

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

**ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ**

© Т. В. Замечник, Л. Н. Рогова

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия,
E-mail: tvzamechnic.61@mail.ru

Статья посвящена обзору данных литературы об изменении метаболизма в клетках сосудистой стенки и крови на фоне развития хронической венозной недостаточности (ХВН). Реакция механосенсорных систем эндотелиальных и гладкомышечных клеток приводит к изменению работы мембранных ионных каналов, активации систем интегрина и G-белков, усилению активности оксидазы NADPH и высокому производству супероксида. Под влиянием механического напряжения и гипоксии происходит активация ядерных факторов транскрипции NF-κB, NF-IL 6, HIF и усиление продукции провоспалительных цитокинов, адгезинов, острофазных белков и запуск синтеза матричных металлопротеиназ, которые разрушают коллаген III, активируют TGF-β и продукцию CTGF. Неадекватное образование и секреция эндотелием биологически активных веществ приводят к нарастанию провоспалительных свойств клеток крови. Эти изменения способствуют структурной перестройке в стенке вен, снижению ее эластичности, перерастяжению и накоплению дополнительного объема «балластной» крови, замыкая тем самым порочный круг развития ХВН.

Ключевые слова: механосенсорные системы, гипоксия, клеточные механизмы, патогенез ХВН.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 4. С. 385—395. 2018

T. V. Zamechnik, L. N. Rogova. SIGNIFICANCE OF CELLULAR MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AND ITS COMPLICATIONS. Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: tvzamechnic.61@mail.ru

The article is devoted to a review of literature data on metabolic changes in the cells of the vascular wall and blood on the background of the development of chronic venous insufficiency (CVI). The reaction of mechanosensory systems of endothelial and smooth muscle cells leads to a change in the functioning of membrane ion channels, activation of integrin and G protein systems, amplification of NADPH oxidase activity, and high production of superoxide. The activation of nuclear transcription factors NF-κB, NF-IL 6, HIF and the magnification of the pro-inflammatory cytokines production, adhesins, acute phase proteins occurs under the influence of mechanical stress and hypoxia, as well as the start of the matrix metalloproteinases synthesis which destroy collagen III, activate TGF-β and CTGF products. Inadequate formation and secretion by endothelial cells of biologically active substances contribute to increase the pro-inflammatory properties of blood cells. These changes contribute to structural rearrangement in the vein wall, reduce its

elasticity, overstretch and accumulate additional volume of «ballast» blood, thus closing the vicious cycle of CVI development.

Key words: mechanosensing systems, hypoxia, cellular mechanisms, pathogenesis of CVI.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 4. P. 385—395. 2018

Согласно современным представлениям, пусковым звеном нарушения венозного кровообращения в нижних конечностях может быть врожденная недостаточность соединительной ткани, органическая или функциональная несостоятельность венозных клапанов, тромбоз вен, патология стопы, дисфункция диафрагмы или снижение сердечного выброса [3, 9, 12, 17, 26, 71]. Во всех перечисленных случаях нарастает венозная гиперемия с формированием «балластного» объема крови, возникает и переходит в хроническое состояние венозная гипертензия. Если деятельность мышечной помпы не может полностью разгрузить венозную систему ноги, повышенное давление во время сокращения мышц преобразуется в извращенный, ретроградно направленный кровоток, когда гидродинамические удары через перфоранты приводят к нарушениям в системе микроциркуляции [15, 23]. Возрастает сопротивление на венозном конце капиллярного русла, нарастает шунтирование артериальной крови через артериоловеноулярные анастомозы [11], формируется гипоксия тканей. Увеличивается объем интерстициальной жидкости с постепенным развитием недостаточности лимфатической системы [16], нарастает отек, усугубляющий нарушения микроциркуляции.

Уже на начальных стадиях венозной недостаточности развивается достоверное увеличение ширины интимы варикозных вен за счет гиперплазии эндотелия, эластоза и коллагеноза на фоне очаговых дистрофических изменений типа мукоидного и фибриноидного воспаления [41]. Флебогипертензия, венозный застой, лимфатическая недостаточность формируют условия извращенного кровотока, патологического растяжения сосудов, приводящих к гипоксии, к нарушению функции и метаболизма клеток крови и сосудистого русла, способствующих развитию воспаления и нарушению строения сосудистой стенки при варикозном расширении вен [21].

