

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Даренская М.А.¹, Ступин Д.А.^{1,2}, Семендяев А.А.², Колесников С.И.¹, Гребенкина Л.А.², Щербатых А.В.², Толкачев К.С.², Колесникова Л.И.¹

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ И РЕГИОНАРНОМ КРОВОТОКАХ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ ВАРИКОЗНЫМ РАСШИРЕНИЕМ ВЕН МАЛОГО ТАЗА

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия;

²ФГБОУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 664022, Иркутск, Россия

Варикозное расширение вен малого таза (ВРВМТ) у женщин – полиэтиологичное мультифакторное заболевание, характеризуется широкой распространенностью (до 80%), высоким риском бесплодия, прогрессирующим рецидивирующим течением. При ВРВМТ, вследствие длительного воздействия на венозную стенку динамической гипертонии и гипертензии, имеют место морфологические изменения венозного русла, способствующие формированию ретроградного потока крови и тазовой флехогипертонии. Однако рассмотрение патогенеза ВРВМТ только с позиции венозных гемодинамических нарушений не объясняет всех механизмов развития заболевания, что не способствует эффективности лечебных мероприятий. Реакции окислительного стресса в настоящее время рассматриваются в качестве важнейших маркеров деструктивных проявлений патологического процесса. В связи с этим, целью нашей работы являлся сравнительный анализ изменений компонентов липопероксидации-антиоксидантной защиты в периферическом и регионарном кровотоках у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания. В исследовании приняли участие 137 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 37,4±9,1 года) с диагностированным первичным ВРВМТ, разделённые на 3 группы по стадиям патологического процесса (I, II, III стадии). В качестве контроля использовались данные 30 практически здоровых женщин (средний возраст – 33,5±6,3 года). Применялись спектрофотометрические, флуориметрические, иммуноферментные и статистические методы исследования. У пациенток с I стадией ВРВМТ в периферическом кровотоке различия касались более высоких значений активности СОД и ГПО; в регионарном кровотоке – повышенных уровней ТБК-АП, СОД, каталазы и ГПО и сниженных – GSH. На II стадии ВРВМТ в периферическом кровотоке отмечались повышенные уровни ДК и сниженные – СОД и GSH; в регионарном кровотоке – более высокое содержание ДК, ТБК-АП, ГПО и сниженный уровень GSH относительно контроля. III стадия ВРВМТ характеризовалась: в периферическом кровотоке – более высокими значениями ДК, ТБК-АП и сниженными значениями СОД и GSH; в регионарном – повышенными уровнями ДК, ТБК-АП и сниженными значениями GSH и каталазы относительно контроля. Таким образом, результаты нашего исследования не показали значимых различий в системе липопероксидации-антиоксидантной защиты между периферическим и регионарным кровотоками у пациенток с ВРВМТ в зависимости от стадии заболевания. Однако негативные изменения редокс-баланса в регионарном кровотоке носили более ранний характер и регистрировались уже на первой стадии заболевания. Вероятно, что контроль антиоксидантной недостаточности у пациенток с ВРВМТ должен быть важной составляющей профилактических мероприятий на ранних стадиях и патогенетического лечения при прогрессировании патологического процесса, в частности, на III стадии развития заболевания.

Ключевые слова: липопероксидация; антиоксидантная защита; варикозное расширение вен малого таза; женщины.

Для цитирования: Даренская М.А., Ступин Д.А., Семендяев А.А., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Щербатых А.В., Толкачев К.С., Колесникова Л.И. Сравнительный анализ липопероксидации в периферическом и регионарном кровотоках у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (7); DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380>

Для корреспонденции: Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 06.12.2021

Принята к печати 20.12.2021

Опубликовано 00.07.2022

Darenskaya M.A.¹, Stupin D.A.^{1,2}, Semendyaev A.A.², Kolesnikov S.I.¹, Grebenkina L.A.¹, Shcherbatykh A.V.², Tolkachev K.S.², Kolesnikova L.I.¹

PERIPHERAL AND REGIONAL BLOOD BLOODSTREAMS LIPID PEROXIDATION COMPARATIVE ANALYSIS IN WOMEN WITH PELVIC VENOUS DISORDER

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, 664022, Irkutsk, Russia

Pelvic venous disorder (PVD) in women is a polyetiological multifactorial disease characterized by a high prevalence (up to 80%), a high risk of infertility, and a progressive recurrent course. Morphological changes of the venous bed occur in PVD, contributing to retrograde blood flow and pelvic phlebohypertension. It is occur due to dynamic hypervolemia and hypertension long-term exposure on the venous wall. However, PVD pathogenesis analysis only from venous hemodynamic disorders position does not explain all mechanisms of the disease development and does not contribute to the treatment measures effectiveness. Currently oxidative stress reactions are considered as the most important markers of the pathological process. The aim of our work was a comparative analysis of lipid peroxidation-antioxidant defense component changes in the peripheral and regional blood flow in women with primary pelvic venous disorder depending on the disease stage. The study involved 137 women of

