

© Коллектив авторов, 2024  
УДК 616-092.11

Семендяев А.А.<sup>1</sup>, Даренская М.А.<sup>2</sup>, Ступин Д.А.<sup>1,2</sup>, Колесников С.И.<sup>2</sup>,  
Семенова Н.В.<sup>2</sup>, Тухиева Д.В.<sup>1</sup>, Колесникова Л.И.<sup>2</sup>

## Оценка факторов ангиогенеза сыворотки крови у пациенток с первичным варикозом вен малого таза

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
664003, Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 3;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Министерства образования и науки России,  
664003, Иркутск, Россия, ул. Тимирязева, д. 16

Несмотря на проводимые исследования в области патогенеза варикозной болезни вен малого таза (ВБВМТ), вопрос ангиогенеза (АГ) при ВБВМТ освещен недостаточно. Системный подход к венозным дилатационным заболеваниям, в том числе с точки зрения АГ, расширит понимание патофизиологических механизмов ВБВМТ и побудит к поиску новых методов его коррекции. **Цель исследования** – оценка показателей ангиогенеза у женщин с различной степенью тяжести варикоза вен малого таза.

**Методика.** Обследованы 183 пациентки с ВБВМТ, разделенные в соответствии с тяжестью заболевания на 3 группы: 1-я группа (легкая степень тяжести варикозного процесса,  $n=79$ ); 2-я группа (среднетяжелая степень,  $n=63$ ); 3-я группа (тяжелая степень,  $n=41$ ). В качестве контроля использовались данные 30 практически здоровых женщин. Определение содержания в плазме периферической крови про- и антиангиогенных факторов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты** исследования показали наличие статистически значимых различий у пациенток с 1 стадией ВБВМТ в отношении более высоких значений содержания ангиогенина, PAI-1, сниженного уровня PDGF и TIMP-1 относительно контроля. Пациентки 2 стадии имели более высокие концентрации ангиогенина, MMP-8, MMP-9, PAI-1, сниженные уровни PDGF и TIMP-1 по сравнению с контрольными значениями. Третья стадия заболевания отличалась повышенными значениями содержания ангиогенина, MMP-8, MMP-9, FGF, PAI-1, сниженными уровнями PDGF и TIMP-1 по отношению с контрольным данным.

**Заключение.** Данные результаты могут способствовать более точной оценке интенсивности и динамики прогрессирования варикозного изменения вен малого таза у женщин с целью оптимизации диагностики и разработки методов коррекции.

**Ключевые слова:** варикоз вен малого таза; женщины; ангиогенез; ингибиторы ангиогенеза; матриксные металлопротеиназы; сыворотка крови

**Для цитирования:** Семендяев А.А., Даренская М.А., Ступин Д.А., Колесников С.И., Семенова Н.В., Тухиева Д.В., Колесникова Л.И. Оценка факторов ангиогенеза сыворотки крови у пациенток с первичным варикозом вен малого таза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(2): 20-27.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.20-27

**Участие авторов:** сбор и обработка материала – Семендяев А.А., Ступин Д.А., Тухиева Д.В.; концепция и дизайн исследования – Семендяев А.А., Ступин Д.А.; статистическая обработка – Ступин Д.А., Семенова Н.В.; написание текста – Даренская М.А., Семендяев А.А., Ступин Д.А.; редактирование – Даренская М.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Для корреспонденции:** Даренская Марина Александровна, e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.03.2024  
Принята к печати 25.04.2024  
Опубликована 14.06.2024

Semendyaev A.A.<sup>1</sup>, Darenskaya M.A.<sup>2</sup>, Stupin D.A.<sup>1,2</sup>, Kolesnikov S.I.<sup>2</sup>, Semenova N.V.<sup>2</sup>, Tukhieva D.V.<sup>1</sup>, Kolesnikova L.I.<sup>2</sup>

## Evaluation of serum angiogenesis factors in patients with pelvic venous incompetence

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University,

3 Krasnogo vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russian Federation;

<sup>2</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems,

16 Timiryazeva str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

Despite extensive studies, the role of angiogenesis (AG) in pelvic venous incompetence (PVI) is not sufficiently understood. A systematic approach to dilating venous diseases, including consideration AG, will expand understanding of the pathophysiological mechanisms of PVI and encourage the search for new methods for its correction. Thus, this study **aimed** to evaluate parameters of angiogenesis in women with varying degrees of PVI.

