БИОХИМИЯ

https://elibrary.ru/rqloxl

Даренская М.А.[1], Ступин Д.А.[1, 2], Семендяев А.А.[2], Колесников С.И.[1], Тухиева Д.В.[2], Колесникова Л.И.[1]

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ВАРИКОЗОМ ВЕН МАЛОГО ТАЗА

[1] ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия;
[2] ФГБОУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 664022, Иркутск, Россия

Проблема варикозной болезни вен таза (ВБВТ) у женщин приобретает большую значимость по причине высокой частоты распространённости, тяжести клинических проявлений (тазовая боль, диспареуния, ациклические кровотечения и т.д.), негативного влияния на качество жизни и репродуктивную функцию. Выделяют патогенетические детерминанты венозных расстройств, среди которых важное место занимают воспаление, гипоксия тканей, митохондриальная дисфункция, развитие реакций окислительного стресса, эндотелиальная дисфункция. Матриксные металлопротеиназы (ММП), синтезируемые фибробластами, эпителиальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами, выполняют широкий спектр функций, в основном, связанных с обменом белков межклеточного матрикса. Важным повреждающим фактором в отношении эндотелия сосудов выступает воспалительный процесс.

***Цель работы** - определить уровень матриксных металлопротеиназ, их ингибитора, факторов воспаления в крови периферических вен и вен малого таза женщин с различной степенью тяжести ВБВТ.*

***Материал и методы.** Обследованы 183 женщины репродуктивного возраста с диагностированной ВБВТ, разделённые на группы в зависимости от степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых женщин. Применён иммуноферментный метод исследования.*

***Результаты.** Легкая степень тяжести ВБВТ характеризовалась повышенными значениями ММП-9, сниженным уровнем ТИМП-1, начальными изменениями цитокинового баланса (повышенное содержание IL-4, IL-6, соотношения IL6/IL10) в венах малого таза; более низким содержанием ТИМП-1, повышенным уровнем IL-4, IL-6 - на уровне периферических вен. Среднетяжелая степень тяжести отличалась высокими значениями ММП-8, ММП-9, сниженным уровнем ТИМП-1, более высокими значениями IL-1β, IL-6, соотношения IL-6/IL10, низким уровнем IL-10 вне зависимости от локализации кровотока. При тяжёлой степени ВБВТ изменения носили сходный со среднетяжелой степенью заболевания характер, но были более интенсивными. **Заключение.** Развитие ВБВТ у женщин ассоциируется с ростом уровня матриксных металлопротеиназ, снижением концентрации их ингибитора и прогрессирующим цитокиновым дисбалансом по мере нарастания степени тяжести заболевания. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации диагностики и разработки методов коррекции варикоза вен таза у женщин.*

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы; воспаление; цитокины; варикоз вен малого таза; женщины; репродуктивный возраст

Для цитирования: Даренская М.А., Ступин Д.А., Семендяев А.А., Колесников С.И., Тухиева Д.В., Колесникова Л.И. Матриксные металлопротеиназы и факторы воспаления у женщин с варикозом вен малого таза. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (7): 463-469.
DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-7-463-469
EDN: RQLOXL

Для корреспонденции: *Даренская Марина Александровна*, д-р биол. наук, проф. РАН, глав. науч. сотр., рук. лаб. патофизиологии; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

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

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Поступила	13.12.2024
Принята к печати	09.03.2025
Опубликовано	25.06.2025

Darenskaya M.A.[1], Stupin D.A.[1,2], Semendyaev A.A.[2], Kolesnikov S.I.[1], Tukhieva[2] D.V.[2], Kolesnikova L.I. [2]

MATRIX METALLOPROTEINASES AND INFLAMMATION FACTORS IN WOMEN WITH PELVIC VARICOSE VEINS

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

[2] Irkutsk State Medical University, 664022, Irkutsk, Russia

Pelvic varicose veins (PVV) problem in women is becoming increasingly important due to its high prevalence, severity of clinical manifestations (pelvic pain, dyspareunia, acyclic bleeding, etc.), and negative impact on quality of life and reproductive function. Pathogenetic determinants of venous disorders are defined. These include inflammation, tissue hypoxia, mitochondrial dysfunction,

development of oxidative stress reactions, and endothelial dysfunction. Matrix metalloproteinases (MMPs) synthesized by fibroblasts, epithelial cells, phagocytes, and lymphocytes perform a wide range of functions, mainly related to the metabolism of proteins in the intercellular matrix. An important damaging factor in relation to vascular endothelium is the inflammatory process, largely due to insufficient functioning of the immune system.