reproductive age (mean age 37.4±9.1 years old) with diagnosed primary PVD divided into 3 groups according to the pathological process stages (stages I, II, III). Data from 30 practically healthy women (mean age 33.5±6.3 years old) were used as controls. Spectrophotometric, fluorometric, immunoassay and statistical methods were used. In patients with PVD stage I in peripheral bloodstream were higher values of SOD and GPO activity; in the regional bloodstream were higher levels of TBARs, SOD, catalase, GPO and lower GSH. In PVD stage II the peripheral bloodstream showed elevated levels of DC, GSH and SOD reduced levels; the regional bloodstream showed higher levels of DC, TBARs, GPO and GSH reduced levels relative to controls. PVD stage III was characterized by: higher levels of DC and TBARs and lower levels of SOD and GSH in the peripheral bloodstream; higher levels of DC, TBARs and lower levels of GSH and catalase in the regional bloodstream compared with control. Thus, the results of our study showed no significant differences in the LPO-AOD system between peripheral and regional bloodstreams in patients with PVD depending on the disease stage. However, negative changes in the redox balance in the regional bloodstream were earlier and were already registered at the first stage of the disease. It is likely that control of antioxidant insufficiency in patients with PVD should be an important component of preventive measures in the early stages and pathogenetic treatment in the pathological process progression, particularly in stage III of the disease.

Key words: lipid peroxidation; antioxidant defense; pelvic venous disorder; women.

For citation: Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Shcherbatykh A.V., Tol-kachev K.S., Kolesnikova L.I. Peripheral and regional blood bloodstreams lipid peroxidation comparative analysis in women with pelvic venous disorder. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (7):374-380 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380>

For correspondence: Darenskaya Marina Alexandrovna, Doctor of Biological Sciences, Leading researcher of the Laboratory of Pathophysiology; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Information about authors:

Darenskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>;
Stupin D.A., <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>;
Semendyaev A.A., <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>;
Kolesnikov S.I., <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>;
Grebenkina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>;
Shcherbatykh A.V., <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>;
Tolkachev K.S., <https://orcid.org/0000-0002-5709-5851>;
Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>.

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

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 06.12.2021
Accepted 20.12.2022
Published 00.07.2022

Введение. Варикозное расширение вен малого таза (ВРВМТ) у женщин – полиэтиологичное мультифакторное заболевание, выделенное отдельно в соответствии с локализацией варикозной трансформации (шифр по МКБ-Х – I86.2) [1]. ВРВМТ характеризуется широкой распространенностью (до 80%), высоким риском бесплодия, прогрессирующим рецидивирующим течением [2,3]. Важными факторами патогенеза ВРВМТ являются генетическая предрасположенность, возраст, воздействия внешней среды, нарушения эпигенетической регуляции и т.д. [4, 5]. К основным проблемам диагностики ВРВМТ относят отсутствие специфических лабораторных маркеров и клинической симптоматики, характерных для начальных проявлений заболевания [2, 6]. Среди клинических проявлений выделению подлежат: наличие хронических тазовых болей, диспареуния, циклические и ациклические кровотечения и другие симптомы [1, 3, 7]. Возможно и бессимптомное течение заболевания [3]. Большинство специалистов рассматривают ВРВМТ в тесной взаимосвязи с длительным воздействием на венозную стенку динамической гиперволемии и гипертонии, являющихся фоном патологического процесса [8,9]. Вследствие чего, имеют место быть морфологические изменения венозного русла, способствующие формированию ретроградного потока крови, перфузионным нарушениям, тазовой флегмогипертонии [10]. Однако рассмотрение патогенеза ВРВМТ только с позиции венозных гемодинамических нарушений не объясняет всех механизмов разви-

тия заболевания, что не способствует эффективности лечебных мероприятий [11].

Реакции окислительного стресса (ОС) в настоящее время рассматриваются в качестве важнейших маркеров деструктивных проявлений патологического процесса [12 – 16]. Чрезмерное производство активных форм кислорода (АФК) при ВРВМТ обусловлено тазовыми венозными дисциркуляторными нарушениями, гипоксемией и ишемией органов, ускоряющих образование токсичных продуктов липопероксидации при одновременном снижении процессов их обезвреживания [17, 18]. При этом, интересным представляется изучение изменений в системе липопероксидации-антиоксидантной защиты, как важной характеристики реакций ОС у женщин с ВРВМТ как на системном, так и на локальном уровнях.