**Methods.** We examined 183 patients with PVI, divided according to the severity of the disease into three groups: Stage 1 (mild PVI,  $n=79$ ); Stage 2 (moderate PVI,  $n=63$ ); Stage 3 (severe PVI,  $n=41$ ). Control data were collected from 30 apparently healthy women. The contents of pro- and anti-angiogenic factors in peripheral blood plasma were determined by enzyme-linked, immunosorbent assay.

**The results** showed higher angiogenin and PAI-1 and lower PDGF and TIMP-1 in Stage 1 PVI compared to control values. Stage 2 patients had higher angiogenin, MMP-8, MMP-9, and PAI-1 and lower PDGF and TIMP-1 compared to control values. Stage 3 patients had higher angiogenin, MMP-8, MMP-9, FGF, PAI-1, and lower PDGF and TIMP-1 compared to control values.

**Conclusion.** These findings provide a more accurate assessment of the intensity and dynamics of progressive PVI in women, which may lead to improved diagnosis and development of correctional therapy for PVI.

**Keywords:** pelvic venous incompetence; women; angiogenesis; angiogenesis inhibitors; matrix metalloproteinases; blood serum.

**For citation:** Semendyaev A.A., Darenskaya M.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Tukhieva D.V., Kolesnikova L.I. Evaluation of serum angiogenesis factors in patients with pelvic venous incompetence. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 20–27. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.20-27

**For correspondence:** Marina A. Darenskaya, Doctor of Biological Sciences, prof., chief researcher of the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

**Contribution:** collection and processing of material – Semendyaev A.A., Stupin D.A., Tukhieva D.V.; study concept and design – Semendyaev A.A., Stupin D.A.; statistics – Stupin D.A., Semenova N.V.; writing the text – Darenskaya M.A., Semendyaev A.A., Stupin D.A.; editing the text – Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

### Information about the authors:

Semendyaev A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>

Darenskaia M.A., <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Stupin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>

Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Semenova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 11.03.2024

Accepted 25.04.2024

Published 14.06.2024

## Введение

Проблема варикозной болезни вен малого таза (ВБВМТ) у женщин заслуживает особого внимания в связи с наличием хронических тазовых болей, высокой частотой репродуктивных расстройств и, зачастую, рецидивирующим характером течения [1]. Для ВБВМТ характерными являются увеличение длины вен малого таза, специфические морфологические изменения (извилистость, мешковидные расширения, изменения просвета клапанов) [2]. Варикозная деформация спо-

собствует снижению скорости венозного кровотока, рефлюксам крови, гиперволемии, флебогипертензии, росту венозного сопротивления и развитию венозной недостаточности [3]. Отмечают, что данные патофизиологические характеристики являются вторичными по отношению к процессам, происходящим непосредственно в венозной стенке [4]. На сегодняшний момент, по мнению ряда исследователей, преобладающими факторами развития венозных нарушений яв-

ляются гипоксия и ишемия тканей, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, а также повреждение компонентов сосудистой стенки [5-7].

Важным стимулом, способствующим росту рефлюксогенных зон при ВРВМТ, и, соответственно, выраженности венозной недостаточности, является образование новых сосудов, так называемый процесс ангиогенеза (АГ) [8]. АГ характеризуется образованием в органе или ткани новых кровеносных сосудов (из ранее существующих) путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, с формированием новых микрокапилляров от сосудов-предшественников, считается физиологическим процессом, который практически не происходит в здоровом организме [9, 10].

Значительный прогресс в изучении АГ был достигнут в результате выявления решающей роли эндотелия, а именно, возможности идентификации биомаркеров-стимуляторов и ингибиторов данного процесса [11]. Однако, несмотря на полученные данные, до сих пор не удается эффективно управлять АГ [12, 13].

Вопрос АГ при ВБВМТ также недостаточно освещен. Так, есть сведения о стимулировании АГ при ВБВМТ в результате снижения парциального давления кислорода при гипоксии и ишемии тазовых органов, и сопутствующих нарушений в системе антиоксидантной защиты [14]. Среди важных патогенетических звеньев также выделяют эндотелиальную дисфункцию, обусловленную действием атерогенных факторов и хроническую эндотоксическую агрессию вследствие развития воспаления [15].