Содержание плазменных маркеров активации лейкоцитов и эндотелиально-лейкоцитарного взаимодействия, таких как L-селектин, межклеточная молекула адгезии (ICAM)-1, эндотелиальная (ЭЛАМ)-1 и клеточная (VCAM)-1 молекулы адгезии у пациентов с варикозными венами увеличиваются через 30 мин ортостаза [50]. Активация лейкоцитов после венозной гипертензии сопровождается усилением синтеза и выделением медиаторов воспаления из цитоплазматических гранул нейтрофилов [23]. О дегрануляции нейтрофилов свидетельствует высокий уровень в плазме испытуемых эластазы и лактоферрина [15, 67]. Интересно, что уровень этих веществ у больных с неосложненной формой варикозного расширения вен и у больных, страдающих венозными трофическими язвами, одинаков, что указывает на развитие системной воспалительной реакции на всех этапах прогрессирования венозной недостаточности [24]. Моноциты/макрофаги, лимфоциты и тучные клетки также были обнаружены в стенке и клапанах варикозных вен. Было продемонстрировано, что активация молекул адгезии не была ограничена только слоем венозного эндотелия, но затрагивала и эндотелий *vasa vasorum*, питающих стенку подкожных вен ноги [66]. L. Del Rio Solá с соавт. [64] обнаружили выраженную активность таких хемоаттрактантов, как MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , интерферон-индуцибельный белок (IP) U 03B3-10, интерлейкин (IL)-8 и RANTES (цитокин A5) при варикозном расширении вен. Известно, что MCP 1, MIP-1 α ,

МР-1 β и IP 10 являются хемоаттрактантами для моноцитов/макрофагов, IL-8 — для нейтрофилов, RANTES — хемотаксическая молекула для всех лейкоцитов.

Несомненно, важную роль в активации лейкоцитов и эндотелиоцитов (ЭК) играет так называемая сила сдвига, деформирующая объект в направлении по касательной. В человеческом организме сила сдвига самая слабая (10 дин/см) [26, 45]. Ответ лейкоцитов и ЭК зависит не столько от абсолютной величины, сколько от изменений силы сдвига. В условиях действия постоянной силы сдвига и ламинарного кровотока поток крови вызывает секрецию и высвобождение эндотелиальных факторов, которые подавляют воспаление и производство свободных радикалов, в то время как изменение силы сдвига, турбулентное течение и застой стимулируют развитие воспаления и тромбоза [25, 32, 60].

При изменении силы сдвига активируются механосенсорные системы: интегриновая, система G-белков (GPCRs) и чувствительные к движению потока крови ионные каналы [23, 59]. Активация чувствительных к потоку крови ионных каналов один из самых быстрых ответов ЭК на изменение потока [31]. Было показано, что реакция ионных каналов зависит от характеристик измененного кровотока. Так, низкий и колебательный поток крови эффективен для активации чувствительных к потоку K⁺-каналов, тогда как каналы Cl⁻ активируются медленным течением, но не колебательным потоком. Кроме того, активация ММР-2 приводит к релаксации сегмента нижней полой вены крысы через активацию двух типов K⁺-каналов: АТФ-чувствительного K⁺-канала и Ca²⁺-активированного K⁺-канала [52]. В экспериментах на крысах показано, что у самок Ca²⁺-каналы менее чувствительны к силе сдвига, и кальций в стрессовой ситуации медленнее поступает в клетку, чем у самцов [72]. Полученные данные объясняют, почему при равных условиях женщины более подвержены варикозному расширению вен, чем мужчины.

Активированные при изменении силы сдвига G-белки (GPCRs) приводят к активации каналов транзиторного рецепторного потенциала (TRPCs) через активацию фосфолипазы C (PLC) [59]. В то же время исследования, проведенные на бычьих аортальных ЭК с фармакологическим блокированием чувствительных к кровотоку K⁺-каналов, показали изменение важных эндотелиальных реакций, включая секрецию cGMP и NO, преобразование фактора роста (TGF- β 1) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) после блокады этих каналов [23].

Данные литературы об экспериментах на культурах клеток сосудов указывают на увеличение производства супероксида кислорода гладкомышечными клетками и ЭК из аорты и пупочной вены, а также синтеза ангиотензина II (Ang II) ЭК при их длительном растяжении. Ang II действует на ангиотензиновые рецепторы AT1R и, усиливая активность оксидазы NADPH, способствует более высокому производству супероксида [33, 45]. Увеличение производства супероксида клетками сосудистой стенки способствует активации NF κ B, ММР, MAP-киназ, ангиогенезу и изменению сосудодвигательной реакции [27].

Венозная гипертензия и стаз приводят к гипоксии венозной стенки. При этом эндотелиальный слой венозной стенки затрагивает внутри просветная гипоксия, а растяжение вены гидростатическим давлением вызывает сжатие vasa vasorum, что приводит к гипоксии мышечных и внешних слоев стенки вены [46, 65]. В данном случае механизм поддержания гипоксического состояния венозной стенки замыкается в порочный круг. Венозная гипертензия ведет к гипоксии стенки вены, гипоксия стенки вены в свою очередь приводит

к расслаблению вены, увеличению объема депонированной крови, что поддерживает венозную гипертензию и увеличенное натяжение стенки вены и так далее [53]. Этот порочный круг функционирует пока сохраняется венозная гипертензия [44].