The aim *of work was to determine the level of matrix metalloproteinases, their inhibitor and inflammatory factors inflammation in the blood of peripheral veins and veins of the small pelvis in women with varying severity of PVV.*

Material and methods. *183 women of reproductive age with diagnosed PVV, divided into groups depending on the severity (mild, moderate, severe) were examined. 30 practically healthy women as a control were used. Enzyme immunoassay methods of research were used.* ***Results.*** *Mild severity of PVV was characterized by elevated MMP-9 values, reduced TIMP-1 levels, initial changes in cytokine balance (increased IL-4, IL-6, IL6/IL10 ratio) in the pelvic veins; lower TIMP-1 levels, elevated IL-4 and IL-6 levels in the peripheral veins. Moderate severity was distinguished by high MMP-8, MMP-9 values, reduced TIMP-1 levels, higher IL-1β, IL-6 values, IL-6/IL10 ratio, and low IL-10 levels regardless of the blood flow localization. In severe of PVV, the changes were similar to those in moderate severity, but were more intense.*

Conclusion. *Thus, the development of PVV in women is associated with an increase in the level of matrix metalloproteinases, a decrease in the concentration of their inhibitor, and a progressive cytokine imbalance as the severity of the disease increases. The data obtained can be used to optimize diagnostics and develop methods for correcting pelvic varicose veins in women.*

Key words*: matrix metalloproteinases; inflammation; cytokines; pelvic varicose veins; women; reproductive age*

For citation: Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Tukhieva D.V., Kolesnikova L.I. Matrix metalloproteinases and inflammation factors in women with pelvic varicose veins. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2025; 70 (7): 463-469 (in Russ.)
DOI: https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-7-463-469
EDN: RQLOXL

For correspondence: Darenskaya Marina Alexandrovna, Doctor of Biological Sciences, Leading researcher, Head 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;
Tukhieva D.V.,	https://orcid.org/0009-0006-4238-8797;
Kolesnikova L.I.,	https://orcid.org/0000-0003-3354-2992.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 13.12.2024
Accepted 09.03.2025
Published 25.06.2025

Введение. Проблема варикозной болезни вен таза (ВБВТ) у женщин приобретает большую значимость по причине высокой распространённости, тяжести клинических проявлений (тазовая боль, диспареуния, ациклические кровотечения и т. д.), негативного влияния на качество жизни и репродуктивную функцию [1]. Специфических патогномоничных признаков, присущих регионарному варикозному процессу, не существует, что обусловливает необходимость подтверждения диагноза результатами объективного морфологического исследования [2]. К значимым проблемам диагностики ВБВТ относят отсутствие информативных биохимических маркеров и характерной для начальной стадии симптоматики [2,3].

Среди основных предрасполагающих к ВБВТ факторов выделяют генетическую обусловленность, возраст женщины, наличие многочисленных беременностей в анамнезе, малоподвижный образ жизни и т. д. [1]. Развитие ВБВТ часто обсуждают с точки зрения пролонгированного влияния на стенку вен динамической гиперволемии и гипертензии, обусловливающих морфологические и гемодинамические (венозный рефлюкс, тазовая венозная гипертензия) изменения [1,4]. Исследование механизмов заболевания только с этих позиций не раскрывает полной картины нарушений и, соответственно, затрудняет проведение своевременных коррекционных мероприятий [5,6]. Определены патогенетические детерминанты венозных расстройств, среди которых важное место занимают воспаление, гипоксия тканей, митохондриальная дисфункция, развитие реакций окислительного стресса (ОС), эндотелиальная дисфункция [7,8].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), синтезируемые фибробластами, эпителиальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами, выполняют широкий спектр функций, в основном связанных с обменом белков межклеточного матрикса [9]. ММП участвуют в реализации ряда физиологических процессов, таких как морфогенез, эмбриогенез, резорбция и ремоделирование тканей, репарация тканей, дифференцировка и пролиферация клеток, неоангиогенез и т. д. [10]. Отмечается их решающая роль в процессах опухолевой трансформации и метастазирования [11]. Выявлен рост их активности при таких патологических состояниях, как ревматоидный артрит, гломерулонефрит, пародонтиты и т. д. [9,10]. Выделяют более 20 ферментов, входящих в состав семейства ММП (в соответствии с субстратной специфичностью, строением, локализацией), и семейство тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) [9]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о взаимосвязи уровня ММП и морфофункциональных изменений венозной стенки [10,12,13]. Важным повреждающим фактором в отношении эндотелия сосудов выступает воспалительный процесс, во многом обусловленный

