фактор фон Вил-

лебранда и растворимый тромбомодулин, широко изучались в работах Р. Р. Lang, и др.; Н. А. Lee, и др.; А. R. Leite, и др. [18, 27, 28]. Так, в работе Р. Р. Lang, и др. (2020) [27], было показано, что инфузия ангиотензином II заметно повышала уровень ICAM-1 в аорте. Блокирование ICAM-1 нейтрализующим антителом значительно ослабляло индуцированную ангиотензином II гипертрофию сосудов, фиброз, инфильтрацию макрофагов и выработку АФК и улучшало сосудистую релаксацию. Таким образом, опосредованная ICAM-1 адгезия и миграция моноцитов играют критическую роль в индуцированной ангиотензином II эндотелиальной дисфункции. Ингибиторы ICAM-1 могут представлять собой новую терапевтическую стратегию для лечения сосудистых заболеваний.

В работе Н. А. Lee, и др. (2020) [28] авторы оценили связь между метаболическим здоровьем сосудистой системы у исследуемой когорты пациентов и маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции. Были проанализированы данные 195 человек. Авторы измерили уровни молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии 1 сосудистых клеток (VCAM-1) как маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Увеличение на одно стандартное отклонение по шкале cMets соответствует 1,25-кратному (95% ДИ 1,10–1,42) увеличению риска острого воспалительного статуса и 1,26-кратному (95% ДИ 1,11–1,43) увеличению риска эндотелиальной дисфункции, как показал маркер ICAM-1. Посреднический анализ показал, что высокий ИМТ напрямую связан с повышенным уровнем ICAM-1. Результаты продемонстрировали, что плохое метаболическое здоровье сосудов было связано с неблагоприятным воспалительным статусом и эндотелиальной дисфункцией.

В исследовании V. Tisato, и др. (2012) [29] обнаружили увеличение CD31/PECAM-1, CD146 и уровней молекул межклеточной адгезии (ICAM) в культивируемых венозных ЭК из подкож-

ных вен больных ХЗВ (стадии С2 и С3). Примечательно, что значение показателей находилось в зависимости от стадии заболевания. В совокупности эти данные свидетельствуют о выраженном провоспалительном профиле в эндотелиальных клетках при ХЗВ, который коррелирует со стадией заболевания и отличается от нормальных венозных эндотелиальных клеток. Таким образом, авторы установили, что эндотелиальные клетки, полученные из крупных вен, пораженных ХЗВ средней степени тяжести, проявляют сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа.

Ключевым ферментом, расщепляющим сгустки фибрина, является плазмин, который высвобождается печенью в виде профермента (плазминогена) [30]. Активация неактивного плазминогена в его активную форму облегчается тканевым активатором плазминогена (t-РА) и урокиназным активатором плазминогена. Это составляет основной путь фибринолиза, который регулируется другими ферментами. Активатор тканевого плазминогена постоянно высвобождается эндотелиальными клетками сосудов в кровоток и выводится печенью. Период полураспада составляет примерно три минуты. В нормальных физиологических условиях активация плазминогена в плазмин под действием t-РА незначительна. Однако, в присутствии фибринового сгустка (который имеет сайты связывания для обеих молекул) уровни активности t-РА увеличиваются по меньшей мере в 500 раз [30].

Что касается исследования биомаркеров при ХЗВ, важно отметить, что в работе R. Castro-Ferreira, и др. (2015) [8] антитромбин и P-селектин достоверно отличался в крови пациентов с ХЗВ. Также D-димер, IL-6, IL-8, MCP-1, фактор Виллебранда и CRP были значительно выше в крови из лодыжки по сравнению с кровью из руки у пациентов с ХЗВ. Эти доказательства указывают на повышенный фибринолиз при ВРВ и предполагают повышенную фибринолитическую активность субклинических фибриновых тромбов. Эти исследования подчеркивают роль ло-

кальных изменений концентрации биомаркеров ВРВ.