Получение новых сведений относительно факторов АГ при ВБВМТ позволит уточнить недостающие знания о патогенезе данного процесса и, соответственно, улучшить оценку стадий прогрессирования варикоза вен малого таза у женщин, и оптимизировать способы коррекции данной патологии.

На основании вышеизложенного, **цель** исследования – оценка показателей факторов ангиогенеза у женщин с различной степенью тяжести варикоза вен малого таза.

### Методика

Обследованы 183 пациентки с ВБВМТ, разделенные в соответствии с тяжестью заболевания на 3 группы: 1-я группа (легкая степень тяжести варикозного процесса,  $n=79$ ); 2-я группа (среднетяжелая степень,  $n=63$ ); 3-я группа (тяжелая степень,  $n=41$ ). Диагноз ВБВМТ верифицирован на этапе клинико-инструментального обследования и окончательно подтвержден гистологически [5]. В ходе обследования проведено

ультразвуковое ангиосканирование тазовых вен и лечебно-диагностическая лапароскопия. Все три группы с ВБВМТ были сопоставимы по основным жалобам, возрасту, гинекологической и экстрагенитальной патологии. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, которым была выполнена хирургическая стерилизация лапароскопическим доступом на основе добровольного согласия.

Получение информированного согласия на участие в исследовании было обязательной процедурой при включении женщин в одну из групп. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Выписка из протокола заседания № 3.1 от 26.10.2012).

Критерии включения (ВБВМТ и контрольная группа): женский пол, репродуктивный возраст (20–45 лет), информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения (ВБВМТ): подтвержденный диагноз – первичной ВБВМТ по результатам ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием. Критерии исключения (ВБВМТ): наличие сопутствующей соматической патологии, гинекологических заболеваний и органических поражений в малом тазу. Критерии включения (контрольная группа): отсутствие на момент обследования острого заболевания или обострения хронических заболеваний, отсутствие патологии венозной системы. Критерии исключения (ВБВМТ и контрольная группа): беременность, прием, в течение последних 6 мес препаратов венотонизирующего, ангиопротективного, антиоксидантного действия или синтетических аналогов женских половых гормонов (гормональные контрацептивы).

Стадийность варикозной трансформации вен при первичном ВРВМТ была установлена на основании результатов дуплексного ангиосканирования [16]. Исследование проводили на аппарате Voluson GE10 Healthcare (Австрия), с использованием конвексного датчика 4–8 МГц и вагинального датчика 7 МГц.

Определение содержания в плазме периферической крови факторов АГ: ангиогенина, матриксной металлопротеиназы-8 (matrix metalloproteinase, MMP-8), MMP-9, ингибитора активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (tissue metalloproteinase inhibitor, TIMP-1), тромбоцитарного фактора роста-4 (platelet-derived growth factor, PDGF-4), фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), тромбоспондина-1 (TSP-1) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием вышеуказанных тест-систем. Учет результатов производили на планшетном спектрофотометре Infinite F50 (TECAN).

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, Иркутск.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., Р США). Для определения близости к нормальному закону-распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Проверка равенства генеральных дисперсий осуществля-

лась с помощью критерия Фишера (F-test). Результаты исследования представлены в виде медианы (Me), первой и третьей квартилей (Q1; Q3). Сравнение межгрупповых различий выполнено с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. За уровень статистической значимости уровень принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты

Результаты анализа профиля факторов ангиогенеза у пациенток с ВБВМТ в зависимости от степени тяжести варикозного процесса представлены в **таблице**.