Цель нашей работы – провести сравнительный анализ изменений компонентов липопероксидации-антиоксидантной защиты в периферическом и регионарном кровотоках у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 137 женщин репродуктивного возраста (средний возраст – 37,4±9,1 года) с диагностированным первичным ВРВМТ и 30 практически здоровых женщин (средний возраст 33,5±6,3 года).

Диагноз и стадия ВРВМТ устанавливались на основании результатов ультразвукового исследования (УЗИ) с дуплексным ангиосканированием [19]. Объективными метрическими показателями яичниковых вен

являлись максимальный диаметр просвета магистрального ствола вен, длительность рефлюксного кровотока в общем стволе яичниковых вен в состоянии покоя, вовлеченность венозных сплетений малого таза [6,19]. В соответствии с данными параметрами пациентки с ВРВМТ были разделены на 3 подгруппы в соответствии со стадиями заболевания – I, II, III стадии. У женщин контрольной группы анатомо-гемодинамические показатели в магистральном стволе яичниковых вен соответствовали нормальным параметрам. Взятие крови у пациенток и в группе контроля осуществляли из периферического и регионарного кровотоков.

Критерии включения пациенток с ВРВМТ: репродуктивный возраст (20-45 лет), информированное согласие об участии, подтвержденный диагноз по результатам УЗИ с дуплексным ангиосканированием. Критерии исключения: наличие сопутствующей соматической патологии, гинекологических заболеваний и органических поражений в малом тазу.

Критерии включения в контрольную группу: сопоставимость по возрасту, полу, месту проживания и другим основным критериям; отсутствие на момент обследования острого заболевания или обострения хронических заболеваний, отсутствие патологии венозной системы. Критерии исключения для клинической и контрольной групп: беременность; прием в течение последних 6 месяцев препаратов венотонизирующего, ангиопротективного, антиоксидантного действия или синтетических аналогов женских половых гормонов (гормональные контрацептивы).

Взятие крови из периферического кровотока осуществляли утром натощак из локтевой вены в объеме 10 мл однократно. Забор крови из регионарного кровотока осуществляли из коллатеральных притоков яичниковых вен во время выполнения лапароскопии на оборудовании “Karl Storz” (Германия) и “Cooper Surgical” (США) с использованием трехмерной видеорегистрации “Laser Optic System” (США, Германия). В качестве материала для исследования использовали плазму и гемолизат эритроцитов. Интенсивность процессов липопероксидации определяли спектрофотометрическими методами по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и флюорометрическим методом по уровню ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) липопероксидации [20, 21]. О состоянии системы антиоксидантной защиты судили по: активности супероксиддисмутазы (СОД) [22], содержанию восстановленного глутатиона (GSH) [23], а также активности каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Великобритания). Измерения проводили на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF-1501 (Япония), спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония) и микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (Biotek, США).

Получение информированного согласия на участие в исследовании было обязательной процедурой при включении женщин в одну из групп. Были соблюдены этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (1964, ред. 2013)). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 3.1 от 26.10.2012 г.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета комплексной обработки данных

Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии — ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для представления количественных данных приводили среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения использовали параметрический t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении данных) или непараметрический критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Критический уровень значимости принимался равным 5% (0,05).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования у пациенток с ВРВМТ с I стадией патологического процесса показали наличие статистически значимых различий в показателях процесса липопероксидации-антиоксидантной защиты как в периферическом, так и в регионарном кровотоках относительно контроля (рис. 1). Так, в периферическом кровотоке различия касались более высоких значений активности СОД (в 1,35 раз выше) и ГПО (в 1,42 раза выше), в регионарном кровотоке отмечались повышенные значения ТБК-АП (в 1,24 раза выше), СОД (в 1,43 раза выше), каталазы (в 1,43 раза выше) и ГПО (в 1,7 раза выше) и сниженные – GSH (в 1,37 раза ниже) (см. рис. 1, А, Б).

II стадия патологического процесса у женщин с ВРВМТ характеризовалась изменениями в периферическом кровотоке в виде повышенных уровней ДК (в 1,56 раза выше) и сниженных – СОД (в 1,35 раза ниже) и GSH (в 1,64 раза ниже); в регионарном кровотоке – более высокого уровня ДК (в 1,69 раза выше), ТБК-АП (в 1,28 раза выше), ГПО (в 1,37 раза выше) и сниженного содержания GSH (в 2,14 раза ниже) относительно контроля (рис. 2, А, Б).