Ремоделирование стенки варикозно расширенных вен представляет собой очень сложный процесс, который контролируется множеством факторов, в том числе пептидными факторами роста. Целью исследования в работе M. Bruczko-Goralewska, и др. (2019) [31] была оценка факторов роста сосудов FGF, IGF-1, TGF- β 1, VEGF-A и их рецепторов в стенке вены. Образцы варикозных вен были взяты у 24 пациентов, перенесших операцию по поводу варикозного расширения вен. Контрольным материалом служили образцы вен, взятые у 12 пациентов с хронической ишемией конечностей. Содержание FGF, IGF-I, TGF- β 1, VEGF оценивали методом ИФА. Экспрессию белков FGF R1 и TGF- β RII оценивали с помощью вестерн-блоттинга. Повышенное содержание aFGF, IGF-1 и VEGF-A обнаружено в варикозно расширенных венах по сравнению с нормальными ($p < 0,05$). Содержание IGF-1R и VEGF R2 достоверно повышено в варикозных венах. Вестерн-блот показал повышенную экспрессию TGF- β RII в варикозно расширенных венах. Выявленные изменения пептидных факторов роста и их рецепторов могут нарушать метаболизм внеклеточного матрикса в стенке варикозно расширенных вен и способствовать развитию заболевания на более поздних стадиях. Авторы делают вывод о том, что изменения в экспрессии пептидных факторов роста и их рецепторов в стенке вены может свидетельствовать о развитии болезни в более поздние стадии.

Были предложены различные профилактические и восстановительные подходы с целью лечения эндотелиальной дисфункции и ее осложнений [32–34]. Среди них применение различных молекул, таких как ангиопоэтин-1, гидрокортизон, АТШ и СОД, которые повышали целостность сосудов и предотвращали эндотелиальную дисфункцию [35].

Ряд исследований продемонстрировал, что восстановление с помощью плаз-

мы, гепарина, сулодексида и гидроксипрохлоридов могут подавлять гепариназу, гиалуронидазу и нейраминидазу во время воспаления или сепсиса, следовательно, предотвращать эндотелиальную дисфункцию за счет сохранения целостности ЭГ [35].

В работе Р. Е. Калинина, и др. (2013) [36] изучалось лечение диосмином — природным флавоноидом, применяемым при заболеваниях сосудистой системы, особенно при хронической венозной недостаточности, который играет важную роль в облегчении симптомов последней. Клинические испытания показали, что диосмин снижает уровень боли и отека у пациентов с ХВН, поскольку улучшает лимфодренаж и поддерживает микроциркуляцию. Он также увеличивает сопротивление капилляров, тонус сосудов и эластичность вен и снижает капиллярную фильтрацию и гиперпроницаемость капилляров. Диосмин проявляет противовоспалительный эффект, ингибируя экспрессию провоспалительных цитокинов посредством блокирования активации путей NF- κ B и снижения T-клеточных рецепторов. Отмечен регресс таких симптомов, как отек, боль, ощущение тяжести и стеснения в ногах, улучшение качества жизни больных ХЗВ. Антиоксидантная активность диосмина может также оказывать значительное влияние на облегчение симптомов ХВН, поскольку свободные радикалы кислорода могут вызывать повреждение тканей и высвобождение медиаторов воспаления. Известно, что окислительный стресс играет важную роль в патофизиологии многих заболеваний человека, а простагландины и их аналоги изопростаны считаются биомаркерами окислительного стресса.

В работе Р. Е. Калинина, и др. (2014) [37] оценивались эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной флавоноидной фракции при моделировании различных заболеваний венозной системы в эксперименте. Эксперимент проводили на 140 крысах линии Wistar, которых разделили на четыре группы по 35

животных в каждой: 1 — модель тромбоза глубоких вен; 2 — модель посттромботической болезни; 3 — модель L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции; 4 — контрольная. Микронизированную очищенную флавоноидную фракцию применяли в дозе 100 мг/кг/сут в течение 6 мес. В установленный срок производили забор крови для определения уровня биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и осуществляли морфологическое исследование венозной стенки. Применение микронизированной очищенной фракции флавоноидов привело к снижению активности процессов перекисного окисления липидов и снижению активности ферментов антиоксидантной системы. Также выявлено повышение уровня оксида азота (II) в сыворотке крови при понижении уровня индуцибельной синтазы оксида азота (II). В опытных группах выявлено усиление процессов репарации и снижение развития фиброзно-склеротических изменений венозной стенки. Применение микронизированной очищенной фракции флавоноидов имеет положительное влияние на функциональное состояние эндотелия и морфологические изменения венозной стенки при различных экспериментальных моделях венозной патологии.