действием хронической эндотоксиновой агрессии [14]. Нарушения в системе иммунитета при ВБВТ способствуют усугублению течения заболевания [1,4,12,14]. Дизрегуляция указанных механизмов возможна как на системном, так и на локальном уровнях [14].

Цель работы - определить уровень матриксных металлопротеиназ, их ингибитора и факторов воспаления в плазме крови из периферических вен и вен малого таза у женщин с различной степенью тяжести ВБВТ.

Материал и методы. Обследованы 183 женщины репродуктивного возраста (средний возраст - 38,3±4,3 года) с диагностированной ВБВТ и 30 практически здоровых женщин (контрольная группа) (средний возраст 39,0±2,95 года).

Верифицирование диагноза и установление степени тяжести ВБВТ происходило в ходе клинико-инструментального обследования (ультразвуковое ангиосканирование тазовых вен и лечебно-диагностическая лапароскопия) [15]. Общая группа женщин разделена на подгруппы в зависимости от степени тяжести заболевания: легкая (n=79), средняя (n=63), тяжелая (n=41) степень. Все три подгруппы женщин сопоставимы по основному характеру жалоб, возрасту, частоте гинекологической и экстрагенитальной патологии. Контрольная группа состояла из женщин, которым на основании добровольного согласия выполнена хирургическая стерилизация.

Общими критериями включения для групп с ВБВТ и контрольной являлись: женский пол, репродуктивный возраст (20-45 лет), информированное согласие на участие. Для группы с ВБВТ критериями включения был установленный диагноз ВБВТ по данным клинико-инструментального обследования. Критериями исключения служили: сопутствующая соматическая патология, гинекологические заболевания. Для контрольной группы критериями включения были: отсутствие патологии венозной системы, острых или обострения хронических заболеваний. Для групп контроля и с ВБВТ критериями исключения являлись: беременность, прием препаратов венотонизирующего, ангиопротективного, антиоксидантного действия или гормональных контрацептивов в последние полгода.

Получение информированного согласия на участие в исследовании являлось обязательной процедурой при включении женщин в одну из групп. Соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комиссией по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»).

Дуплексное ангиосканирование проводили на аппарате Voluson GE10 Healthcare (Австрия), с использованием конвексного датчика 4-8 МГц и вагинального датчика 7 МГц. Анатомо-гемодинамическое состояние яичниковых вен характеризовали в соответствии с максимальным диаметром просвета магистрального ствола вен, длительностью рефлюксного кровотока в общем стволе яичниковых вен в состоянии покоя, вовлеченностью венозных сплетений малого таза [4,15]. У женщин контрольной группы анатомо-гемодинамические показатели в магистральном стволе яичниковых вен соответствовали нормальным параметрам.

Взятие крови у пациенток из периферической вены (локтевая вена) осуществляли утром натощак в объеме 9 мл однократно; из коллатеральных притоков яичниковых вен кровь брали во время выполнения лапароскопии на оборудовании «Karl Storz» (Германия) и «Cooper Surgical» (США) с использованием трехмерной видеорегистрации «Laser Optic System» (США, Германия).