У пациенток с ВРВМТ III стадии патологического процесса наблюдались более выраженные изменения в исследуемых показателях: в периферическом кровотоке – более высокие уровни ДК (в 1,54 раза выше), ТБК-АП (в 1,77 раза выше) и сниженные значения СОД (в 1,65 раза ниже) и GSH (в 3,67 раза ниже); в регионарном – повышенные уровни ДК (в 1,71 раза выше), ТБК-АП (в 1,81 раза выше) и сниженные значения GSH (в 6,31 раза ниже) и каталазы (в 1,27 раза ниже) относительно контрольных значений (рис. 3, А, Б).

Варикозную болезнь вен в настоящее время рассматривают как системное прогрессирующее заболевание с мультифокальным поражением венозной системы [5]. ВРВМТ представляет собой регионарное проявление варикозного процесса с хроническим характером течения [3]. Вследствие множества и разнообразия факторов, действующих на венозную стенку, а также неизбежной хронизации процесса, ВРВМТ трудно поддается лечению [3, 11]. Поэтому оптимальным представляется поиск биомаркеров ранних проявлений варикозной эктазии вен с целью проведения своевременных профилактических мероприятий.

Нами не было обнаружено значимых различий по показателям липопероксидации – антиоксидантной защиты между периферическим и регионарным кровотоками у женщин с ВРВМТ на всех стадиях развития патологического процесса. При этом, относительно контрольных значений различия в кровотоках имелись. Так, на I стадии ВРВМТ в периферическом кровотоке относительно

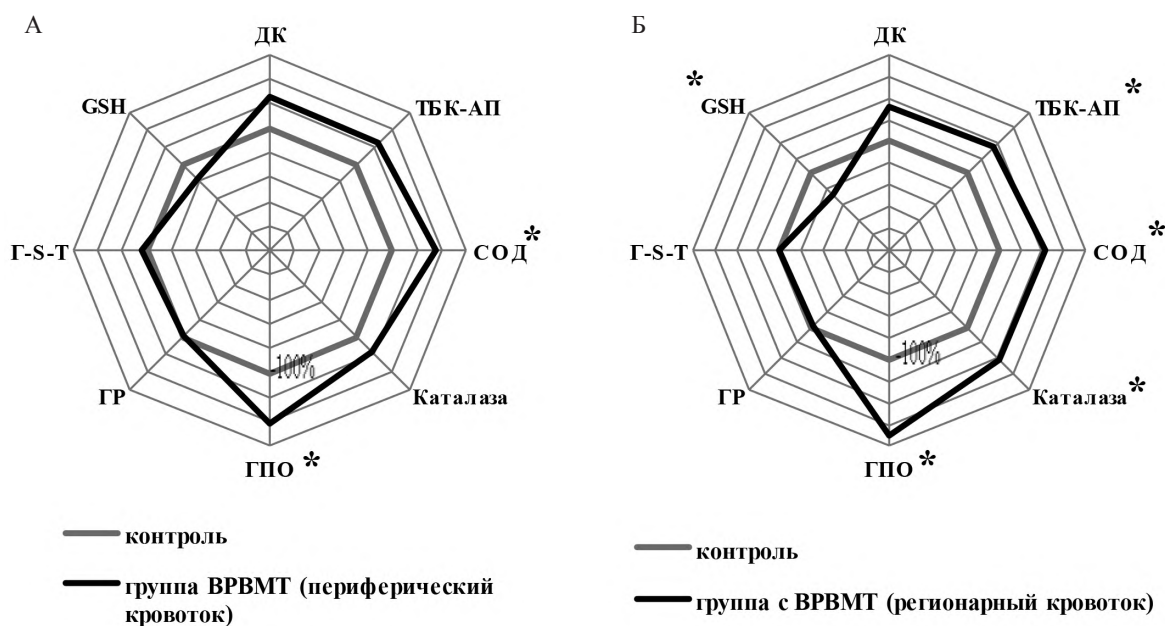


Рис. 1. Динамика изменений показателей системы липопероксидации-антиоксидантной защиты у женщин с ВРВМТ на I стадии развития патологического процесса в периферическом (А) и регионарном (Б) кровотоках. Здесь и на рис. 2, 3: за 100% приняты значения контрольной группы, * – статистически значимые различия по отношению к контролю.