В условиях гипоксии, которая развивается при хроническом венозном застое, происходит изменение экспрессии множества генов эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, участвующих в регуляции тонуса сосудов [10, 19]. В частности, в начале развития венозной гиперемии происходит снижение продукции вазодилатирующих факторов (NO, ПГИ2) и увеличение продукции факторов, вызывающих вазоконстрикцию, таких как эндотелин, серотонин, тромбоксан A2, сфингозин1 [69]. Гипоксия способствует активации в клетках фосфолипазы А и фосфолипазы С, диацилглицероллипазы, что сопровождается изменением липидного бислоя мембраны эндотелиоцитов и усилением продукции дериватов арахидоновой кислоты, которые тоже влияют на тонус сосудов [2, 6]. В дальнейшем под влиянием гипоксии происходит активация ядерных факторов транскрипции NF-κB, NF-IL6, что приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезинов, острофазных белков, костимулирующих молекул CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках, индуцибельных ферментов нитрооксидсинтазы и запуск синтеза матричных металлопротеиназ (MMPs) [2, 18, 54]. Эксперименты с инкубацией эндотелиальных клеток человека показали, что в условиях гипоксии процент клеток, содержащих маркер апоптоза-активированную каспазу-3, повышается в полтора раза.

В развитии эндотелиальной дисфункции при гипоксии важнейшую роль играет кислород-чувствительный протеиновый комплекс, обладающий транскрипционной активностью — гипоксия-индуцибельный фактор (HIF). Наряду с другими недавно открытыми транскрипционными факторами, чувствительными к гипоксии, такими как металлотранскрипционный фактор (MTF-1), ядерный фактор κB (NF-κB), c-Fos и c-Jun и другие, HIF считается ведущим транскрипционным регулятором генов млекопитающих, ответственных за реакцию на недостаток кислорода. Он обеспечивает быстрые и адекватные ответы на гипоксический стресс и растяжение сосуда, включает гены, регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм и апоптоз клеток [43, 48]. В условиях нормоксии субъединицы HIF-1, постоянно присутствующие в клетке, характеризуются исключительно коротким периодом полураспада, так как активные ферменты пролин-гидролаза (PHD) и аспарагин-гидроксилаза (FIN) инактивируют HIF. Но в условиях гипоксии PHD и FIN ферменты инактивируются, что ведет к стабилизации HIF, который в свою очередь запускает экспрессию гипоксия-зависимых генов, таких, например, как ген сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [14, 63].

Доказано увеличение VEGF на всех стадиях варикозной болезни [34]. С. S. Lim и соавт. [43] сообщили, что HIF-1α и HIF-2α мРНК были избыточно экспрессированы в сегментах нижней полой вены крыс, подвергшихся длительной напряженности и что их избыточная экспрессия была отменена ингибитором HIF U0126. С другой стороны, имеются работы, доказывающие отсутствие прямого влияния растяжения на ангиогенез [43, 48]. Считается, что венозный застой, приводящий к растяжению венозной стенки, способствует сжатию vasa vasorum и развитию гипоксии, что и вызывает повышенную активность HIF-1. HIF-1 стимулирует синтез VEGF, который в свою очередь стимулирует развитие кровеносных сосудов и увеличение числа vasa vasorum. Доказано увеличение числа vasa vasorum в стенке варикозных вен осо-

бенно в гипертрофированных участках [7, 13]. При этом важное значение для активации ангиогенеза имеет разрыв базальных мембран и внеклеточного матрикса, главным образом, в результате повышения активности матричных MMPs [8, 57].

Остается нерешенным вопрос об активации неактивных проферментов MMPs при венозной недостаточности. Есть основания полагать, что дегрануляция лейкоцитов с увеличением высвобождения эластазы и лактоферрина может быть причиной активации ряда проферментов MMPs. Неактивные формы MMPs могут активироваться и другими протеолитическими ферментами, в том числе выделяемыми тучными клетками при гипоксии [62] и плазмином [47]. Доказана прямая корреляция между экспрессией MMP-2 и MMP-9 и снижением сократительной функции вены [51]. Кроме того, показано, что повышенная экспрессия HIF-1 α и HIF-2 α в венозной стенке была связана с активностью MMP-2 и MMP-9 мРНК. Увеличение экспрессии MMP-2 и MMP-9, снижение сократимости венозной стенки у крыс и прогрессирующая венозная дилатация могут способствовать образованию варикозного расширения вен [43].