Использовали вакуумные системы сбора крови S-Monovette с K3-EDTA (Sarstedt, Германия). Сразу после сбора кровь центрифугировали, отбирали плазму, образцы хранили в замороженном виде при температуре -80 °С до момента проведения анализа. Определение содержания в плазме крови матриксных металлопротеиназ-8 и 9 (ММП-8, ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (tissue metalloproteinase inhibitor, TIMP-1) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Invitrogen ELISA Kit» (Fisher Scientific, Нидерланды). Учет результатов производили на планшетном спектрофотометре Infinite F50 (TECAN).

Содержание Th_1-провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6) и Th_2-противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) определяли методом ИФА с помощью тест-наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Измерения проводили на микропланшетном фотометре Multiskan Ascent. Рассчитывали провоспалительный индекс (ПВИ) в виде соотношения IL-6/IL-10.

Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск.

Статистический анализ осуществлён с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Для определения близости к нормальному распределению количественных признаков использован визуально-графический метод, критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков приведены описательные статистики: медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q_{25}; $Q_{75\%}$). Сравнение трех и более несвязанных совокупностей с нормальным распределением данных проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с предварительной проверкой гомогенности дисперсий тестом Левена. 1 этап: сравнение одновременно всех групп между собой с помощью F-критерия Фишера или F-критерия Уэлша. 2 этап: post-hoc анализ (апостериорные попарные сравнения) с помощью критерия Геймса-Хоуэлла или критерия Шеффе. Сравнение данных, отклоняющихся от нормального распределения, выполнено с использованием критерия Манна-Уитни, для трех и более совокупностей - с помощью критерия Краскела-Уоллиса с post-hoc анализом (апостериорными попарными сравнениями, проводимыми с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони на множественность сравнений). Критический уровень значимости принимался равным 5% (0,05).

Результаты. Содержание ММП-8, 9 и их ингибитора в крови из периферических вен и вен малого таза у женщин с ВБВТ представлены в табл. 1.

Результаты исследования при легкой степени тяжести ВБВТ выявили рост содержания ММП-9 только в крови вен малого таза (p=0,006); снижение уровня ТИМП-1 как на уровне вен малого таза (p=0,029), так и

на уровне периферических вен (p=0,032) относительно контроля (см. табл. 1).

У пациенток со средней степенью тяжести ВБВТ отмечались повышенные уровни ММП-8 (периферические вены (p=0,026), вены малого таза (p=0,006)); ММП-9 (периферические вены (p=0,030), вены малого таза (p=0,002)); сниженные значения ТИМП-1 (периферические вены (p<0,0001), вены малого таза (p<0,0001)) относительно контроля.

У женщин с ВБВТ тяжелой степени зарегистрированы сходные результаты: повышенные значения ММП-8 (периферические вены (p<0,0001), вены малого таза (p<0,0001)); ММП-9 (периферические вены (p<0,0001), вены малого таза (p=0,001)); более низкие уровни ТИМП-1 (периферические вены (p<0,0001), вены малого таза (p<0,0001)) в сравнении с контролем.

Отмечались статистически значимые различия между группами пациенток с ВБВТ, проявлявшиеся более высокими значениями ММП-8, ММП-9 и более низким уровнем ТИМП-1 по мере утяжеления заболевания.

Таблица 1

Уровень ММП-8, 9 и их ингибитора в крови из периферических вен и вен малого таза у женщин в зависимости от тяжести ВБВТ [Me (Q_{25}; Q_{75})]

Параметры	Регионарные сосуды	Группа контроля (n=30)	Степени тяжести ВБВТ			p
			Легкая (n=79)	Средняя (n=63)	Тяжелая (n=41)	
		1	2	3	4	
ММП-8 пг/мл	Периферические вены	171 (162;181)	204 (185;211)	374 (343;396)	419 (396;425)	p<0,0001* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$**
	Вены малого таза	194 (170;210)	232 (204;272)	402 (383;386)	447 (420;475)	p=0,002* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$**
ММП-9 пг/мл	Периферические вены	197 (186;208)	245 (239;263)	386 (365;406)	501 (487;527)	p<0,0001* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$** $p_{3\text{-}4}$**
	Вены малого таза	215 (198;230)	262 (242;280)	407 (386;421)	524 (502;539)	p=0,003* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$** $p_{3\text{-}4}$**
ТИМП-1 пг/мл	Периферические вены	568 (544;579)	306 (285;316)	207 (184;223)	146 (128;167)	p<0,0001* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$** $p_{3\text{-}4}$**
	Вены малого таза	579 (561;588)	327 (305;344)	219 (198;240)	161 (139;177)	p=0,006* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$** $p_{3\text{-}4}$**

Примечание. Здесь и в табл. 2: * - 1 этап: однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; ** - 2 этап: post-hoc анализ (апостериорные), попарные сравнения проводились с помощью критерия Данна с поправкой Бонферрони на множественность сравнений (указано скорректированное p-value).

