

Оригинальная статья / Original article

Морфологическая перестройка соединительнотканых элементов стенки большой подкожной вены человека на голени при развитии варикозной трансформации

А.Б. Санников^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>, alipplast@mail.ru
Е.В. Шайдаков², <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>, evgenyshaydakov@gmail.com

¹ Клиника инновационной диагностики «Медика»; 600031, Россия, Владимир, ул. Вокзальная, д. 24

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Резюме

Введение. Актуальность продолжения изучения морфогенеза происходящих изменений в поверхностных венах нижних конечностей обусловлена большой распространенностью варикозной болезни и отсутствием ответов на многие интересующие флебологов вопросы.

Цель исследования. Изучить морфологическую перестройку соединительнотканых элементов большой подкожной вены (БПВ) человека на голени в норме, в условиях формирующейся эктазии и развития варикозной трансформации.

Материал и методы. Изучение морфологической перестройки стенки БПВ на голени было проведено в трех группах сравнения (норма, эктазия, варикоз) методом световой микроскопии. В 1-й группе структура стенки БПВ была исследована на аутопсийном материале людей, умерших от различных причин в возрасте от 5 до 80 лет. Во 2-й и 3-й группе фрагменты БПВ на голени были изъятые методом биопсии (минифлебэктомией) во время выполнения операций по поводу варикозной болезни. С целью проведения полуквантитативного анализа характера структурных изменений соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени была разработана визуальная аналоговая шкала морфологических изменений – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), в которой определенному характеру морфологических изменений соответствовало определенное количество баллов (от 1 до 10). Статистический анализ полученных в группах данных был проведен с помощью программного комплекса IBM SPSS Statistics (США).

Результаты. Проведенный общий морфологический анализ гистологических препаратов позволил визуально установить различные варианты изменений соединительнотканых элементов, свойственных внутренней, средней и наружной оболочкам стенки БПВ.

Выводы. Возрастные морфологические изменения соединительнотканых элементов в стенке БПВ на голени на протяжении жизни человека не имеют тождественного характера с изменениями, происходящими в ее стенке при развитии эктазии и варикозной трансформации.

Ключевые слова: большая подкожная вена, венозная стенка, оболочки стенки вены, соединительнотканые элементы стенки вен, генез морфологической перестройки стенки вен, эктазия вены, хронические заболевания вен, варикозное расширение вен

Для цитирования: Санников А.Б., Шайдаков Е.В. Морфологическая перестройка соединительнотканых элементов стенки большой подкожной вены человека на голени при развитии варикозной трансформации. *Амбулаторная хирургия.* 2021;18(2):111–123. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-111-123>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morphological restructuring of the connective tissue elements of the wall of the great saphenous vein of a person on the lower leg during the development of varicose transformation

Alexander B. Sannikov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>, alipplast@mail.ru
Evgeniy V. Shaydakov², <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>, evgenyshaydakov@gmail.com

¹ Clinic of Innovative Diagnostics “Medika”; 24, Vokzal’naya St., Vladimir, 600031, Russia

² Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Abstract

Introduction: the relevance of further study of the morphogenesis of changes occurring in the superficial veins of the lower extremities is due to the high prevalence of varicose veins and the lack of answers to many questions of interest to phlebologists.

The aim of the study was to study the morphological restructuring of connective tissue elements of the human great saphenous vein wall on the calf in norm, ectasia and development of varicose transformation.

Material and methods. The study of morphological restructuring of the great saphenous vein wall on the calf was carried out in 3 comparison groups (norm, ectasia, varicose veins) by light microscopy. In 1th group, the structure of the GSV wall was studied on autopsy material of people who died from various causes at the age of 5 to 80 years. In the 2nd and 3rd groups, fragments of GSV in the calf were taken by biopsy (miniphlebectomy) during the execution of the operations for varicose veins. In order to conduct a quantitative analysis of the nature of structural changes in the connective tissue elements of the GSV wall on the calf, a visual analog scale of morphological changes was developed-Visual Analog Morphology Scale (VAMS), in which a certain number of points (from 1 to 10) corresponded to a certain character of morphological changes. Statistical analysis of the obtained data in groups was performed using the IBM SPSS Statistics software package (USA).

Results. The general morphological analysis of histological preparations made it possible to visually identify various variants of changes in connective tissue elements inherent in the inner, middle and outer shells of the GSV wall.