Экспериментальные работы указывают на развитие фиброза и потерю упругоэластических свойств сосудистой стенки на фоне развития ХВН. В крови пациентов с ХВН уровни метаболитов, свидетельствующих о распаде соединительной ткани (серомукоида, оксипролина, сиаловых кислот), на порядок выше таковых у здоровых пациентов [20]. MMP-2 и MMP-9 разрушают коллаген III, изменяя эластичность стенки вены, и активируют TGF- β . Длительное механическое напряжение венозной стенки также приводит к избыточной экспрессии TGF- β 1, активации неактивной его формы, которая уже существуют в экстрацеллюлярном матриксе. TGF- β активирует гены, ответственные за реконструкцию ткани и продукцию фактора роста соединительной ткани (CTGF), приводящего к увеличенному синтезу коллагена I и фибронектина [22, 40, 71]. Наряду с гипоксией воспаление через значительное усиление экспрессии TGF- β 1 макрофагальными элементами имеет особое регуляторное значение в развитии фиброза, поскольку не только стимулирует коллагеногенез, но и способствует активации ингибиторов металлопротеиназ [40]. Из многих потенциальных медиаторов фиброза трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), фактор роста соединительной ткани (CTGF / CCN2) и эндотелин (ET-1) имеют особое значение. Активация ET-1 через TGF- β 1 происходит при повреждении клеток и может зависеть от степени воспалительной реакции [61]. ET-1 активирует фибробласты и приводит к увеличению производства коллагена и развитию фиброза. Исследования культуры гладкомышечных клеток показали, что ET-1 регулирует CTGF независимо от TGF- β , и в свою очередь CTGF опосредует накопление коллагена I типа и фибронектина, индуцированное ET-1 [56]. TGF- β 1 и ET-1 тесно связаны с дифференциацией фибробластов в сторону фенотипа миофибробластного, характеризующегося наличием стрессовых волокон актина α -SMA. При наличии механических напряжений TGF- β 1, очевидно, регулирует множественные гены, которые необходимы для дифференцировки миофибробластов, одним из них является ген *CTGF* [30].

Биохимические исследования также продемонстрировали уменьшение эластина в содержимом поврежденной стенки вены [29, 41]. G. Pascual и соавт. [49] определили, что уменьшение эластина в варикозной стенке вены может быть связано со снижением лизилоксидазы типа 1 (LOXL1) — поперечно связывающего фермента, ответственного за депонирование полимера эластина. Эти изменения могут уменьшить непосредственное образование се-

точки эластина и частичную потерю эластичности ткани у пациентов с варикозом.

Дизрегуляция синтеза коллагена при варикозном расширении вен также была предметом нескольких исследований. Экспрессия м-РНК коллагена I типа и синтез белка увеличиваются в ткани расширенных вен из-за избыточной экспрессии гена. Доля коллагена III типа, производимого в гладкомышечных клетках варикозно расширенных вен, была уменьшена за счет внеклеточной деградации с участием MMPs [37, 58]. Этот дисбаланс между синтезом I и III типа коллагена, а также деградация эластина может приводить к изменению структуры и потере эластичности варикозных вен. Высокопластичные гладкомышечные клетки сосудов под влиянием экзогенных факторов изменяют экспрессию своих генов, поэтому достаточно быстро меняют свой статус — от контрактивного к мигрирующему, или пролиферирующему. Контрактильность и фенотипические метаморфозы гладкомышечных клеток зависят от изменения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которая в свою очередь также зависит от кислородного баланса [6]. Таким образом, постепенно при наличии механического напряжения хроническая гипоксия приводит к ремоделированию сосудов. Трансформация строения венозной стенки с нарушением упругоэластических свойств является причиной дальнейшего увеличения максимальной венозной емкости и развитию осложнений.

Функциональные изменения в клетках сосудистой стенки и крови влияют на состояние гемостаза. Гипоксия подавляет продукцию эндотелиоцитами тромбомодулина и увеличивает экспрессию тканевого фактора, повышая прокоагуляционную активность. Во время гипоксии содержимое телец Вейбеля—Палада, представленное мультимерами фактора фон Виллибранда (ФВ) и Р-селектином, высвобождается и активно индуцирует агрегацию тромбоцитов, более эффективно, чем мелкие формы ФВ, циркулирующие в крови [4]. Инкубация эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии стимулировала секрецию фактора Виллебранда и увеличивала более чем в четыре раза его концентрацию в среде культивирования [1]. Стимуляция фактором Виллебранда рецепторов Ib-V-IX и GPIb/IX/V приводит к активации тромбоцитов и к запуску так называемого арахидонового каскада, вследствие чего образуется тромбоксан A₂, который в свою очередь ведет к высвобождению содержимого α -гранул тромбоцитов и дополнительной секреции ФВ, Р-селектина и других активных веществ, например АДФ. При увеличении секреции АДФ происходит также совместная активация пуриновых P2Y₁- и P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. P2Y₁₂-рецепторы, реализующие внутриклеточные сигналы через G-белок не только индуцируют агрегацию тромбоцитов, но и активируют различные воспалительные события [55].

В мембране телец Вейбеля—Палада находится трансмембранный белок GMP-140, который при экзцитозе попадает на плазматическую мембрану ЭК и функционирует там как молекула адгезии для нейтрофилов. Кроме того, субпопуляция активированных тромбоцитов характеризуется высоким уровнем фосфатидилсерина (сильного хемоаттрактанта) на своей поверхности. Предшественников данной субпопуляции тромбоцитов не существует, и доля этих клеток зависит только от условий активации [36]. Агрегация тромбоцитов сопровождается освобождением из α -гранул рецептора Р-селектина (CD 62), который остается ассоциированным с плазматической мембраной тромбоцитов. Экспрессия на мембране лейкоцитов Р-селектин-связывающего гликопротеина-1 (PSGL-1) позволяет нейтрофилам присоединять тромбоциты. Выделяемые активированными тромбоцитами четвертый пластиночный фактор (PF4) и β -тромбомодулин (β TG) также являются сильными хемоат-

рактантами для нейтрофильных и моноцитарных клеток. Связь тромбоцитов с нейтрофилами обеспечивает как репаративные, так и воспалительные реакции, возникающие в ответ на повреждение. Нейтрофилы после связывания способны секретировать на мембранах адгезивные молекулы и интерлейкины. Некоторые из интерлейкинов, в частности интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), активируют эндотелиальные клетки [36].