Проведено определение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в крови из периферических вен и вен малого таза у женщин с ВБВТ (табл. 2).

Анализ результатов у женщин с легкой степенью ВБВТ показал повышенные значения провоспалительного цитокина IL-6, как на уровне вен таза (p=0,041), так и на уровне периферических вен (p=0,009), соотношения IL-6/IL-10 (p=0,042) в крови из вен таза. Отмечался компенсаторный рост противовоспалительного IL-4 (p=0,040 в крови из вен малого таза и p=0,031 в крови из периферических вен).

Средняя степень тяжести ВБВТ отличалась более высокими значениями провоспалительных цитокинов - IL-1β (периферические вены, p=0,037), вены малого таза (p=0,045), IL-6 (периферические вены, p=0,012), вены малого таза (p=0,020), IL-6/IL-10 (периферические

ские вены, p=0,002), вены малого таза (p=0,001)). Уровень противоспалительного фактора - IL-4 при средней степени ВБВТ оставался повышенным только в крови из вен малого таза (p=0,003). Значения IL-10 снижались как в крови из периферических вен (p=0,040), так и из вен малого таза (p=0,042).

Таблица 2

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов в крови из периферических вен и вен малого таза у женщин в зависимости от тяжести ВБВТ [Me (Q_{25}; Q_{75})]

Показатели	Регионарные сосуды	Контрольная группа (n=30)	Степень тяжести ВБВТ			p
			Легкая (n=79)	Среднетяжелая (n=63)	Тяжелая(n=41)	
		1	2	3	4	
IL-1β пг/мл	Периферические вены	124,70 (113,88; 131,15)	135,10 (125,14; 158,26)	157,00 (149,26; 170,22)	168,00 (141,34; 183,91)	p=0,022* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$**
	Вены малого таза	125,81 (123,62; 129,21)	142,23 (139,27; 146,36	164,22 (159,20; 168,38)	175,36 (171,29; 180,74)	p=0,034* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}4}$**
IL-6 пг/мл	Периферические вены	2241 (3147; 3380)	5162 (4968; 5230)	5358 (5249; 5541)	5574 (5495; 5780)	p=0,015* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$**
	Вены малого таза	3285,23 (3120,49; 3467,85)	5207,31 (5115,29; 5458,88)	5561,75 (5490,80; 5897,95)	5783,55 (5659,47; 5899,06)	p=0,003* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$**
IL-4 пг/мл	Периферические вены	793,76 (762,58; 825,38)	1205,69 (1050,39;1390,21)	789,57 (750,63; 831,42)	751,44 (2405,18; 3038,29)	p=0,017* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}4}$**
	Вены малого таза	805,38 (776,35; 840,27)	1286,55 (1257,41; 1320,19)	1106,29 (958,81; 1563,36)	759,83 (718,14; 1053,62)	p=0,0021* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}4}$**
Соотношение IL-6/IL-10	Периферические вены	2,85 (2,74; 2,91)	3,20 (2,69; 3,51)	7,00 (6,71; 7,11)	10,55 (10,09; 10,63)	p=0,002* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$** $p_{3\text{-}4}$**
	Вены малого таза	2,70 (2,65; 2,77)	4,31 (4,22; 4,38)	7,65 (7,63; 7,72)	11,85 (11,72; 11,98)	p=0,004* $p_{1\text{-}2}$** $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$**
IL-10 пг/мл	Периферические вены	1145,72 (1067,43; 1271,58)	1603,81 (1420,83;1849,45)	762,19 (735,17; 801,94)	522,43 (475,26; 560,81)	p=0,004* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$**
	Вены малого таза	1208,51 (1176,88; 1252,49)	1774,95 (1681,24;1876,71)	714,21 (680,39; 778,53)	479,15 (440,76; 506,25)	p=0,012* $p_{1\text{-}3}$** $p_{1\text{-}4}$** $p_{2\text{-}3}$** $p_{2\text{-}4}$**