#### Уровень факторов ангиогенеза в сыворотке крови у пациенток с различной степенью тяжести ВБВМТ (Me (Q1; Q3))

#### The level of angiogenesis factors in serum in patients with varying degrees of severity of PVI (Me (Q1; Q3))

Параметры	Степень тяжести ВБВМТ				P
	Группа контроля (n=30) (1)	1 группа (n=79) (2)	2 группа (n=63) (3)	3 группа (n=41) (4)	
Ангиогенин, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	363 (359;378)	665 (643;670)	760 (759;770)	813 (806;824)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{1-4}$ $p_{2-4}$ $p_{3-4}$
ММР-8, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	171 (162;181)	204 (185;211)	374 (343;396)	419 (396;425)	$p_{1-3}$ $p_{1-4}$ $p_{2-3}$ $p_{2-4}$
ММР-9, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	197 (186;208)	245 (239;263)	386 (365;406)	501 (487;527)	$p_{1-3}$ $p_{1-4}$ $p_{2-3}$ $p_{2-4}$ $p_{3-4}$
FGF, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	115 (93;135)	978 (835;1016)	751 (675;720)	561 (520;617)	$p_{1-4}$
PDGF, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	562 (554;579)	452 (443;462)	332 (313;347)	271 (265;285)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{1-4}$ $p_{2-3}$ $p_{2-4}$
РАI-1, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	503 (487; 519)	636 (618;657)	654 (635; 687)	682 (668;705)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{1-4}$
ТИМР-1, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	568 (544;579)	306 (285;316)	207 (184;223)	146 (128;167)	$p_{1-2}$ $p_{1-3}$ $p_{1-4}$ $p_{2-3}$ $p_{2-4}$ $p_{3-4}$
TSP-1, у.е. / мкг мембранного белка / уровень кровотока	983 (871;1172)	1081 (1017;1139)	1163 (1081;1228)	961 (902; 1133)	

**Примечание.**  $p$  – статистически значимые различия между группами.

**Note.**  $p$  – statistically significant differences between groups.

Результаты исследования выявили статистически значимые различия у пациенток 1-й группы относительно контроля: более высокие значения содержания ангиогенина ( $p=0,001$ ), PAI-1 ( $p=0,041$ ), сниженный уровень PDGF ( $p=0,049$ ) и TIMP-1 ( $p=0,032$ ). Пациентки 2-й группы имели более высокие концентрации ангиогенина ( $p<0,0001$ ), MMP-8 ( $p=0,026$ ), MMP-9 ( $p=0,030$ ), PAI-1 ( $p=0,027$ ), сниженные уровни PDGF ( $p=0,027$ ) и TIMP-1 ( $p<0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой. Третья группа с ВРВМТ отличалась повышенным содержанием ангиогенина ( $p<0,0001$ ), MMP-8 ( $p<0,0001$ ), MMP-9 ( $p<0,0001$ ), FGF ( $p=0,038$ ), PAI-1 ( $p=0,010$ ), сниженными уровнями PDGF ( $p<0,0001$ ) и TIMP-1 ( $p<0,0001$ ) по отношению с контрольным данным. В отношении TSP-1 значимых различий между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ) (таблица).

Межгрупповые изменения у больных ВРВМТ касались более высоких значений содержания ангиогенина ( $p<0,0001$ ), MMP-8 ( $p=0,017$ ), MMP-9 ( $p=0,042$ ), сниженных уровней PDGF ( $p=0,010$ ) и TIMP-1 ( $p=0,038$ ) у женщин 2-й группы относительно первой. Третья группа пациенток отличалась повышенными уровнями ангиогенина ( $p=0,010$ ), MMP-8 ( $p=0,017$ ), MMP-9 ( $p<0,0001$ ), сниженными значениями PDGF ( $p=0,001$ ) и TIMP-1 ( $p=0,010$ ) относительно первой группы; повышенными значениями содержания ангиогенина ( $p=0,030$ ), MMP-9 ( $p=0,016$ ), сниженными значениями TIMP-1 ( $p=0,041$ ) относительно второй группы (табл.).

### Обсуждение

Представления об эндотелийзависимых процессах, определяющих АГ сосудов и варикозные деформации, как итоговом эффекте изменений венозной стенки, дают основания исследовать варикоз вен малого таза с точки зрения дисбаланса про- и антиангиогенных факторов. В нашем исследовании показан рост фактора, активирующего АГ (ангиогенин), снижение активатора АГ (PDGF) и снижение значений ингибиторов АГ (TIMP-1, PAI-1) у пациенток с 1 стадией ВРВМТ.