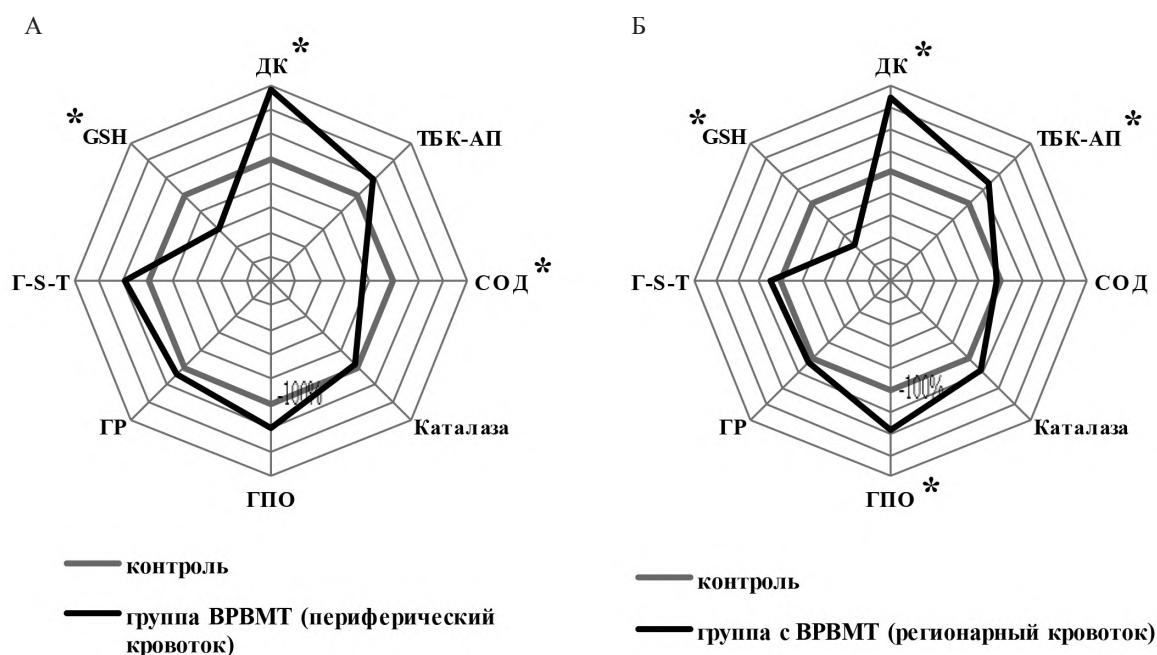


Рис. 2. Динамика изменений показателей системы липопероксидации-антиоксидантной защиты у женщин с ВРВМТ на II стадии развития патологического процесса в периферическом (А) и регионарном (Б) кровотоках.

контроля отмечалась повышенная активность ферментов антиоксидантной защиты – СОД и ГПО, что может свидетельствовать о наличии компенсаторных влияний со стороны системы антиоксидантной защиты. В регионарном кровотоке на I стадии ВРВМТ отмечались повышенные значения активности ферментов-антиоксидантов (СОД, каталазы и ГПО), более высокие уровни концентрации конечных ТБК-активных продуктов и сниженное содержание GSH относительно контроля. Судя по указанным результатам, можно говорить о более выраженных изменениях и начальных проявлениях

дисбаланса в редокс-системе на регионарном уровне у женщин с I стадией ВРВМТ. На текущий момент генерация АФК считается неотъемлемым патогенетическим фактором ВРВМТ. Основным инициатором избыточной продукции АФК при ВРВМТ является локальная застойная венозная гемодинамика, инициирующая гипоксию и сниженную сатурацию [24]. Дисфункция эпителия, развивающаяся при этом, может способствовать дальнейшему усилению реакций ОС, что приводит к снижению регенераторных возможностей, резистентности [17]. Присоединение воспалительного процесса в услови-