Conclusions. Age-related morphological changes in the connective tissue elements in the GSV wall on the calf, over the course of a person's life, do not have the same character as changes occurring in its wall during the development of its ectasia and varicose transformation.

Keywords: grate saphenous vein (GSV), venous wall, venous wall sheaths, genesis of morphological reconstruction of the vein wall, connective tissue elements of the GSV wall, venous ectasia, chronic venous diseases, varicose veins

For citation: Sannikov A.B., Shaydakov E.V. Morphological restructuring of the connective tissue elements of the wall of the great saphenous vein of a person on the lower leg during the development of varicose transformation. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2021;18(2):111–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-111-123>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первые работы по изучению морфологического строения различных вен человека датируются концом 1940-х гг. [1]. У истоков изучения особенностей строения венозной системы нижних конечностей стояли известные российские анатомы и гистологи: М.Д. Злотников (1947), В.Н. Шевкуненко (1949), Д.Н. Лубоцкий (1953), Б.А. Долго-Сабуров (1958), Г.Ф. Макеев (1956), А.Н. Максименков (1961), В.Н. Тонков (1962), Д.Б. Беков (1965), М.Г. Привес (1969). Первые попытки описания морфологических изменений в венах нижних конечностей, наступающих при их варикозной трансформации, относятся к началу 1970-х гг. [2, 3]. Особого внимания заслуживает монография «Строение вен» болгарского гистоморфолога В.Н. Ванкова. Автором впервые были описаны наступающие пролиферативные изменения в различных оболочках венозной стенки при варикозной болезни (ВБ) [4]. Выдвинутая им концепция общей соединительнотканной пролиферации стенки подкожных вен, наступающая при ВБ, получила дальнейшее развитие в исследованиях Э.П. Думпе, Ю.И. Ухова и П.Г. Швальба [5]. Повышенный интерес к опубликованной в 1982 г. монографии «Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей» был продиктован в т.ч. и тем, что это была первая отечественная совместная работа авторитетных в своих областях специалистов – флеболога и патоморфолога. В результате проведенных ими исследований в основу теории развития

варикозной трансформации вен нижних конечностей был положен морфологический феномен флелосклероза венозной стенки. Исходя из этого понятия возрастного склеротического перерождения венозной стенки и имеющихся морфологических изменений в стенке большой подкожной вены (БПВ) при ее варикозной трансформации вплоть до конца 1990-х гг. практически отождествлялись.

В начале 2000-х гг. за рубежом стали появляться первые работы, в которых в качестве первопричины развития хронической венозной недостаточности нижних конечностей авторы все чаще стали рассматривать эндотелиальную дисфункцию [6]. По данным ряда морфологических исследований изменения интимы венозной стенки запускали каскад эндогенных реакций, результатом которых были прогрессирующая дистрофия и десквамация эндотелия стенки вены [7, 8]. Сегодня доказано, что с большой степенью вероятности эндотелиальная дисфункция имеет значение в развитии венозного тромбоза. Однако влияние факторов эндотелиальной дисфункции на развитие непосредственно ВБ нижних конечностей по-прежнему продолжает находиться в стадии активной дискуссии [9].

Учитывая существующую неоднозначность выводов в отношении влияния эндотелиальной дисфункции на развитие хронических заболеваний вен, в последние годы появились новые работы по изучению морфологической перестройки стенки подкожных вен

нижних конечностей в различные периоды жизни человека и в условиях развития ее варикозной трансформации [10–12]. Проведенные исследования не подтвердили правомочность ранее существующей концепции раннего старения венозной стенки как первопричины развития ВБ. В результате исследователями был сделан акцент на необходимости дальнейшего изучения не только ультраструктуры эндотелиальных клеток, но и подробностей морфологической перестройки соединительнотканых и гладкомышечных элементов венозной стенки.

В 2017 и 2018 гг. отечественные патоморфологи Х.А. Абдувосидов, Е.А. Макеева, Л.Л. Колесников, И.А. Чекмарева, О.В. Паклина в своих исследованиях вновь вернулись к вопросу изучения морфологических параметров перестройки компонентов стенки вен нижних конечностей у людей разных возрастных групп при ВБ [13–15].

На результатах этих работ и сделанных авторами выводах мы несколько подробнее остановимся во время обсуждения. Здесь необходимо отметить, что во всех ранее проведенных исследованиях изучение морфологической перестройки стенки БПВ проводилось в ее проксимальных отделах, тогда как с патогемодинамической точки зрения именно в венах голени следует ожидать как наиболее ранних, так и наиболее выраженных морфологических изменений [16].