Утверждается, что существует предел роста тканей без образования новой сосудистой сети, в условиях же ее увеличения свыше 1 кубического миллиметра новые сосуды являются необходимыми для адекватного снабжения кислородом и питательными веществами [8]. В данных условиях является обязательной выработка проангиогенных факторов роста, которая, в свою очередь, зависит от результирующего молекулярного баланса между активаторами и ингибиторами АГ [17]. Проангиогенная передача сигналов усиливается вследствие патофизиологических стимулов, в том

числе фактора гипоксии, которая является результатом увеличения массы тканей, дисфункции и окклюзии сосудов [8]. Процесс новообразования сосудов, в условиях стимулирования его индуктором АГ, в своем развитии проходит несколько этапов: повышение эндотелиальной проницаемости, разрушение базальной мембраны, миграция и пролиферация клеток эндотелия, их «созревание», с последующим формированием капиллярных трубок с новой базальной мембраной [18]. Действие индукторов АГ приводит к активации эндотелия и формированию точек роста, кроме того, отмечается растворение базальной мембраны сосудистого ствола вследствие действия металлопротеиназ, активаторов плазминогена и коллагеназ IV типа [19]. Миграция эндотелиальных клеток происходит в направлении к ангиогенному стимулу, в результате чего формируется тень с высокой пролиферативной активностью, и, в последующем уже – самостоятельные капиллярные трубки [11]. Дальнейшие события, обуславливающие формирование органических сосудистых сетей, в том числе, ремоделирование, дифференцировка, специализация клеточных популяций, происходят под контролем регуляторных факторов АГ – активаторов и ингибиторов [10].

К активаторам АГ относят факторы роста эндотелия сосудов, FGF, ангиогенин, а также неспецифические факторы, такие как матриксные металлопротеиназы (MMP) [18]. TSP-1, PF-4, ингибиторы MMP (TIMP-1), Serpin F1 причисляют, в свою очередь, к ингибиторам АГ. Важна скоординированность действия факторов АГ, при этом, в нормальных условиях ингибиторы АГ преобладают над активаторами.

Ангиогенин является членом семейства рибонуклеаз, многофункциональным белком, мощным индуктором синтеза новых кровеносных сосудов, играет важную роль в ряде физиологических и патологических процессов, в том числе онкогенного характера [19]. Для стимулирования АГ, секретируемый ангиогенин должен связаться с актином поверхности мембраны эндотелиальных клеток сосудов для активации каскада MMP, тем самым разрушая базальную мембрану и внеклеточный матрикс и позволяя эндотелиальным клеткам мигрировать [20]. Далее имеет место пролиферация эндотелия, образование новых сосудов, что также стимулируется ангиогенином. PDGF известен как основной фактор ремоделирования сосудов, вносит значительный вклад в неоваскуляризацию тканей [10, 20].

Вероятно, на начальной стадии заболевания включаются компенсаторные механизмы, препятствующие его прогрессированию. У пациенток с 1-й стадии

ей ВРВМТ, также было отмечено снижение уровней ряда ингибиторов АГ (РАI-1, ТIМР-1) относительно контрольных значений. РАI-1 является ингибитором сериновой протеазы, кодируемый человеческим геном SERPINE1 [21]. Присутствуя в повышенных количествах в фиброзных тканях, РАI-1 предотвращает протеолитическую активность и способствует снижению деградации коллагена и фиброгенеза тканей [8, 21]. ТIМР-1, известный своей функцией ингибирования металлопротеиназ, на самом деле осуществляет широкий спектр клеточных эффектов [22]. Совсем недавно были обнаружены его свойства как цитокина, действующего через различные рецепторы клеточной поверхности, а повышенные уровни ТIМР-1 в крови коррелировали с прогрессированием воспалительных реакций [23]. Вследствие чего, снижение данного фактора на первой стадии ВРВМТ можно считать благоприятным признаком.