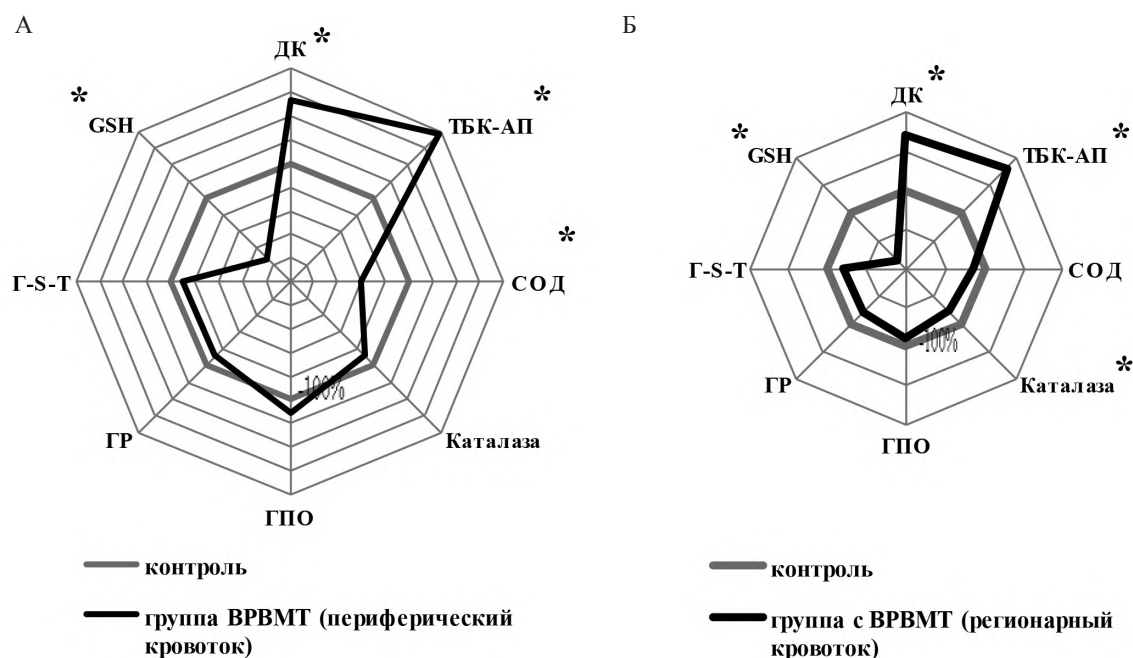


Рис. 3. Динамика изменений показателей системы липопероксидации-антиоксидантной защиты у женщин с ВРВМТ на III стадии развития патологического процесса в периферическом (А) и регионарном (Б) кровотоках.

ях ВРВМТ усугубляет повреждение стенок вен за счет лейкоцитарной агрессии, которая приводит к прогрессированию нарушений целостности венозного каркаса [5, 25]. Так, на II стадии развития патологического процесса мы наблюдали высокие значения ДК, резкое падение активности СОД и уровня GSH в периферическом кровотоке, а также повышенные уровни первичных и конечных продуктов липопероксидации, активности ГПО и сниженный уровень GSH в регионарном кровотоке. Рост концентрации продуктов липопероксидации на различных этапах, как правило, свидетельствует о быстром вовлечении данного рода процессов в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в тканях [12]. Установлено, что накопление токсичных метаболитов липопероксидации способствуют хронизации патологического процесса и прогрессированию клапанной венозной недостаточности [26]. Присоединение динамической гипертензии, формирование «застойной» гемодинамики способствуют увеличению продукции АФК, которые оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку вен с развитием перфузионных нарушений, характерных для дальнейших стадий ВРВМТ [27]. Лимитирующим фактором скорости реакций липопероксидации является высокая активность антиоксидантных компонентов, составляющих систему антиоксидантной защиты [28,29]. На II стадии ВРВМТ наблюдалось снижение активности СОД и уровня GSH. Более низкие значения активности СОД можно объяснить усилением прооксидантных процессов у пациенток с прогрессирующей формой ВРВМТ. СОД относится к гидрофильным соединениям, инактивирующим супероксидный радикал с переходом его в электронно-нейтральную форму – перекись водорода. Однако, в условиях патологии, АФК могут ингибировать антиоксидантную активность ферментов, в частности, повреждая структуру их белковых молекул [30]. Необходимо отметить развивающийся дефицит GSH в

группе пациенток со II стадией заболевания в обоих видах кровотока. Данный тиоловый компонент является субстратом для глутатионзависимых ферментов, таким образом, выступая «донором» атомов водорода для гидроперекисей липидов [31]. Активное участие GSH в реализации различных метаболических реакций позволяет говорить о дизрегуляции в работе тиол-дисульфидного звена антиоксидантной защиты, а также значительном снижении резистентности клеток к воздействию патогенных факторов у пациенток со II стадией заболевания [12].

III стадия развития патологического процесса сопровождалась более выраженными изменениями в системе липопероксидации-антиоксидантной защиты как в периферическом, так и в регионарном кровотоке по сравнению с предыдущими, I и II стадиями. Причем, на данном этапе заболевания изменения в обоих типах кровотока носили практически идентичный характер. Так, отмечалось накопление первичных и конечных продуктов липопероксидации и значительный дефицит восстановленной формы глутатиона. Помимо антиоксидантной роли, глутатион выполняет многочисленные функции в качестве кофермента, активно участвует в синтезе эйкозаноидов и защите клеточных структур от ксенобиотиков, способствует сохранению целостности биомембран, является важнейшим регулятором факторов апоптоза и т.д. [32]. Выяснено, что его снижение нарушает сигнальную трансдукцию в клетках, экспрессию генов, клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток [31]. Таким образом, можно говорить о значительном негативном влиянии дефицита данного антиоксиданта у женщин с ВРВМТ в условиях хронизации процесса. Что касается активности ферментов-антиоксидантов у пациенток с III стадией, то, если в периферическом кровотоке отмечалось снижение активности СОД, то в регионарном – каталазы. Каталаза, как и ГПО, имеет жизненно важное значение в поддержании нормального уровня пероксида

водорода в крови, вследствие чего снижение ее активности в регионарном кровотоке может свидетельствовать о разбалансировке антиоксидантных реакций на вторичном этапе обезвреживания АФК и указывать на выраженность ОС на III стадии ВРВМТ. Полагают, что механизм трансформации вен при варикозе обусловлен повреждающим действием АФК на эндотелиоциты, что приводит к их метаплазии и замещению гладкомышечных клеток фиброзной тканью [26].