В работе Ю. М. Стойко, и др. (2012) [38] подтверждено, что уровень эндотелиемии по данным числа ЦЭК в периферической крови может использоваться как маркер ЭД у больных ХВН. Проведенные исследования показали, что превышение этого показателя свыше 6×10^4 клеток в 1 мл крови следует считать достоверным проявлением повреждения эндотелия при заболеваниях периферических вен. Рассмотрены варианты коррекции ЭД препаратом Антистакс — эффективным эндотелиопротектором. У 36 пациентов с сегментарным варикозом проведено исследование влияния консервативной терапии с использованием препарата Антистакс на динамику ЭД, оцениваемую по количеству ЦЭК в периферической крови. Исходно в исследуемой группе пациентов этот пока-

затель составил $5,8 \pm 0,71 \times 10^4$ клеток в 1 мл крови. На фоне приема препарата Антистакс® в течение 3 мес в дозировке 360 мг/сут достоверно уменьшалось количество ЦЭК. После окончания курса приема препарата этот показатель составил $3,4 \pm 0,82 \times 10^4$ клеток в 1 мл крови, фактически приближаясь к норме. Нормализация показателя ЦЭК сопровождалась выраженным улучшением субъективных ощущений (уменьшение боли, частоты возникновения судорог, тяжести в ногах). На фоне проводимой терапии уровень МДА снизился по сравнению с исходным с $93,6 \pm 14,72$ нмоль/мл до $75,4 \pm 18,35$ нмоль/мл. Это свидетельствует об умеренной антиокислительной активности кверцетина и изокверцетина глюкуронида и об одном из патогенетических обоснований эндотелиопротективного воздействия препарата Антистакс у пациентов с ХВН.

Учитывая острую необходимость выявления эндотелиальной дисфункции на ранней стадии для предотвращения прогрессирования заболевания, необходимо искать новые оригинальные биомаркеры с помощью инновационных технологий [29]. Поэтому в последние годы исследования биомаркеров повреждения сосудов были сосредоточены на применении новых технологий к фенотипу заболевания. Появление новых технологий, таких как микрочипы, секвенирование РНК и масс-спектрометрия (так называемая «омика»), привело к получению огромного массива данных, что позволило идентифицировать ряд генов, путей, РНК и метаболитов, потенциально участвующих в заболеваниях. Микрочастицы (МЧ) имеют решающее значение для межклеточного взаимодействия как при физиологических, так и при патологических состояниях, и играют ключевую роль в модуляции клеточных процессов, таких как ангиогенез, воспаление, активация эндотелия или коагуляция [18]. Различные направления исследований предполагают, что МЧ вносят вклад в патогенез сосудистых заболеваний, участвуя в континууме

событий от ЭД до атеротромбоза. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что эндотелиальные и неэндотелиальные МЧ, полученные при патологических состояниях, могут нарушать эндотелиальную NO-зависимую вазодилатацию и повышать проницаемость эндотелия, окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов ЭК. Эндотелиальные МЧ также могут быть более стабильными биомаркерами, чем другие маркеры, такие как NO, эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) и ET-1, потому что ЭМЧ не подвержены влиянию фармакологических веществ, таких как нитраты.

Заключение

В последние годы в поисках надежных инструментов оценки риска хронических заболеваний вен, способных облегчить оценку эндотелиальной дисфункции, интенсивно изучались биомаркеры повреждения сосудов. Биомаркеры могут оказаться полезными в определении индивидуальных фенотипов, в определении стадий и прогрессирования сосудистых заболеваний, в обнаружении изменений, вызванных лекарственным вмешательством, и, в конечном итоге, в разработке новых стратегий лечения.

Однако конкретная роль матриксных металлопротеиназ-9, тканевого ингибитора метал-лопротеиназ-1, оксида азота, Р-селектина, сосудистого эндотелиального фактора роста в этом состоянии остается до конца неясной. Современное состояние проблемы оказания медицинской помощи пациентам с варикозным расширением подкожных вен нижних конечностей диктует необходимость расширения знаний о патогенетических механизмах развития и прогрессирования заболевания, обеспечения новых перспектив лечения, усовершенствования существующих методов, результатов хирургического лечения и профилактики осложнений и рецидивов заболевания.