Вторая стадия заболевания отличалась помимо изменений, характерных для первой стадии, также ростом значений ММР-8 и ММР-9. ММР относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, которые классифицируют на основе их субстратов и организации структурных доменов на коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, мембранного типа и другие [24]. ММР вызывают деградацию различных белков во внеклеточном матриксе, в частности, таких, как коллаген и эластин, что будет способствовать его разрушению и, таким образом, влиять и на функцию эндотелиальных клеток [25]. Увеличение количества специфических ММР может играть роль в ремоделировании артерий, формировании аневризм, расширении вен и венозных деформациях [8]. ММР участвуют также в инфильтрации лейкоцитов и воспалении тканей [9]. ММР регулируются эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР), а соотношение ММР/ТИМР часто определяет степень деградации белков межклеточного матрикса [26]. Не исключено, что в условиях прогрессирования тканевой гипоксии органов таза, избыточная секреция ММР-8 и ММР-9 на 2-й стадии патологического процесса будет приводить к избыточности формирования «новых» кровеносных сосудов, опосредованно влияя на развитие маточной и яичниковой функциональной недостаточности.

Тяжелое течение заболевания (3 стадия ВРВМТ) отличалось более выраженными изменениями всех вышеуказанных показателей, как относительно контрольного уровня, так и относительно предыдущих стадий заболевания. Дополнительным фактором, патологического процесса на данной стадии ВРВМТ являлся рост значений FGF. Известно, что совокупность несколь-

ких ангиогенных стимуляторов, в том числе – сосудистых эндотелиальных факторов роста, PDGF и FGF вносят значительный вклад в неоваскуляризацию тканей, а также ремоделирование сосудов [27]. FGF напрямую действует на эндотелиальные клетки через рецепторы FGF, стимулируя пролиферацию и проявляя мощный ангиогенный эффект [28].

Основным индуктором АГ при ВРВМТ является гипоксия, которая способствует митохондриальной дисфункции и тесно связана с реакциями окислительного стресса [2, 6]. Отмечается рост активных форм кислорода (АФК) и продуктов липопероксидации, снижение уровня антиоксидантных факторов и ферментов детоксикации [5, 7, 11]. Недостаток кислорода главным образом сказывается на накоплении факторов, стимулированных гипоксией, например, HIF-1 $\alpha$ , что, в свою очередь, индуцирует экспрессию ангиогенных стимуляторов [29]. Повышение HIF-1 $\alpha$  приводит к увеличению РАI-1, развивается фиброз, ремоделирование внеклеточного матрикса, последующая нестабильность и дисфункция интимы [4]. АФК, в свою очередь, также стимулируют повышение HIF-1 $\alpha$ , ведут к активации и трансактивации рецепторов эндотелиальных факторов роста. Эндотелиальные факторы роста сосудов и повышение проницаемости сосудов посредством оксида азота запускают процессы васкуло- и ангиогенеза [11]. Имеются также данные об эстрогеновой гиперстимуляции АГ у женщин с ВРВМТ, вследствие высокой концентрации гормонов яичников в тазовых венах [30].

Таким образом, варикозное ремоделирование вен у женщин с ВРВМТ происходит в результате сложного взаимодействия различных факторов, включая дисбаланс активаторов и ингибиторов АГ, способствующих деструкции внеклеточного матрикса. Чрезмерная деградация последнего, в сочетании с нарушением клеточной функции может усилить венозную деформацию и способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания. Системный подход к венозным дилатационным заболеваниям, в том числе с точки зрения АГ, расширит понимание патофизиологических механизмов ВРВМТ и побудит к поиску новых методов его коррекции.

### Заключение

Можно заключить, что развитие варикозного расширения вен малого таза у женщин связано с комплексом патофизиологических явлений, ассоциирующихся с высокой интенсивностью процессов ангиогенеза по мере нарастания степени тяжести патологического процесса. При легкой степени тяжести изменения

являются первичными и характеризуются компенсаторными механизмами в виде увеличения показателя PAI-1. С увеличением степени тяжести ВРВМТ отмечаются более выраженные нарушения, проявляющиеся выраженной активностью ферментов-стимуляторов АГ во вторую и ростом фактора роста фибробластов – в третью стадию ВРВМТ. Данные результаты могут способствовать более точной оценке интенсивности и динамики прогрессирования варикозного изменения вен малого таза у женщин с целью оптимизации диагностики и разработки методов их коррекции.