Аналогичным образом изменялся уровень противовоспалительных факторов в плазме крови при тяжелой степени заболевания: повышенные уровни IL-1β (периферические вены, p=0,021), вены малого таза (p=0,015), IL-6 (периферические вены, p=0,024), вены малого таза (p=0,011), IL6/IL10 (периферические вены, p=0,009), вены малого таза (p=0,003). При этом противовоспалительные цитокины, в данном случае показывали однонаправленные изменения в виде снижения значений IL-4 (периферические вены, p=0,007), вены малого таза (p=0,001) и IL-10 (периферические вены, p=0,022), вены малого таза (p=0,028) в сравнении с контролем (см. табл. 2).

Статистически значимыми являлись различия

между группами с ВБВТ в отношении более высоких значений IL-1β, соотношения IL6/IL10, сниженных значений IL-4 и IL-10 по мере роста степени тяжести заболевания.

Обсуждение. ВБВТ представляет собой системное заболевание с прогрессирующим течением, в котором задействованы множественные патофизиологические механизмы [4,16]. ВБВТ трактуется как первичный венозный рефлюкс, обычно затрагивающий вены яичников, а также как вторичная венозная обструкция, захватывающая, помимо вен яичников, внутренние подвздошные вены [17]. Множественность действующих на венозную стенку факторов и хронический характер патологического процесса обусловливают трудности лечебных мероприятий в отношении ВБВТ [18]. По этой причине актуальным становится выявление новых маркеров варикоза вен в малом тазу у женщин.

Установлен рост концентрации ММП-8 и ММП-9 при средней и тяжелой степени заболевания с более интенсивным их накоплением при тяжелой степени ВБВТ. Обнаружен незначительный рост ММП-9 в крови из вен малого таза и снижение уровня ингибитора ММП при легкой степени тяжести. Согласно данным литературы, ММП активно участвуют в деградации белков внеклеточного матрикса - коллагена и эластина, что оказывает повреждающий эффект, в том числе в отношении клеток эндотелия [19]. Коллагеназы относятся к наиболее изученному классу ММП. ММП-8 является коллагеназой нейтрофилов, ММП-9 составляют коллагеназы IV типа. ММП-9 выявлена в нейтрофилах, макрофагах, фибробластах, хондроцитах, Т-лимфоцитах после их стимуляции; она расщепляет энтактин и коллаген XIV типа [20]. Доказано участие специфических ММП в процессах ремоделирования артерий и артериол, образовании аневризм, в венозных деформациях и т. д. [21]. Отмечено их стимулирующее действие на процесс воспаления, что приводит к дальнейшему повреждению венозной стенки [22]. Деятельность ММП регулируется эндогенными ТИМП [21]. Вероятно, в условиях избыточной секреции ММП-8 и ММП-9, недостаточности ТИМП-1 при средней и тяжелой степени патологического процесса могут реализоваться их негативные эффекты, опосредованно влияющие на развитие маточной и яичниковой недостаточности при ВБВТ. Доказаны свойства ТИМП как провоспалительного цитокина [23].

Особая роль при ВБВТ отводится иммунной дизрегуляции и доминированию воспалительных реакций [24]. В крови из варикозно-расширенных вен имеет место выраженный лейкоцитоз с одновременным усилением синтеза активных форм кислорода, деградацией гладкомышечных клеток [25,26]. Венозная недостаточность, как правило, сопровождается превалированием провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в периферической крови [14]. Полученные данные указывают на рост концентрации провоспалительных цитокинов и снижение уровня противовоспалительных цитокинов у пациенток с ВБВТ. Начало заболевания характеризовалось компенсаторными явлениями в виде повышенного содержания IL-4 на фоне роста значений IL-6 и соотношения IL-6/IL-10. К настоящему времени начальные проявления ВБВТ охарактеризованы недостаточно полно. Однозначным является увеличение содержания воспалительных факторов в совокупности с признаками эндотелиальной дисфункции в варикозных венах [27].