Таким образом, **целью** проведения наших исследований стало подробное изучение морфологической перестройки стенки БПВ человека на голени в норме, в условиях формирующейся эктазии и развивающейся ее варикозной трансформации. В данной публикации мы коснемся имеющих место структурных изменений в соединительнотканном остове венозной стенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования в качестве объекта изучения была взята БПВ человека на уровне голени как наиболее часто подверженная варикозной деформации часть венозной системы нижних конечностей.

Сбор материала и анализ полученных данных гистологических исследований проводился систематически на протяжении 15 лет.

Первый этап исследования был проведен в период до 2010 г. Эта часть работы была выполнена на аутопсийном материале вен 80 людей, умерших в возрасте от 5 до 80 лет от различных причин и не имевших к моменту смерти ХЗВ (1-я группа). Материал был получен в патологоанатомическом

отделении областной клинической больницы и в центре судебной экспертизы Курска. С целью проведения гистологических исследований иссекались участки БПВ по 1 см в средней трети голени на уровне ее мышечной части. Для проведения анализа было изъято 140 фрагментов БПВ.

Второй этап исследований был завершен в 2019 г. Взятие материала осуществлялось во время проведения оперативного лечения пациентов с ВБ на базе двух медицинских центров Владимира: клиники инновационной диагностики «Медика» и Первого клинического медицинского центра. В соответствии с международной классификацией CEAP все пациенты относились к С2–С3 клиническим классам. Среди этих пациентов были выделены случаи с наличием эктазии БПВ (2-я группа) и пациенты с выраженной варикозной трансформацией БПВ (3-я группа). Численность пациентов в этих группах составила 58 и 50 чел. соответственно. Под эктазией магистрального ствола БПВ понималось расширение просвета сосуда, определяемое посредством предоперационного ультразвукового исследования, выполняемого в вертикальном положении пациента. Эктазированной считалась БПВ на уровне голени при размере ее просвета более 5–6 мм с наличием ретроградного кровотока по ее магистральному стволу. Магистральный ствол БПВ не имел варикозной трансформации. У данных пациентов присутствовало варикозное расширение притоков в бассейне БПВ на голени. Критериями включения пациентов в 3-ю группу было наличие у них варикозного изменения ствола БПВ и ее притоков на голени с распространением рефлюкса ниже колена, подтвержденным по данным ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС). Критериями исключения из общей когорты обследуемых лиц 2-й и 3-й групп были: пациенты с анамнезом операции по поводу варикозного расширения вен или склерозирования, при наличии тромботического или посттромботического поражения венозного русла, пациенты с врожденными пороками развития, артериальными или лимфатическими васкулопатиями, коллагенозами и миопатиями, а также пациенты, имеющие облитерирующий атеросклероз нижних конечностей или сахарный диабет.

Изъятие гистологического материала БПВ протяженностью 1 см у всех пациентов осуществляли на уровне мышечной части голени во время проведения эндовазальной облитерации вен одним из термических или нетермических методов с помощью локальной минифлебэктомии или при инвагинационном стриппинге. Маркировка вен осуществлялась

во время предварительного ультразвукового исследования с интраоперационным контролем. Для проведения анализа было изъято 165 фрагментов БПВ во 2-й и 250 – в 3-й группе.

Весь гистологический материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы. На протяжении последних 5 лет гистологические препараты готовились лаборантами патологоанатомического отделения областной клинической больницы Иванова. Поперечные и продольные срезы толщиной 6–7 микрон окрашивали гематоксилин-эозином, фукселином и пикрофуксином по методу Маллори (Picro Mallory Trichrome) и гематоксилин-пикрофуксином по Ван Гизону. Изучение полученного гистологического материала проводилось на микроскопе Levenhuk ZOOM с увеличением PL 4 x /0.10, PL 10 x /0.25 и PL 40 x /0.65. Фотопротоколирование осуществлялось с помощью видеокамеры TourCam UCMOS14000KPA с возможностью цифровой видео- и фотообработки в программе TourView. В общей сложности гистологическому исследованию было подвергнуто более 2000 срезов препаратов БПВ.