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования не показали значимых различий в системе липопероксидации-антиоксидантной защиты между периферическим и регионарным кровотоками у пациенток с ВРВМТ. Однако негативные изменения редокс-баланса в регионарном кровотоке носили более ранний характер и регистрировались уже на I стадии заболевания. При хроническом течении процесса, на III стадии ВРВМТ, изменения в обоих типах кровотока носили практически идентичный характер в виде интенсивного накопления первичных и конечных продуктов липопероксидации и выраженного дефицита восстановленной формы глутатиона. Вероятно, контроль антиоксидантной недостаточности у пациенток с ВРВМТ должен быть важной составляющей профилактических мероприятий на ранних стадиях, и патогенетического лечения при прогрессировании патологического процесса, в частности, на III стадии развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3, 6, 7, 9, 17-18, 22-28, 30-32 см. REFERENCES)

2. Фомин В.С., Фомина М.Н. Варикозное расширение вен малого таза как причина синдрома хронических тазовых болей: взгляд на проблему. *Фарматека*. 2017; 18(351): 14-9.
4. Серяпина Ю.В., Севостьянова К.С., Тулупов А.А., Морозов В.В., Шевела А.И. Генетические предикторы варикозной болезни малого таза: пилотное исследование. *Флебология*. 2018; 12(1): 25-9.
5. Колесникова Л.И., Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Колесников С.И. и др. Варикозная болезнь вен малого таза у женщин. Новосибирск: Наука; 2020.
8. Ахметзянов Р.В., Бредихин Р.А., Фомина Е.Е., Коновалова Е.Ф. Гистологические изменения стенки яичниковой вены при варикозной болезни таза. *Флебология*. 2020; 14(3): 166-74.
10. Жук С.И., Григоренко А.М., Шляхтина А.О. Этиопатогенетический подход к консервативному лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин. *Здоровье женщины*. 2017; 2: 77-82.
11. Гус А.И., Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Щербатых А.В., Калягин А.Н. и др. Оптимизация тактики ведения женщин с варикозным расширением вен малого таза. *Акушерство и гинекология*. 2019; 4: 58-64.
12. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29.
13. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студенток. *Вопросы питания*. 2015; 84(4): 66-73.
14. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабьгина А.В., Сутурина Л.В., Долгих М.И. и др. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011; 60 (5): 55-61.
15. Клычникова Е.В., Рябинин В.А., Матвеев С.Б., Годков М.А., Голиков А.П., Ахметов В.В. и др. Показатели окислительного стресса и их взаимосвязь со значениями липидного обмена у больных с тяжелым течением гипертонической болезни в сочетании с атеросклерозом сонных артерий.

Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 9: 60-4.

16. Титов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 7: 3-12.
19. Семендяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А., Бачурина С.М., Селецкий А.Н., Колесникова Л.И. Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин. Патент РФ № 2646563; 2018.
20. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии*. 1989; 35(1): 127-31.
21. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопросы медицинской химии*. 1987; 1: 118-22.
29. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я. и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией. *Терапевтический архив*. 2016; 88(11): 17-21.