Список источников

1. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Версия 22.09.2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. Ссылка активна на 15.01.2023. Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Shevtsov Y.N., et al. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017. Vol. 54, No. 6. P. 752–758. doi: [10.1016/j.ejvs.2017.08.033](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.033)
2. Prochaska J.H., Arnold N., Falcke A., et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, No. 40. P. 4157–4165. doi: [10.1093/eurheartj/ehab495](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495)
3. Ihnatovich I., Bakirci E.M., Dabravolskaj J., et al. The multimodal treatment approaches to varicose veins: Preservation versus thermal ablation of the incompetent great saphenous vein // *International Journal of Vascular Surgery and Medicine*. 2022. Vol. 8, No. 1. P. 001–007. doi: [10.17352/2455-5452.000040](https://doi.org/10.17352/2455-5452.000040)
4. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Замятин М.Н., и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008. Т. 14, № 1. С. 15–20.
5. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г., и др. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы // *Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2020. Т. 15, № 1. С. 107–112. doi: [10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019)
6. Gawas M., Bains A., Janghu S., et al. A Comprehensive Review on Varicose Veins: Preventive Measures and Different Treatments // *Journal of the American Nutrition Association*. 2022. Vol. 41, No. 5. P. 499–510. doi: [10.1080/07315724.2021.1909510](https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1909510)
7. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease // *Annals of Vascular Surgery*. 2018. Vol. 46. P. 380–393. doi: [10.1016/j.avsg.2017.06.131](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131)
8. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease // *Current Vascular Pharmacology*. 2021. Vol. 19, No. 3. P. 243–249. doi: [10.2174/1570161118666200421142542](https://doi.org/10.2174/1570161118666200421142542)
9. Broekhuizen L.N., Mooij H.L., Kastelein J.J., et al. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease // *Current Opinion in Lipidology*. 2009. Vol. 20, No. 1. P. 57–62. doi: [10.1097/MOL.0b013e328321b587](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328321b587)
10. Labropoulos N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review // *Advances in Therapy*. 2019. Vol. 36, Suppl. 1. P. 13–19. doi: [10.1007/s12325-019-0885-3](https://doi.org/10.1007/s12325-019-0885-3)
11. Baylis R.A., Smith N.L., Klarin D., et al. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease // *Circulation Research*. 2021. Vol. 128, No. 12. P. 1988–2002. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318322](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318322)
12. Черняго Т.Ю., Фомина В.С., Федык О.В., и др. Методы оценки функционального состояния эндотелия у пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей: перспективы лечебной тактики // *Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова*. 2021. Т. 16, № 1. С. 145–150. doi: [10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028)
13. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2014. № 3. С. 143–147.
14. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9, No. 7. P. 781. doi: [10.3390/biomedicines9070781](https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781)
15. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., и др. Гликокаликс — определяющий фактор в развитии эндотелиальной венозной дисфункции и возможности ее коррекции // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020. Т. 26, № 4. С. 71–76. doi: [10.33529/ANGIO2020404](https://doi.org/10.33529/ANGIO2020404)
16. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А., и др. Эндотелиотропные эффекты венотонизирующих препаратов при лечении больных с варикозной болезнью // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. Т. 24, № 4. С. 72–75.
17. Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R., et al. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction // *Angiology*. 2020. Vol. 71, No. 5. P. 397–410. doi: [10.1177/0003319720903586](https://doi.org/10.1177/0003319720903586)
18. Chen Y., Peng W., Raffetto J.D., et al. Matrix Metalloproteinases in Remodeling of Lower Extremity Veins and Chronic Venous Disease // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017. Vol. 147. P. 267–299. doi: [10.1016/bs.pmbts.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.003)
19. Raffetto J.D., Khalil R.A. Mechanisms of Lower Extremity Vein Dysfunction in Chronic Venous Disease and Implications in Management of Varicose Veins // *Vessel Plus*. 2021. Vol. 5. P. 36. doi: [10.20517/2574-1209.2021.16](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.16)
20. Yu G., Li K., Xu Y., et al. The expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the vein wall following superficial venous thrombosis // *Phlebology*. 2022. Vol. 37, No. 1. P. 63–71. doi: [10.1177/02683555211043](https://doi.org/10.1177/02683555211043)