Количественная оценка качественных морфологических изменений

Систематизация данных проводилась посредством проведения качественного анализа изменений. Для получения данных с целью проведения полуквантитативного анализа характера структурных изменений соединительнотканых элементов стенки БПВ нами была разработана визуальная аналоговая шкала морфологических изменений – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), в которой определенному характеру морфологических изменений визуально соответствовало определенное количество баллов (от 1 до 10). Полученные характеристики были положены в основу статистического анализа.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного комплекса IBM SPSS Statistics (США), который позволил анализировать и сопоставлять количественные показатели, полученные во всех группах сравнения по общепринятым в мире стандартам. Статистический анализ включал сравнение следующих основных характеристик описательной статистики: математическое ожидание, стандартную ошибку математического ожидания, среднее квадратическое отклонение, медиану и моду с интерквартильным размахом 25–75 перцентилей. После

установления характеристик гауссовского распределения на основании критериев Лиллиефорса и Колмогорова – Смирнова проводили анализ статистической значимости полученных математических характеристик в группах путем двухвыборочного t-теста для независимых выборок по рассчитываемому программой критерию Стьюдента.

Получение достоверно значимых различий при уровне значимости $p < 0,05$ в группах сравнения по морфологическим количественным критериям позволило сформулировать две нулевые и две альтернативные гипотезы. Одна из нулевых гипотез (H_0^1) представляла утверждение, что возрастные морфологические изменения соединительнотканых элементов, наблюдаемые в стенке БПВ, аналогичны изменениям, свойственным эктазированной и варикозно измененной вене. Исходя из этого альтернативная гипотеза (H^1) представляла собой утверждение, что возрастные морфологические изменения соединительнотканых элементов в стенке БПВ имеют значимые отличия от структурных изменений, свойственных эктазированной и варикозно измененной вене. Вторая нулевая гипотеза (H_0^2) представляла утверждение, что в развитии эктазии и варикозной трансформации БПВ на голени отсутствует стадийность морфологических структурных изменений соединительнотканых элементов в ее стенке и процесс носит стихийный характер. Исходя из этого альтернативная гипотеза (H^2) представляла утверждение, что развитие постепенной эктазии и варикозной трансформации носит стадийный характер.

Проверка гипотез о математическом ожидании при известном стандартном отклонении и заданном уровне значимости $p < 0,05$ осуществлялась с помощью Z-статистики, при помощи которой осуществляли разделение плоскости на области отклонения и принятия гипотезы при стандартных для нормального распределения критических значениях $-1,96$ и $+1,96$, отграничивающих область принятия гипотезы от области ее отклонения. Кроме того, проверка гипотез осуществлялась по подсчитываемым программой критериям значимости p , изменение уровня которого ниже $0,05$ позволяло отклонить нулевую гипотезу и в качестве основной выбрать альтернативную, тем самым подтвердить то или иное теоретическое предположение. Изучение возможности корреляции между группами сравнения проводили путем создания программой корреляционной матрицы при уровне значимости, равном $p = 0,05$ (при доверительной вероятности $P = 0,95$), с последующим построением корреляционных полей и гистограмм распределений.

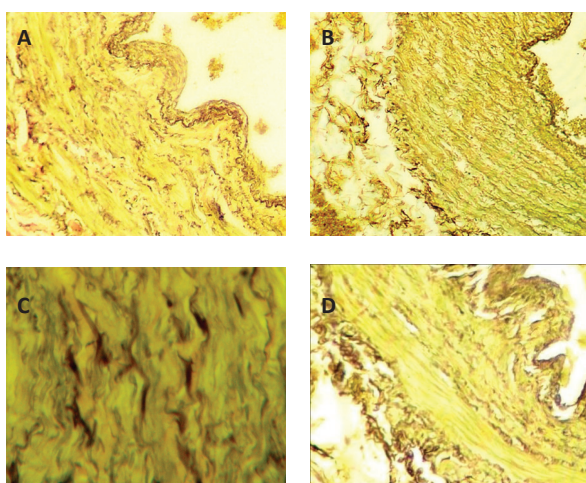
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности методом световой электронной микроскопии было изучено более 2000 срезов, из которых для дальнейшего анализа были отобраны 555 предметных стекол, в наибольшей степени удовлетворяющих по качеству подготовки и окраски. Проведенный изначально общий морфологический анализ гистологических препаратов позволил выделить несколько типов изменений соединительнотканых элементов, свойственных внутренней, средней и наружной оболочкам стенки БПВ.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ СТЕНКИ БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ

1-й тип (4,5%). Отсутствие оформленности слоев оболочек стенки вены. Внутренняя оболочка стенки БПВ (Ті) представлена единым монослоем нежных эластических соединительнотканых волокон с хорошо представленным эндотелиальным слоем

РИСУНОК 1. Особенности морфологической перестройки соединительнотканых элементов стенки большой подкожной вены на голени. Окрашивание фукселином – пикофуксином (А – PL 4 x /0.10; В–D – PL 10 x /0.25)
FIGURE. 1. The features of morphological rearrangement of connective tissue elements of the GSV wall of the calf. Col. Fuchsin – picrofuchsin (A – PL 4x/0.10; B-D – PL 10x/0.25)



A) 1-й тип: отчетливая визуализация внутренней эластической мембраны Ті; В) 1-й тип: обильно представленные эластические волокна ТМ; С) 2-й тип: единичные коллагеновые волокна ТМ и ТА; D) 3-й тип: трабекулярное утолщение Ті.
 A) Type 1. The internal elastic membrane of Ti is clear visualization; B) Type 1. The elastic fibers of TM is richly presented; C) Type 2. The isolated collagen fibers of the TM and TA; D) Type 3. The trabecular thickening of the Ti.

клеток. Внутренняя эластическая мембрана хорошо визуализируется. В средней оболочке (ТМ) соединительнотканый остов представлен эластическими волокнами с единичным присутствием коллагеновых волокон (рис. 1А). Визуально толщина ТМ превышает в несколько раз толщину Ті. В адвентиции (ТА) также имеется большое количество эластических и относительно меньшее количество коллагеновых волокон. Исходя из этих особенностей создается впечатление, что сосудистая стенка представлена одним сплошным пластом эластических волокон, ориентированных преимущественно в циркулярном направлении без подразделения на Ті, ТМ и ТА (рис. 1В).

2-й тип (12,25%). Отмечается полная оформленность всех слоев венозной стенки с высокой плотностью основного вещества (BS). В Ті присутствует большое количество рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и обильно переплетающихся циркулярных эластических волокон. Толщина Ті визуально соответствует ТМ. В ТМ присутствует большое количество циркулярных эластических волокон, обвивающих единичные коллагеновые волокна (рис. 1С). В ТА отмечается наличие продольно ориентированных и хорошо структурированных коллагеновых волокон без признаков гипертрофии.

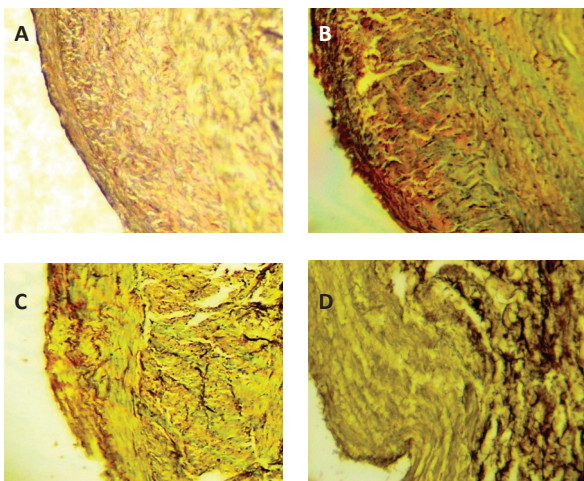
3-й тип (8,47%). Заметное визуальное уменьшение толщины ТМ относительно толщины Ті. В субэндотелиальном слое Ті отмечается появление трабекулярных соединительнотканых утолщений, представленных гипертрофированными циркулярными коллагеновыми волокнами. Трабекулярные утолщения носят ограниченный или диффузный характер (рис. 1D). Отмеченная соединительнотканная пролиферация на уровне Ті активно отмечается и в ТМ, которая характеризуется гиперплазией со стороны коллагеновых волокон, оплетающих продольно расположенные пучки гладкомышечных волокон. Наружный коллагеновый каркас ТА представлен гипертрофированными волокнами, расположенными в различных направлениях.

4-й тип (7,4%). В Ті на фоне общих гиперпластических процессов можно отметить начинающееся разрастание соединительнотканых волокон в субэндотелиальном уровне в сторону средней оболочки. В ТМ разрастание соединительнотканых элементов является продолжением их линейных вращаний со стороны интимы. Гиперплазия соединительной ткани происходит преимущественно между пучками гладкомышечных волокон (рис. 2А). В ТА изменения соединительнотканного остова происходят при заметном увеличении массы основного межклеточного вещества за счет гипертрофированных коллагеновых волокон.