### Литература

(п.п. 1; 2; 4; 6; 8; 11; 12; 14; 19-30 см. References)

3. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Притыкина Т.В., Щеглов В.Г., Мозговой С.И. Биохимические, иммунологические и патоморфологические особенности варикозной болезни вен у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88(5): 132-7.
5. Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребёнкина Л.А., Натяганова Л.В. и др. Интенсивность процессов липопероксидации у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018; 73(4): 229-35. <https://doi.org/10.15690/vramn1005>
7. Даренская М.А., Ступин Д.А., Семендяев А.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Щербатых А.В. и др. Сравнительный анализ липопероксидации в периферическом и регионарном кровотоках у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(7): 374-80. <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380>
9. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза. *Цитология*. 2017; 59(4): 243-58.
10. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Состояние системы ремоделирования сосудов и ангиогенеза печени при хронических формах ее патологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(1): 73-8.
13. Клабуков И.Д., Балясин М.В., Люндуп А.В., Крашенинников М.Е., Титов А.С., Мудряк Д.Л. и др. Ангиогенная витализация биосовместимого и биодеградируемого матрикса (экспериментальное исследование *in vivo*). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(2): 53-60. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.02.53-60>
15. Даренская М.А., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Колесников С.И., Семенова Н.В., Пестерев К.В. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета в периферическом и локальном кровотоках у пациенток с первичным варикозом вен малого таза. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13(2): 355-62. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-САН-2108>
16. Семендяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А., Бачурина В.М., Селецкий А.Н., Колесникова Л.И. *Патент на изобретение № 2646563. Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин*. Дата гос. регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 05 марта 2018 г.
17. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(4): 36-40. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>
18. Кондратович Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки. *Российский медицинский журнал*. 2014; (5): 36-40.

### References

1. Matei S.C., Dumitru C.Ş., Opriţoiu A.I., Marian L., Murariu M.S., Olariu S. Female gonadal venous insufficiency in a clinical presentation which suggested an acute abdomen – a case report and literature review. *Medicina*. 2023; (59): 884. <https://doi.org/10.3390/medicina59050884>
2. Barge T.F., Uberoi R. Symptomatic pelvic venous insufficiency: a review of the current controversies in pathophysiology, diagnosis, and management. *Clinical radiology*. 2022; 77(6): 409-17. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2022.01.053>
3. Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Pritykina T.V., Shcheglov V.G., Mozgovoy S.I. Biochemical, immunological and pathomorphological features of varicose veins in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88(5): 132-7. (In Russian)
4. Bałabuszek K., Toborek M., Pietura R. Comprehensive overview of the venous disorder known as pelvic congestion syndrome. *Annals of Medicine*. 2022; 54(1): 22-36. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.2014556>
5. Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Natyaganova L.V., et al. The intensity of lipid peroxidation processes in women with primary varicose veins of the small pelvis, depending on the stage of the disease. *Vestnik Rossiyskoy AMN*. 2018; 73(4): 229-35. (In Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn1005>
6. Yetkin E., Ileri M. Dilating venous disease: pathophysiology and a systematic aspect to different vascular territories. *Medical Hypotheses*. 2016; (91): 73-6. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.016>
7. Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Shcherbatykh A.V., et al. Comparative analysis of lipid peroxidation in peripheral and regional blood flow in women with primary pelvic varicose veins. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2022; 67(7): 374-80. (In Russian). <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380>
8. Dudley A.C., Griffioen A.W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies. *Angiogenesis*. 2023; (26): 313-47. <https://doi.org/10.1007/s10456-023-09876-7>
9. Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent regulation of angiogenesis. *Tsitologiya*. 2017; 59(4): 243-58. (In Russian)
10. Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. The state of the system of vascular remodeling and liver angiogenesis in chronic forms of its pathology. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(1): 73-8. (In Russian)
11. Don E.E., Middelkoop M.A., Hehenkamp W.J., Mijatovic V., Griffioen A.W., Huirne J.A. Endometrial angiogenesis of abnormal uterine bleeding and infertility in patients with uterine fibroids – a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(8): 7011. <https://doi.org/10.3390/ijms24087011>
12. Cao Y., Langer R., Ferrara N. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023; 1-20. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00671-z>