21. Yan L., Tang J., Hu X., et al. Imbalance in matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases from splenic veins and great saphenous veins under high hemodynamics // *Phlebology*. 2020. Vol. 35, No. 1. P. 18–26. doi: [10.1177/0268355519842](https://doi.org/10.1177/0268355519842)
22. Maringanti R., Meijer E., Brandt M.M., et al. Contributions of Wall Stretch and Shear Stress to Vascular Regulation: Molecular Mechanisms of Homeostasis and Expansion. In: Hecker M., Dancker D.J., editors. *Vascular Mechanobiology in Physiology and Disease*. Springer, Cham; 2021. P. 21–46. doi: [10.1007/978-3-030-63164-2_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63164-2_2)
23. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Концентрация матриксных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016. Т. 22, № 4. С. 24–28.
24. Godo S., Shimokawa H. Endothelial functions // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. Vol. 37, No. 9. P. e108–e114. doi: [10.1161/ATVBAHA.117.309813](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813)
25. Ortega M.A., Fraile–Martínez O., García–Montero C., et al. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its pathophysiology and medical management // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, No. 15. P. 3239. doi: [10.3390/jcm10153239](https://doi.org/10.3390/jcm10153239)
26. Lang P.–P., Bai J., Zhang Y.–L., et al. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction // *Laboratory Investigation*. 2020. Vol. 100, No. 3. P. 378–386. doi: [10.1038/s41374-019-0320-z](https://doi.org/10.1038/s41374-019-0320-z)
27. Lee H.A., Choi E.J., Park B., et al. The association between metabolic components and markers of inflammatory and endothelial dysfunction in adolescents, based on the Ewha Birth and Growth Cohort Study // *PloS One*. 2020. Vol. 15, No. 5. P. e0233469. doi: [10.1371/journal.pone.0233469](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233469)
28. Tisato V., Zauli G., Voltan R., et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 6. P. e39543. doi: [10.1371/journal.pone.0039543](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039543)
29. Gue Y.X., Ding W.Y., Lip G.Y.H., et al. Assessment of endogenous fibrinolysis in clinical practice using novel tests: ready for clinical roll-out // *SN Applied Sciences*. 2021. Vol. 3, No. 5. P. 524. doi: [10.1007/s42452-021-04517-4](https://doi.org/10.1007/s42452-021-04517-4)
30. Bruczko–Goralewska M., Romanowicz L., Bączyk J., et al. Peptide growth factors and their receptors in the vein wall // *Journal of Investigative Medicine*. 2019. Vol. 67, No. 8. P. 1149–1154. doi: [10.1136/jim-2019-001075](https://doi.org/10.1136/jim-2019-001075)
31. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016. № 3. С. 84–92.
32. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, № 2. С. 283–293. doi: [10.23888/HMJ201972283-293](https://doi.org/10.23888/HMJ201972283-293)
33. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Егоров А.А., и др. Эндотелиальная дисфункция у пациентов на программном гемодиализе // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, № 1. С. 79–85. doi: [10.23888/HMJ20197179-85](https://doi.org/10.23888/HMJ20197179-85)
34. Balistreri C.R. Promising Strategies for Preserving Adult Endothelium Health and Reversing Its Dysfunction: From Liquid Biopsy to New Omics Technologies and Noninvasive Circulating Biomarkers // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 14. P. 7548. doi: [10.3390/ijms23147548](https://doi.org/10.3390/ijms23147548)
35. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. Т. 21, № 3. С. 91–94; 96–97.
36. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мнихович М.В., и др. Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции // *Флебология*. 2014. Т. 8, № 4. С. 29–36.
37. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции // *Consilium Medicum. Хирургия (Прил.)*. 2012. № 1. С. 10–13.
38. Simmons R.D., Kumar S., Thabet S.R., et al. Omics-based approaches to understand mechanosensitive endothelial biology and atherosclerosis // *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*. 2016. Vol. 8, No. 5. P. 378–401. doi: [10.1002/wsbm.1344](https://doi.org/10.1002/wsbm.1344)

References

1. *Klinicheskiye rekomendatsii. Varikoznoye rasshireniye ven nizhnikh konechnostey*. Version 22/09/2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/680_1. Accessed: 2023 January 15. (In Russ).
2. Zolotukhin IA, Seliverstov EI, Shevtsov YN, et al. Prevalence and Risk Factors for Chronic Venous Disease in the General Russian Population. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.