Таким образом, активация определенных путей метаболизма в эндотелиальной клетке под действием гипоксии и механических напряжений приводит к неадекватному образованию и секреции эндотелием различных биологически активных веществ, это способствует увеличению влияния этих факторов на клетки крови (тромбоциты и лейкоциты), усиливая их провоспалительные свойства [38, 39, 68]. Гипоксия на 30 % повышает содержание молекул клеточной адгезии ICAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток [1]. S. Takase и соавт. [67], исследуя нейтрофилы, погруженные в плазму больных с ХВН, доказали, что плазма больных содержит вещества, стимулирующие лейкоциты.

Активированные лейкоциты в свою очередь активируют эндотелий сосудов. Об этом свидетельствует повышение синтеза молекул клеточной адгезии на внешней мембране эндотелиоцитов ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1) и VCAM (молекула адгезии к стенке сосудов), которые обеспечивают прочную межклеточную адгезию [42]. Интегрины лейкоцитов, взаимодействуя с иммуноглобулинами ICAM-1 и VCAM, образуют прочную связь в результате формирования комплекса CD11/CD18-ICAM-1. Именно эта реакция способствует резкому увеличению числа лейкоцитов, фиксированных в посткапиллярных венах при ХВН [64]. Показано, что введение антител к CD11, CD18 и ICAM-1 предупреждают лейкоцитарное повреждение сосудов микроциркуляторного русла и паравазальных тканей. D. Feng и соавт. [23] показали в своих исследованиях, что миграция лейкоцитов между эндотелиальными клетками регулируется молекулами PECAM-1(CD-31), интенсивный синтез которых происходит при длительной венозной гипертензии. Во время миграции значительная часть лейкоцитов разрушается, в результате в паравазальном пространстве возрастает активность эластазы и лактоферрина, расширяется зона повреждения сосудов и переваскулярных тканей, а в крови возрастает концентрация гидрофильных адгезивных молекул и других медиаторов воспаления, увеличивающих площадь клеточного взаимодействия. Выделяющиеся из активированных лейкоцитов цитокины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты, фактор активации тромбоцитов при длительно существующей гипертензии поддерживают развитие хронического воспаления [35].

Вслед за плазмой и лейкоцитами в интерстициальное пространство выходят эритроциты. Гемоглобин, освобождающийся при их распаде, трансформируется в гемосидерин. Есть сведения, что патогенная роль железа связана с производством свободных радикалов по реакции Фентона с участием в экспрессии металлопротеиназ, в регулировании популяции Т-лимфоцитов через ограничение пролиферации или через апоптоз с помощью взаимодействия избыточного количества железа с IFN-g рецепторами R2 лимфоцитов [62].

Значимую роль в патогенезе ХВН играет недостаточность лимфатической системы, способствуя депонированию в тканях денатурированных белков и продуктов тканевого метаболизма, обладающих антигенными свойствами, в результате чего образуются иммунные комплексы, блокируются системы Т-лимфоцитов, развиваются все условия для хронизации воспалительного процесса [50, 62].