Утяжеление патологического процесса характеризовалось более выраженным цитокиновым дисбалансом: отмечалось увеличение содержания IL-1β, IL-6, соотношения IL-6/IL10 в крови как из периферических вен, так и из вен малого таза. Выявленное ранее усиление реакций окислительного стресса при ВБВТ, вероятно, может являться основным индуктивным механизмом данных изменений [26]. Формирующаяся дисфункция эндотелия, с другой стороны, увеличивает интенсивность свободно-радикальных реакций и одновременно способствует активации лейкоцитов, синтезирующих провоспалительные цитокины [8,14,24,25]. Последние индуцируют острофазные реакции на системном и локальном уровнях, что усугубляет патологический процесс [27]. Выяснено, что ведущей причиной венозной недостаточности является сочетанное повышение медиаторов воспаления, молекул адгезии (TGF-β, IL-6, IL-8, VCAM-1) [28]. Одновременно наблюдается усиление экспрессии и активности ММП с их деградирующей ролью в отношении матрикса и, соответственно, структур стенки вены [13,29].

Показано, что ММП имеют несколько «перекрестов» с цитокиновой сетью. Так, отмечено, что провоспалительные факторы и факторы роста регулируют экспрессию ММП, а активация клеток цитокинами приводит к увеличенному процессингу ММП из неактивных зимогенов в активные ферменты [30]. Рецепторы к цитокинам могут выступать субстратами для действия ММП.

Заключение. Развитие ВБВТ у женщин ассоциируется с ростом уровня матриксных металлопротеиназ, снижением концентрации их ингибитора и прогрессирующим цитокиновым дисбалансом по мере возрастания степени тяжести заболевания. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации диагностики и разработки методов коррекции варикоза вен таза у женщин.

ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-6, 10-13, 16-19, 21-27, 29 СМ. REFERENCES)

7. Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребёнкина Л.А., Натяганова Л.В., Данусевич И.Н., Черепанова М.А., Колесников С.И. 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. DOI: 10.15690/vramn1005.
8. 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): 374-80. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380.
9. Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2019; (2): 3-16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
14. Головина В.И., Селиверстов Е.И., Ефремова О.И., Золотухин И.А. Роль цитокинов в патогенезе варикозной болезни. *Флебология.* 2021; 15(2): 117-26. DOI: 10.17116/flebo202115021117.
15. 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. 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.
28. 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.
30. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; (2): 11-22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.23.