- 2017;54(6):752–8. doi: [10.1016/j.ejvs.2017.08.033](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.08.033)
3. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J*. 2021; 42(40):4157–65. doi: [10.1093/eurheartj/ehab495](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495)
 4. Ihnatovich I, Bakirci EM, Dabravolskaj J, et al. The multimodal treatment approaches to varicose veins: Preservation versus thermal ablation of the incompetent great saphenous vein. *Int J Vasc Surg Med*. 2022;8(1):001–7. doi: [10.17352/2455-5452.000040](https://doi.org/10.17352/2455-5452.000040)
 5. Shevchenko YuL, Stoiko YuM, Zamyatin MN, et al. Endothelial dysfunction in pathogenesis of venous transformation. *Angiology and Vascular Surgery*. 2008;14(1):15–20. (In Russ).
 6. Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG, et al. Endothelial glycocalyx in ensuring the functioning of the cardiovascular system. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15 (1):107–12. (In Russ). doi: [10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.60.73.019)
 7. Gawas M, Bains A, Janghu S, et al. A Comprehensive Review on Varicose Veins: Preventive Measures and Different Treatments. *J Am Nutr Assoc*. 2022;41(5):499–510. doi: [10.1080/07315724.2021.1909510](https://doi.org/10.1080/07315724.2021.1909510)
 8. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, et al. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380-393. doi: [10.1016/j.avsg.2017.06.131](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131)
 9. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):243–9. doi: [10.2174/1570161118666200421142542](https://doi.org/10.2174/1570161118666200421142542)
 10. Broekhuizen LN, Mooij HL, Kastelein JJ, et al. Endothelial glycocalyx as a potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(1):57–62. doi: [10.1097/MOL.0b013e328321b587](https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328321b587)
 11. Labropoulos N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Adv Ther*. 2019;36 (Suppl 1):13–9. doi: [10.1007/s12325-019-0885-3](https://doi.org/10.1007/s12325-019-0885-3)
 12. Baylis RA, Smith NL, Klarin D, et al. Epidemiology and genetics of venous thromboembolism and chronic venous disease. *Circ Res*. 2021; 128(12):1988–2002. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318322](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318322)
 13. Chernyago TYu, Fomina VS, Fedyk OV, et al. Assessment methods of the functional state of the endothelium in patients with varicose veins of the lower extremities: perspectives of treatment. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2021;16(1):145–50. (In Russ). doi: [10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.17.48.028)
 14. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Ways of experimental modeling of venous endothelial dysfunction: the present state of problem. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;(3):143–7. (In Russ).
 15. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(7):781. doi: [10.3390/biomedicines9070781](https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781)
 16. Shevchenko IuL, Stoiko IuM, Gudymovich VG, et al. Glycocalyx as a determining factor in development of endothelial venous dysfunction and possibilities of correction thereof. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(4):71–7. (In Russ). doi: [10.33529/ANGIO2020404](https://doi.org/10.33529/ANGIO2020404)
 17. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA, et al. Endotheliotropic effects of venotonic drugs in treatment of patients with varicose veins. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018;24(4):72–5. (In Russ).
 18. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, et al. Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction. *Angiology*. 2020;71(5):397–410. doi: [10.1177/0003319720903586](https://doi.org/10.1177/0003319720903586)
 19. Chen Y, Peng W, Raffetto JD, et al. Matrix metalloproteinases in remodeling of lower extremity veins and chronic venous disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:267–99. doi: [10.1016/bs.pmbts.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.003)
 20. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus*. 2021;5:36. doi: [10.20517/2574-1209.2021.16](https://doi.org/10.20517/2574-1209.2021.16)
 21. Yu G, Li K, Xu Y, et al. The expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the vein wall following superficial venous thrombosis. *Phlebology*. 2022;37(1):63–71. doi: [10.1177/02683555211043](https://doi.org/10.1177/02683555211043)
 22. Yan L, Tang J, Hu X, et al. Imbalance in matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases from splenic veins and great saphenous veins under high hemodynamics. *Phlebology*. 2020;35(1):18–26. doi: [10.1177/0268355519842](https://doi.org/10.1177/0268355519842)
 23. Maringanti R, Meijer E, Brandt MM, et al. Contributions of Wall Stretch and Shear Stress to Vascular Regulation: Molecular Mechanisms of Homeostasis and Expansion. In: *Hecker M, Dancker DJ, editors. Vascular Mechanobiology in Physiology and Disease*. Springer, Cham; 2021. P. 21–46. doi: [10.1007/978-3-030-63164-2_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63164-2_2)
 24. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(4):24–8. (In Russ).
 25. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(9):e108–14. doi: [10.1161/ATVBAHA.117.309813](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813)