Таким образом, обзор литературы по проблеме клеточных механизмов в патогенезе хронической венозной недостаточности и ее осложнений показывает, что хроническое увеличение объема балластной крови в венах нижних конечностей, растяжение венозной стенки с изменением реакции механосенсорных систем клеток, изменение силы сдвига, развитие гипоксии вызывают нарушение метаболизма в клетках не только венозной стенки, но и в клетках крови. Именно эти изменения являются ведущими в патогенезе усугубления ХВН и формировании порочного круга, так как способствуют развитию воспаления и такой структурной перестройке в стенке вен, которая приводит к снижению ее эластичности, перерастяжению и накоплению дополнительного объема «балластной» крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Антонова О. А., Локтионова С. А., Романов Ю. А., Шустова О. Н., Хачикян М. В., Мазуров А. В. Активация и повреждение эндотелиальных клеток при гипоксии/реоксигенации. Влияние внеклеточного рН. Биохимия. 74(6): 744—752. 2009.
- [2] Волосовец А. П., Абагуров А. Е., Агафонова Е. А. Молекулярно-генетические механизмы развития и современные методы лечения легочной артериальной гипертензии у детей. Теоретическая медицина. 4 (25): 54—61. 2010.
- [3] Девяткин А. Н., Воробьев А. А., Мозговой П. В., Андриященко Ф. А. Анатомическая закономерность между строением стопы и хронической венозной недостаточностью нижних конечностей в ранней диагностике данного заболевания. Вестн. Волгogr. гос. мед. ун-та. (2): 79—82. 2012.
- [4] Долгов В. В., Свириц П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь Изд-во «Триада». 2005.
- [5] Жукембаева А. М. Хроническая венозная недостаточность при варикозной болезни нижних конечностей: патогенез, лечение. Вестн. КРСУ. 15 (11): 61—64. 2015.
- [6] Замечник Т. В., Рогова Л. Н. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции и воспаления сосудистой стенки (Обзор литературы). Вестн. новых мед. технологий. 19 (2): 393—394. 2012.
- [7] Замечник Т. В., Рогова Л. Н., Ларин С. И. Иммуногистохимические показатели ремоделирования тканей венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью в стадии развития С4—С5 по СЕАР. Вестн. новых мед. технологий. 18 (2): 271—272. 2011.
- [8] Захарова Н. Б., Дурнов Д. А., Михайлов В. Ю., Понукалин А. Н., Никитина В. В., Занкина О. В., Леонова М. Л. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. Фундаментальные исследования. (11): 215—218. 2011.
- [9] Кириченко А. И., Гаврилов С. Г., Золотухин И. А. Варикозная болезнь: 20 лет спустя. Consilium Medicum. 17(12): 60—63. 2015.
- [10] Колобова О. И., Симонова О. Г., Леценко В. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе варикозной болезни. Политравма. (1): 36—41. 2015.
- [11] Кошкин В. М., Каралкин А. В., Наставшева О. Д., Богданец Л. И., Гирина М. Б., Силякин К. И. Особенности периферической гемодинамики у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей, осложненной трофическими язвами. Ангиология и сосудистая хирургия. 14 (2): 79—84. 2008.
- [12] Кудинова Е. Г., Уварова Е. В. Роль мезенхимальной дисплазии, сопряженной с патологией системы гемостаза, в формировании репродуктивного здоровья девушек. Репродукт. здоровье детей и подростков. (4): 15—22. 2011.
- [13] Ларин С. И., Замечник Т. В. Сравнение клинических и ультразвуковых данных с гистоморфологической структурой большой подкожной вены у пациентов с варикозной болезнью. Флебология. 5(3): 16—20. 2011.
- [14] Нефедова Н. А., Давыдова С. Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе. Современные проблемы науки и образования. (3): 51. 2015.

[15] Плавник Р. Г., Богданец Л. И., Лобанов В. Н., Мурашкин Т. В. Микроциркуляция у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами, по данным компьютерной капилляроскопии. Эндоскопическая хирургия. 19 (6): 33—38. 2013.

[16] Плотников М. Б., Иванов И. С., Сидехменова А. В., Алиев О. И., Фомина Т. И., Ермолаева Л. А. Моделирование хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Биомедицина. (1): 55—66. 2013.

[17] Потапов М. П., Потапов П. П., Ставер Е. В., Мазепина Л. С. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Ангиология и сосудистая хирургия. 22(1): 97—103. 2016.

[18] Рогова Л. Н., Шестернина Н. В., Замечник Т. В., Фастова И. А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестн. новых мед. технологий. 18 (2): 86—89. 2011.

[19] 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. Хирургия. Приложение к журналу *Consuiliu Medicum*. (1): 10—13. 2012.

[20] Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю., Притыкина Т. В. Биохимические и иммунологические особенности соединительной ткани при варикозной болезни вен нижней половины туловища. Вестн. СПбГУ. 11(4): 88—95. 2006.

[21] Шаманаев А. Ю., Сидехменова А. В. Влияние композиции дигидрокверцетина и арабиногалактана на адгезию лейкоцитов в условиях модели хронической венозной недостаточности у крыс. Фундаментальные исследования. 7(3): 600—603. 2014.

[22] Ahamed J., Burg N., Yoshinaga K., Janczak C. A., Rifkin D. B., Collier B. S. In vitro and in vivo evidence for shear-induced activation of latent transforming growth factor-21. *Blood*. 112 (9): 3650—3660. 2008.

[23] Atta Hussein M. Varicose veins: Role of mechanotransduction of venous hypertension. *Int. J. Vasc. Med.* Article ID 538627. 2012.

[24] Bergan J. J., Pascarella L., Schmid-Schonbein G. W. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J. Vasc. Surg.* 47 (3): 183—192. 2008.

[25] Bergan J. J., Schmid-Schönbein G. W., Smith P. D., Nicolaidis A. N., Boisseau M. R., Eklof B. N. Chronic venous disease. *Engl. J. Med.* 355 (5): 488—498. 2006.

[26] Chiu J. J., Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol. Rev.* 91 (1): 327—387. 2011.

[27] De Franciscis S., Metzinger L., Serra R. The discovery of novel genomic, transcriptomic, and proteomic biomarkers in cardiovascular and peripheral vascular disease. *BioMed Res. Int.* Article ID 7829174. 2016.