13. Klabukov I.D., Balyasin M.V., Lyundup A.V., Krashennnikov M.E., Titov A.S., Mudryak D.L., et al. Angiogenic vitalization of a biocompatible and biodegradable matrix (in vivo experimental study). *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62(2): 53-60. (In Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.02.53-60>
14. Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Shcherbatykh A.V., Tolkachev K.S., et al. Pelvic venous insufficiency: lipid peroxidation levels in ovarian venous blood. *Biomedical Research and Therapy*. 2022; 9(2): 4884-91. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v9i2.730>
15. Darenskaya M.A., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Pesterev K.V., et al. Indicators of cellular and humoral immunity in peripheral and local bloodstreams in patients with primary varicose veins of the small pelvis. *Infektsiya i immunitet*. 2023; 13(2): 355-62. (In Russian) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CAH-2108>
16. Semendyaev A.A., Stupin D.A., Cherepanova M.A., Bachurina V.M., Seletskiy A.N., Kolesnikova L.I. *A method for determining the functional state of the venous system of the pelvis in women*. Patent 2646563, RF; 2018. (In Russian)
17. Kirova Yu.I., Germanova E.L. New aspects of the energy-tropic action of Mexidol. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62(4): 36-40. (In Russian) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>
18. Kondratovich L.M. A modern view on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine fibroids. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; (5): 36-40. (In Russian)
19. Yu D., Cai Y., Zhou W., Sheng J., Xu Z. The potential of angiogenin as a serum biomarker for diseases: systematic review and meta-analysis. *Disease markers*. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1984718>
20. Pamuk A.E., Gedik M.E., Sutay Suslu N., Gunaydin G. Candidate angiogenesis related biomarkers in patients with laryngeal carcinoma (AngLaC): A prospective cohort study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2023; 168(6): 1433-442. <https://doi.org/10.1002/ohn.219>
21. Alotaibi F.T., Peng B., Klausen C., Lee A.F., Abdelkareem A.O., Orr N.L., et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in endometriosis. *PLoS One*. 2019; 14(7): e0219064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219064>
22. Schoeps B., Frädrieh J., Krüger A. Cut loose TIMP-1: An emerging cytokine in inflammation. *Trends in cell biology*. 2023; 33(5): 413-26. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2022.08.005>
23. Grünwald B., Schoeps B., Krüger A. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of TIMP-1. *Trends in cell biology*. 2019; 29(1): 6-19. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.08.006>
24. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017; (147): 1-73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>
25. Kwon M.J. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in breast cancer. *Frontiers in Oncology*. 2023; (12): 1108695. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1108695>
26. Demirtaş H., Doğan A. *Pelvic congestion syndrome*. International Academic Research and Reviews in Health Sciences. ANKARA; 2023.
27. Hosaka K., Yang Y., Seki T., Du Q., Jing X., He X., et al. Therapeutic paradigm of dual targeting VEGF and PDGF for effectively treating FGF-2 off-target tumors. *Nat Commun*. 2020; (11): 3704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17525-6>
28. Yu P., Wilhelm K., Dubrac A., Tung J.K., Alves T.C., Fang J.S., et al. FGF-dependent metabolic control of vascular development. *Nature*. 2017; (545): 224-8. <https://doi.org/10.1038/nature22322>
29. Darenskaya M.A., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Pesterev K.V., et al. Pro- and anti-inflammatory blood cytokines levels in women with moderate and severe pelvic venous insufficiency. *Journal of Biomedicine*. 13(1): 54-7. [https://dx.doi.org/10.21103/Article13\(1\)\\_OA5](https://dx.doi.org/10.21103/Article13(1)_OA5)
30. Ricci S. Varicose veins in women with Pelvic Congestion Syndrome: the hypothesis of the hormonal pathogenesis. *Journal of Theoretical and Applied Vascular Research*. 2018; 3(3). <https://doi.org/10.24019/jtav.88>

**Сведения об авторах:**

**Семендяев Андрей Александрович**, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ, e-mail: aasemendiaev@mail.ru;

**Даренская Марина Александровна**, проф. РАН, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru;

**Ступин Дмитрий Андреевич**, канд. мед. наук, доцент, докторант ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: stupindima@stupindima.ru;

**Колесников Сергей Иванович**, акад. РАН, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, засл. деят. науки РФ;

**Семенова Наталья Викторовна**, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. патофизиологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, e-mail: natkor\_84@mail.ru;

**Тухиева Дарья Владиславовна**, ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ;

**Колесникова Любовь Ильинична**, акад. РАН, доктор мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, засл. деят. науки РФ.