26. Ortega MA, Fraile–Martínez O, García–Montero C, et al. Understanding chronic venous disease: a critical overview of its pathophysiology and medical management. *J Clin Med*. 2021;10(15):3239. doi: [10.3390/jcm10153239](https://doi.org/10.3390/jcm10153239)
27. Lang P–P, Bai J, Zhang Y–L, et al. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Lab Invest*. 2020;100(3):378–86. doi: [10.1038/s41374-019-0320-z](https://doi.org/10.1038/s41374-019-0320-z)
28. Lee HA, Choi EJ, Park B, et al. The association between metabolic components and markers of inflammatory and endothelial dysfunction in adolescents, based on the Ewha Birth and Growth Cohort Study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233469. doi: [10.1371/journal.pone.0233469](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233469)
29. Tisato V, Zauli G, Voltan R, et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. *PLoS One*. 2012;7(6):e39543. doi: [10.1371/journal.pone.0039543](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039543)
30. Gue YX, Ding WY, Lip GY, et al. Assessment of endogenous fibrinolysis in clinical practice using novel tests: ready for clinical roll-out. *SN Applied Sciences*. 2021;3(5):524. doi: [10.1007/s42452-021-04517-4](https://doi.org/10.1007/s42452-021-04517-4)
31. Bruczko–Goralewska M, Romanowicz L, Bączyk J, et al. Peptide growth factors and their receptors in the vein wall. *J Investig Med*. 2019;67(8):1149–54. doi: [10.1136/jim-2019-001075](https://doi.org/10.1136/jim-2019-001075)
32. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Endothelial dysfunction in patients with cardiac implantable electronic devices (literature review). *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016;(3): 84–92. (In Russ).
33. Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Endothelial dysfunction in patients with secondary lymphede-
ma and methods of its correction (literature review). *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):283–93. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201972283-293](https://doi.org/10.23888/HMJ201972283-293)
34. Kalinin RE, Suchkov IA, Egorov AA, et al. Endothelial dysfunction in program hemodialysis-dependent patients. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(1):79–85. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ20197179-85](https://doi.org/10.23888/HMJ20197179-85)
35. Balistreri CR. Promising Strategies for Preserving Adult Endothelium Health and Reversing Its Dysfunction: From Liquid Biopsy to New Omics Technologies and Noninvasive Circulating Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7548. doi: [10.3390/ijms23147548](https://doi.org/10.3390/ijms23147548)
36. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Possibilities of pharmacotherapy of chronic venous insufficiency with diosmin preparations from the standpoint of the functional state of the endothelium. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015; 21(3):91–4;96–7. (In Russ).
37. Kalinin RE, Suchkov IA, Mnikhovich MV, et al. Endothelial effects of the micronized purified flavonoid fraction in various experimental models of venous endothelial dysfunction. *Flebologiya*. 2014;8(4):29–36. (In Russ).
38. Stoiko YuM, Gudymovich VG, Nikitina AM. Endothelial dysfunction from the position of modern assessment of the pathogenesis of varicose veins of the lower extremities and the possibility of its correction. *Consilium Medicum. Surgery (Suppl)*. 2012;(1);10–3. (In Russ).
39. Simmons RD, Kumar S, Thabet SR, et al. Omics-based approaches to understand mechanosensitive endothelial biology and atherosclerosis. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016; 8(5):378–401. doi: [10.1002/wsbm.1344](https://doi.org/10.1002/wsbm.1344)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторе:

✉ *Климакова Юлия Рашидовна* — соискатель кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, <https://orcid.org/0000-0003-0778-2618>, e-mail: klimfkova_doc@mail.ru

Пшениников Александр Сергеевич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 3962-7057, <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>, e-mail: pshennikov1610@rambler.ru

Поваров Владислав Олегович — канд. мед. наук, ассистент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>, e-mail: povarov.vladislav@mail.ru

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the author:

✉ *Yuliya R. Klimakova* — Applicant of the Department of Cardiovascular, X-ray endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, <https://orcid.org/0000-0003-0778-2618>, e-mail: klimfkova_doc@mail.ru

Aleksandr S. Pshennikov — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 3962-7057, <https://orcid.org/0000-0002-1687-332X>, e-mail: pshennikov1610@rambler.ru

Vladislav O. Povarov — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 2873-1391, <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>, e-mail: povarov.vladislav@mail.ru

Камаев Алексей Андреевич — канд. мед. наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, SPIN: 9351-7209, <https://orcid.org/0000-0002-3979-1271>, e-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aleksey A. Kamaev — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular Surgery and Radiation Diagnostics, SPIN: 9351-7209, <https://orcid.org/0000-0002-3979-1271>, e-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.