5-й тип (11,7%). Начавшаяся соединительнотканная гиперплазия на уровне Тi имеет дальнейшее разрастание коллагеновых волокон на границе средней оболочки. На уровне ТМ соединительнотканное разрастание теряет свою линейную стройность и приобретает расширяющийся диффузный характер (рис. 2B) или имеет вид отдельных секторов (рис. 2C). В ТА отмечается повышенная пролиферативная активность коллагеновых волокон.

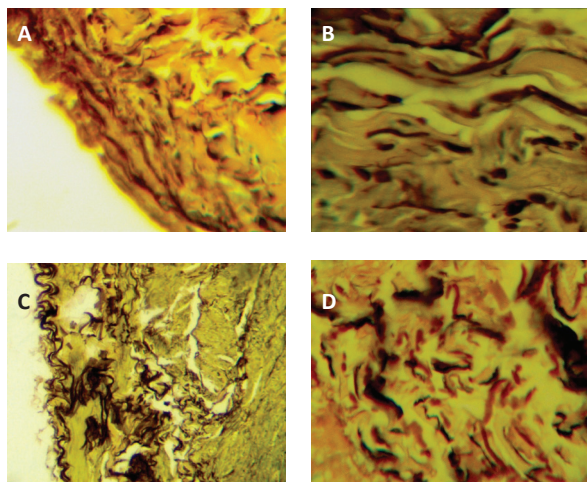
6-й тип (10,6%). Дальнейшая пролиферация соединительнотканнных элементов на фоне общих гиперпластических процессов приводит к формированию в Тi из секторальных разрастаний на границе внутренней и средней оболочек соединительнотканнных валиков (рис. 2D). В ТА отмечается активное формирование вторичного соединительнотканного каркаса за счет гипертрофированных коллагеновых волокон.

РИСУНОК 2. Особенности морфологической перестройки соединительнотканнных элементов стенки большой подкожной вены на голени. Окрашивание фукселином – пикофуксином (PL 10 x /0.25)
FIGURE 2. The features of morphological rearrangement of connective tissue elements of the GSV wall of the calf. Col. Fuchsin, PL 10 x /0.25



A) 4-й тип: начальный процесс соединительнотканной пролиферации на границе Тi и ТМ;
 B) 5-й тип: диффузное соединительнотканное разрастание на границе субэндотелиального слоя Тi и ТМ; C) 5-й тип: секторальное соединительнотканное разрастание на границе Тi и ТМ; D) 6-й тип: образование соединительнотканнных валиков с наличием коллагеновых волокон во всех оболочках.
 A) Type 4. The initial process of connective tissue proliferation at the border of the Ti and TA; B) Type 5. The diffuse connective tissue growth at the border of the subendothelial layer of the Ti and TM; C) Type 5. The sectorial connective tissue growth on the border of the Ti and TM; D) Type 6. The formation of connective tissue rollers with the presence of collagen fibers in all shells.

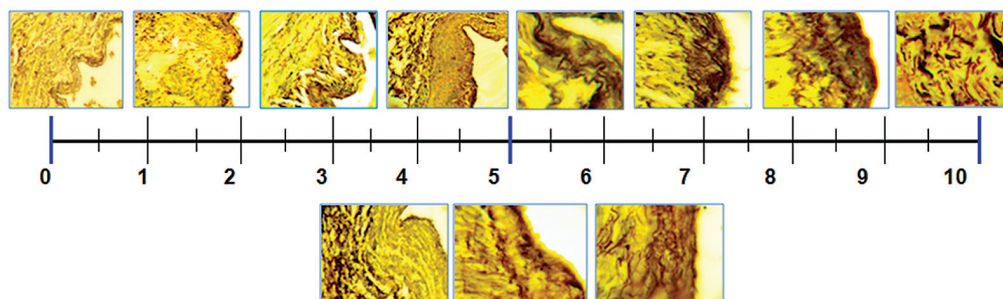
РИСУНОК 3. Особенности морфологической перестройки соединительнотканнных элементов стенки большой подкожной вены на голени. Окрашивание фукселином – пикофуксином (PL 40 x /0.65)
FIGURE 3. The features of morphological rearrangement of connective tissue elements of the GSV wall of the calf. Col. Fuchsin, PL 40 x /0.65



A) 7-й тип: процесс гипертрофии коллагеновых волокон на уровне субэндотелиального слоя Тi и ТМ; B) 8-й тип: процесс гипертрофии коллагеновых волокон на уровне ТМ; C) 9-й тип: диффузное разрастание коллагеновой ткани в ТМ и ТА; D) 10-й тип: дефрагментация коллагеновых волокон ТМ.
 A) Type 7. The process of hypertrophy of collagen fibers at the level of the subendothelial layer Ti and of TM; B) Type 8. The process of hypertrophy of collagen fibers at the TM; C) Type 9. Diffuse growth of collagen tissue in TM and in TA; D) Type 10. Defragmentation of TM collagen fibers.