[28] Delli Gatti C., Osto E., Kouroedov A., Eto M., Shaw S., Volpe M., Luscher T. F., Cosentino F. Pulsatile stretch induces release of angiotensin II and oxidative stress in human endothelial cells: effects of ACE inhibition and AT1 receptor antagonism. *Clin. Exp. Hypertension*. 30 (7): 616—627. 2008.

[29] Ducasse E., Giannakakis K., Speziale F., Midy D., Sbarigia E., Baste J. C., Faraggiana T. Association of primary varicose veins with dysregulated vein wall apoptosis. *Eur. J. Vascular Endovascular Surg.* 5 (2): 224—229. 2008.

[30] Garrett Q., Khaw P. T., Blalock T. D., Schultz G. S., Grotendorst G. R., Daniels J. T. Involvement of CTGF in TGF- β 1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 45 (4): 1109—1116. 2004.

[31] Gautam M., Gojova A., Barakat A. I. Flow-activated ion channels in vascular endothelium. *Cell Biochem. Biophys.* 46 (3): 277—284. 2006.

[32] Harburger D. S., Calderwood D. A. Integrin signalling at a glance. *J. Cell Sci.* 122 (2): 159—163. 2009.

[33] Harrison D. G., Widder J., Grumbach I., Chen W., Weber M., Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J. Int. Med.* 259 (4): 351—363. 2006.

[34] Howlader M. H., Coleridge Smith P. D. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease. *Eur. J. Vascular Endovascular Surg.* 27 (1): 89—93. 2004.

- [35] Huang W., Qin W., Lv L., Deng H., Zhang H., Zhang J., Zhang L. Duffy antigen / receptor for chemokines correlates with inflammatory reaction in rats with venous hypertension: implication for the pathogenesis of primary chronic venous disease. *VASA. J. Vascular Diseases.* 43: 47—54. 2014.
- [36] *Interindividual* variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 30 (4): 426—435. 2009.
- [37] Jeanneret C., Baldi T., Hailemariam S., Koella C., Gewaltig J., Biedermann B. C. Selective loss of extracellular matrix proteins is linked to biophysical properties of varicose veins assessed by ultrasonography. *Brit. J. Surg.* 94(4): 449—456. 2007
- [38] Kellermair J., Redwan B., Alias S., Jabkowski J., Panzenboeck A., Kellermair L., Max P. Winter, Weltermann A., Irene M. Lang. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 deficiency misguides venous thrombus resolution. *Blood.* 122: 3376—3384. 2013.
- [39] Khaleel M. S., Dorheim T. A., Duryee M. J., Thiele G. M., Anderson D. R. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure. *Ann. Thorac Surg.* 93: 552—558. 2012.
- [40] Kowalewski R., Malkowski A., Sobolewski K., Gacko M. Evaluation of transforming growth factor- β signaling pathway in the wall of normal and varicose veins. *Pathobiology.* 77 (1): 1—6. 2010.
- [41] Lee J. D., Yang W. K., Lai C. H. Involved intrinsic apoptotic pathway in the varicocele and varicose veins. *Ann. Vascular Surg.* 24 (6): 768—774. 2010.
- [42] Lim C. S., Davies A. H. Pathogenesis of primary varicose veins. *Brit. J. Surg.* 96: 1231—1242. 2009.
- [43] Lim C. S., Qiao X., Mam V., Xia Y., Raffetto J. D., Paleolog E., Davies A. H., Khalil R. A. Prolonged mechanical stretch is associated with upregulation of hypoxia-inducible factors and reduced contraction in rat inferior vena cava. *J. Vascular Surg.* 53: 764—773. 2011.
- [44] Lim C. S., Gohel M. S., Shepherd A. C., Paleolog E., Davies A. H. Venous hypoxia: a poorly studied etiological factor of varicose veins. *J. Vascular Res.* 48 (3): 185—194. 2010.
- [45] Lu D., Kassab G. S. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J. R. Soc. Interface.* 8 (63): 1379—1385. 2011.
- [46] Malone P. C., Agutter P. S. To what extent might deep venous thrombosis and chronic venous insufficiency share a common etiology? *Intern. Angiology.* 28 (4): 254—268. 2009.
- [47] Mannello F., Raffetto J. D. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am. J. Transl. Res.* 3 (2): 149—158. 2011.
- [48] Milkiewicz M., Doyle J. L., Fudalewski T., Ispanovic E., Aghasi M., Haas T. L. HIF-1 α and HIF-2 α play a central role in stretch-induced but not shear-stress-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *J. Physiol.* 583 (2): 753—766. 2007.
- [49] Pascual G., Mendieta C., Mecham R. P., Sommer P., Bellon J. M., Buján J. Down-regulation of lysyl oxidase-like in aging and venous insufficiency. *Histology Histopathology.* 23 (2): 179—186. 2008.
- [50] Perrin M., Ramelet A. A. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur. J. Vascular Endovascular Surg.* 41: 17—125. 2011.
- [51] Raffetto J. D., Qiao X., Koledova V. V., Khalil R. A. Prolonged increases in vein wall tension increase matrix metalloproteinases and decrease constriction in rat vena cava: potential implications in varicose veins. *J. Vascular Surg.* 48 (2): 447—456. 2008.
- [52] Raffetto J. D., Ross R. L., Khalil R. A. Matrix metalloproteinase 2-induced venous dilatation via hyperpolarization and activation of K⁺ channels: relevance to varicose vein formation. *J. Vascular Surg.* 45(2): 373—380. 2007.
- [53] Raffetto J. D., Khalil R. A. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology.* 23(2): 85—89. 2008.
- [54] Raffetto J. D., Mosti G., Santi M., Ligi D., Mannello F. Matrix Metalloproteinase profiles in chronic venous ulcer wound fluid of inflammatory and granulating venous leg ulcers. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 3 (1): 119—120. 2015.
- [55] Rivera J., Lozano M. L., Navarro-Núñez L., Vicente V. Platelet receptors and signaling in the dynamics of thrombus formation. *Haematologica.* 94: 700—711. 2009.