REFERENCES

1. Clark M.R., Taylor A.C. Pelvic venous disorders: An update in terminology, diagnosis, and treatment. *In Seminars in Interventional Radiology.* 2023; 40(4): 362-71. DOI: 10.1055/s-0043-1771041.
2. Khilnani N.M., Xia J.J., Winokur R.S., Meissner M.H. Diagnosis and management of pelvic venous disorders in women. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2024; 47(12): 1650-68. DOI: 10.1007/s00270-024-03782-1.
3. Rezaei-Kalantari K., Fahrni G., Rotzinger D.C., Qanadli S.D. Insights into pelvic venous disorders. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2023; 10: 1102063. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1102063.
4. Darenskaya M.A., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Tukhieva D.V., Kolesnikova L.I. Expression of immunohistochemical markers in the walls of pelvic varicose veins in women. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 178(1): 151-6. DOI: 10.1007/s10517-024-06298-3.
5. Hansrani V., Riding D., Seif M.W., Caress A.L., Payne K., Ghosh J., McCollum C.N. Pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2023; 130(11): 1355-61. DOI: 10.1111/1471-0528.17485.
6. Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Tukhieva D.V., Kolesnikova L.I. Impact of antioxidant therapy on lipid peroxidation and venous hemodynamics in women with pelvic venous incompetence. *Biomedical Research and Therapy.* 2024; 11(3): 6282-8. DOI: 10.15419/bmrat.v11i3.874.
7. Kolesnikova L.I., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Natyaganova L.V., Danusevich I.N., Cherepanova M.A., Kolesnikov S.I. The intensity of lipid peroxidation processes in women with primary varicose veins of the pelvic depending on the stage of the disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2018; 73(4): 229-35. DOI: 10.15690/ vramn1005. (in Russian)
8. Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Shcherbatykh A.V., Tolkachev K.S., Kolesnikova L.I. Peripheral and regional blood bloodstreams lipid peroxidation comparative analysis in women with pelvic venous disorder. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022; 67 (7): 374-80. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-7-374-380. (in Russian)
9. Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2019; (2): 3-16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040. (in Russian)
10. 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. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
11. Kwon M.J. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets in breast cancer. *Frontiers in Oncology*. 2023; 12: 1108695. DOI: 10.3389/fonc.2022.1108695.
12. Demirtaş H., Doğan A. Pelvic congestion syndrome. *International Academic Research and Reviews in Health Sciences*. In: Z. Selamoglu, H. Akgul, E. Sahna International Academic Research and Reviews in Health Sciences. Ankara: Serüven Yayınevi: 2023; 123-40.
13. 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. DOI: 10.1080/07853890.2021.2014556.
14. Golovina V.I., Seliverstov E.I., Efremova O.I., Zolotukhin I.A. Cytokines in pathogenesis of varicose veins. *Flebologiya*. 2021; 15(2): 117-26. DOI: 10.17116/flebo202115021117. (in Russian)
15. Semendyayev A.A., Stupin D.A., Cherepanova M.A., Bachurina V.M., Seletsky A.N., Kolesnikova L.I. Method of determining the functional state of the pelvic venous system in women. Patent RF N 2646563; 2018. (in Russian)
16. Semendyaev A.A., Darenskaya M.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Tukhieva D.V., Kolesnikova L.I. Activity of NAD (P)-dependent dehydrogenases of ovarian vein lymphocytes in women with pelvic varicose veins. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 178(1): 34-9. DOI: 10.1007/s10517-024-06278-7.
17. 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. DOI: 10.1016/j.crad.2022.01.053.
18. Riding D.M., Hansrani V., McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vascular health and risk management*. 2017; 13: 439. DOI: 10.2147/VHRM.S132827.
19. van Wetering S., van Buul J.D., Quik S., Mul F.P., Anthony E.C., Klooster J.P., Collard J.G., Hordijk P.L. 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. DOI: 10.1242/jcs.115.9.1837.
20. 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)
21. Shan L., Wang F., Zhai D., Meng X., Liu J., Lv X. Matrix metalloproteinases induce extracellular matrix degradation through various pathways to alleviate hepatic fibrosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2023; 161: 114472. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114472.
22. Khilnani N.M., Winokur R.S., Scherer K.L., Meissner M.H. Clinical presentation and pvaluation of pelvic venous disorders in women. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology.* 2021; 24(1): 100730. DOI: 10.1016/j.tvir.2021.100730.
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. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.08.006.
24. Darenskaya M.A., Semendyaev A.A., Stupin D.A., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Pesterev K.V., Kolesnikova L.I. Blood cytokines of the ovarian vein basin in different stages of pelvic varicose veins. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 175(3): 311-4. DOI: 10.1007/s10517-023-05858-3.
25. Gavrilov S.G., Vassilieva G.Y., Vasilev I.M., Grishenkova A.S. The role of vasoactive neuropeptides in the genesis of venous pelvic pain: A review. *Phlebology.* 2020; 35(1): 4-9. DOI: 10.1177/0268355519855.
26. Darenskaya M.A., Stupin D.A., Semendyaev A.A., Kolesnikov S.I., Shcherbatykh A.V., Tolkachev K.S., Kolesnikova L.I. Pelvic venous insufficiency: lipid peroxidation levels in ovarian venous blood. *Biomedical Research and Therapy*. 2022; 9(2): 4884-91. DOI: 10.15419/bmrat.v9i2.730.
27. Javaid A., Ka A., Pm S., Arora K., Mudavath S.L. Innovative approaches and future directions in the management and understanding of varicose veins: A systematic review. *ACS. Pharmacology & Translational Science*. 2024; 7(10): 2971-86. DOI: 10.1021/acsptsci.4c00430.
28. 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)
29. 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. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000637.
30. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2016; (2): 11-22. DOI: 10.14427/jipai.2016.2.23. (in Russian)