REFERENCES

1. Bendek B., Afuape N., Banks E., Desai, N.A. Comprehensive review of pelvic congestion syndrome: causes, symptoms, treatment options. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2020; 32(4): 237-42.
2. Fomin V.S., Fomina M.N. Varicose veins of the small pelvis as a cause of chronic pelvic pain syndrome: a look at the problem. *Farmateka*. 2017; 18(351): 14-9. (in Russian)
3. Riding D.M., Hansrani V., McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vascular health and risk management*. 2017; 13: 439.
4. Seryapina Yu.V., Sevost'yanova K.S., Tulupov A.A., Morozov V.V., Shevela A.I. The genetic predictors of varicose veins of small pelvis: a pilot study. *Flebologiya*. 2018; 12(1): 25-9. (in Russian)
5. Kolesnikova L.I., Gus A.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Daren'skaya M.A., Kolesnikov S.I. et al. Varicose veins of the small pelvis in women. Novosibirsk: Nauka; 2020. (in Russian)
6. Akhmetzyanov R.V., Bredikhin R.A., Fomina E.E., Ignatyev I.M. Method of determining disease severity in women with pelvic varicose veins. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019; 25(3): 79-87.
7. Khatri G., Khan A., Raval G., Chhabra A. Diagnostic evaluation of chronic pelvic pain. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2017; 28(3): 477-500.
8. Akhmetzyanov R.V., Bredikhin R.A., Fomina E.E., Konovalova E.F. Histological changes in the wall of the ovarian vein in varicose veins of the pelvis. *Flebologiya*. 2020; 14(3): 166-74. (in Russian)
9. Khilnani N.M., Winokur R.S., Scherer K.L., Meissner M.H. Clinical Presentation and Evaluation of Pelvic Venous Disorders in Women. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2021; 24(1): 100730.
10. Zhuk S.I., Grigorenko A.M., Shlyakhtina A.O. Etiopathogenetic approach to conservative treatment of varicose veins of the small pelvis in women. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2017; 2: 77-82. (in Russian)
11. Gus A.I., Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Shcherbatykh A.V., Kalyagin A.N. et al. Optimization of management tactics for women with varicose veins of the small pelvis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 4: 58-64. (in Russian)
12. Kolesnikova L.I., Daren'skaya M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2017; 16(4): 16-29. (in Russian)
13. Kolesnikova L.I., Daren'skaya M.A., Gребенкина L.A., Osipova E.V., Dolgikh M.I., Semenova N.V. Analysis of the antioxidant status and actual nutrition of female students. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84(4): 66-73. (in Russian)
14. Kolesnikova L.I., Daren'skaya M.A., Gребенкина L.A., Labygina A.V., Sutyurina L.V., Dolgikh M.I. et al. Characterization of lipid peroxidation processes in women of various populations with hyperprolactinemia and infertility. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2011; 60 (5): 55-61. (in Russian)

BIOCHEMISTRY

15. Klychnikova E.V., Ryabinin V.A., Matveev S.B., Godkov M.A., Golikov A.P., Akhmetov V.V. et al. Indicators of oxidative stress and their relationship with the values of lipid metabolism in patients with severe hypertension in combination with carotid atherosclerosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2010; 9: 60-4. (in Russian)
16. Titov V.N. C-reactive protein: heterogeneity and functional relationship with oxidative stress as a marker of inflammation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2004; 7: 3-12. (in Russian)
17. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 46: 380-93.
18. Zuo L., Prather E.R., Stetskiy M., Garrison D.E., Meade J.R., Peace T.I. et al. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(18): 4472.
19. Semendyaev A.A., Stupin D.A., Cherepanova M.A., Bachurina S.M., Seletsky A.N., Kolesnikova L.I. Method for determining the functional state of the venous system of the small pelvis in women. Patent RF № 2646563; 2018. (in Russian)
20. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1989; 35(1): 127-31. (in Russian)
21. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analysis of methods for determining the products of lipid peroxidation in blood serum by the test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1987; 1: 118-22. (in Russian)
22. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 1972; 247: 3170-5.
23. Hisin P.J., Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem.* 1976; 74: 214-26.
24. Pietrzycka A., Kózka M., Urbanek T., Stepniewski M., Kucharzewski M. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr.Vasc. Pharmacol.* 2015; 13(6): 801-8.
25. van Wetering S., van Buul J.D., Quik S., Mul F.P., Anthony E.C., Klooster J.P. et al. Reactive oxygen species mediate Rac-induced loss of cell-cell adhesion in primary human endothelial cells. *Journal of cell science*. 2002; 115(9): 1837-46.
26. Condezo-Hoyos L., Rubio M., Arribas S.M., España-Caparrós G., Rodríguez-Rodríguez P., Mujica-Pacheco E. et al. A plasma oxidative stress global index in early stages of chronic venous insufficiency. *Journal of vascular surgery*. 2013; 57(1): 205-13.
27. Saribal D., Kanber E.M., Hocaoglu-Emre F.S., Akyolcu M.C. Effects of the oxidative stress and genetic changes in varicose vein patients. *Phlebology*. 2019; 34(6): 406-13.
28. Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Sholokhov L.F., Rashidova M.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I. et al. Lipid peroxidation activity in women with chronic viral hepatitis. *Free Radical Biology & Medicine*. 2016; 100(S): S192.
29. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Timofeeva E.V., Leshhenko O.Ya. et al. Assessment of pro- and antioxidant status in women with HIV and coinfection. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(11): 17-21. (in Russian)
30. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox biology*. 2015; 4: 180-3.
31. Adeoye O., Olawum, J., Opeyemi A., Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA assisted reproduction*. 2018; 22(1): 61.
32. Calabrese G., Morgan B., Riemer J. Mitochondrial glutathione: regulation and functions. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017; 27(15): 1162-77.