- [56] *Rodriguez-Vita J., Ruiz-Ortega M., Rupérez M., Esteban V., Sanchez-López E., Plaza J. J., Egido J.* Endothelin-1, via ET_A receptor and independently of transforming growth factor- β , increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 97: 125—134. 2005.
- [57] *Roy R., Louis G., Loughlin K. R., Wiederschain D., Kilroy S. M., Lamb C. C., Zurawski D., Moses M. A.* Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species. *Clin. Cancer Res.* 14 (20): 6610—6617. 2008.
- [58] *Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Jullien N. D., Tony J. Verbeuren.* Decreased production of collagen type III in cultured smooth muscle cells from varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3. *J. Vascular Res.* 42 (5): 388—398. 2005.
- [59] *Schnitzler M., Storch U., Gudermann T.* AT1 receptors as mechanosensors. *Curr. Opin. Pharmacol.* 11: 112—116. 2011.
- [60] *Schwartz M. A.* Integrins and extracellular matrix in mechanotransduction. *Cold Spring Harbor Perspect. Biology.* 2 (12): Article ID a005066. 2010.
- [61] *Shi-Wen X., Rodriguez-Pascual F., Lamas S., Holmes A., Howat S., Pearson J. D., Dashwood M. R., du Bois R. M., Denton C. P., Black C. M.* Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin-1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Mol. Cell Biol.* 26: 5518—5527. 2006.
- [62] *Simka M.* Cellular and molecular mechanisms of venous leg ulcers development—the «puzzle» theory. *Int. Angiol.* 29 (1): 1—19. 2010.
- [63] *Simovart H. E., Aunapuu M., Lieberg J., Roosaar P., Arend A.* Age-related changes in apoptosis and expressions of intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor receptor type 2 in the wall of varicose veins. *Intern. Angiology.* 29 (6): 507—513. 2010.
- [64] *Solá L.del R., Aceves M., Dueñas A. I., González-Fajardo J. A., Vaquero C., Sanchez Crespo M., García-Rodríguez C.* Varicose veins show enhanced chemokine expression. *Eur. J. Vascular Endovascular Surg.* 38: 635—641. 2009.
- [65] *Taccoen A., Lebard C., Borie H.* Oxygen tension in the normal and varicose vein wall. *J. Maladies Vasculaires.* 21 (Suppl. C): 259—265. 1996.
- [66] *Takase S., Lerond L., Bergan J. J., Schmid-Schönbein G. W.* The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation.* 7(1): 41—52. 2000.
- [67] *Takase S., Schmid-Schonbein G. W., Bergan J. J.* Leukocyte activation in patients with venous insufficiency. *J. Vascular Surg.* 30(1): 148—156. 1999.
- [68] *Tisato V., Zauli G., Voltan R., Gianesini S., Grazia di Iasio M., Volpi I., Fiorentini G., Zamboni P., Secchiero P.* Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. *PLoS One.* 7(6): e39543. 2012.
- [69] *Ward M. R., Stewart D. J., Kutryk M. J.* Endothelial progenitor cell therapy for the treatment of coronary disease, acute MI, and pulmonary arterial hypertension: current perspective. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 70(7): 983—998. 2007.
- [70] *Wilson G. N.* Exome analysis of connective tissue dysplasia: Death and rebirth of clinical genetics? *Am. J. Med. Genet A.* 164A (5): 1209—1212. 2014.
- [71] *Wipff P. J., Hinz B.* Integrins and the activation of latent transforming growth factor β 1—an intimate relationship. *Eur. J. Cell Biology.* 87 (8—9): 601—615. 2008.
- [72] *Xia Y., Khalil R. A.* Sex-related decrease in [Ca²⁺]_i signaling and Ca²⁺-dependent contraction in inferior vena cava of female rat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* 298 (1): 15—24. 2010.

Поступила 18 V 2017
После доработки 20 II 2018