7-й тип (12,8%). В данном случае Тi продолжает сохранять свою единую структурную организованность, которая четко визуализируется на всем протяжении. Первые изменения определяются на уровне субэндотелиального слоя в виде относительного утолщения фиброзного слоя ограниченного или диффузного характера. В структуре этого утолщения преобладает межклеточное вещество с различно ориентированными коллагеновыми волокнами (рис. 3A). На границе Тi и ТМ эти соединительнотканнные разрастания постепенно удаляют циркулярные гладкомышечные волокна средней оболочки от субэндотелиального слоя с появлением на некоторых участках соединительнотканнных прослоек с тенденцией их дальнейшего продвижения в сторону ТМ. Организация структуры ТА мало чем отличалась от ее обычного состояния, а гипертрофия продольных коллагеновых волокон носит умеренный характер.

РИСУНОК 4. Визуальная аналоговая шкала морфологических изменений соединительнотканых элементов стенки большой подкожной вены (Visual Analog Morphology Scale – VAMS)
FIGURE 4. The Visual Analog Morphology Scale (VAMS) of morphological changes of the connective tissue elements of the GSV wall



8-й тип (13,15%). Структурная организованность Ті на границе с ТМ нарушается за счет дальнейшего разрастания соединительной ткани, прослойки которой приобретают секторальный вид. За счет этой структурной перестройки на этих участках Ті начинает заметно утолщаться. При этом отмечается заметное смещение гладкомышечных элементов ТМ в направлении адвентиции. При этом типе морфологической перестройки венозной стенки на всем протяжении ТМ определяются выраженные соединительнотканые прослойки, образованные разрастающимися коллагеновыми волокнами (рис. 3В). Аналогичные изменения соединительнотканного остова стенки отмечаются и на уровне ТА.

9-й тип (15,13%). Главной особенностью морфологической перестройки стенки варикозно измененной вены при этом типе является начинающаяся дезорганизация вторичного коллагенового каркаса ТМ на фоне дальнейшей гиперплазии Ті. Разрастание соединительной ткани субэндотелиального слоя Ті происходит трабекулярно. Ранее отмеченная при 8-м типе ячеистость соединительнотканного остова начинает разрушаться с преобладанием дальнейшего продвижения коллагеновых волокон в сторону как уже измененной Ті, так и ТА с поглощением все новых и новых слоев ТМ (рис. 3С). На уровне ТА коллагеновые волокна приобретают отчетливую тенденцию к гипертрофии.

10-й тип (3,9%). Характерной особенностью перестройки стенки БПВ при данном типе является выраженный характер гиперпластических соединительнотканых коллагеновых процессов, захватывающих все слои венозной стенки. При этом можно наблюдать дефрагментацию коллагенового каркаса венозной стенки во всех ее слоях (рис. 3D).

После определения имевших место типов морфологической перестройки соединительнотканых элементов венозной стенки дальнейший микроскопический анализ проводился целенаправленно внутри трех выделенных нами групп (норма, эктазия и варикоз). С целью определения статистических критериев значимости установленных морфологических изменений в стенке БПВ мы продолжили анализ результатов исследований с помощью полуколичественного метода, для чего на основании полученных гистологических данных нами была разработана визуальная аналоговая **шкала морфологических изменений соединительнотканых элементов стенки БПВ (VAMS)**. В основе данной шкалы лежал принцип соответствия имеющегося типа морфологической перестройки соединительнотканых элементов стенки БПВ определенному количеству баллов (рис. 4). В зависимости от установленной степени выраженности морфологической перестройки соединительнотканых элементов в стенке БПВ (от незначительного эластогенеза и постепенной гиперплазии соединительной ткани на уровне Ті до гипертрофии коллагеновых волокон во всех оболочках стенки вены и признаков разрушения вторичного коллагенового каркаса) каждому предметному стеклу присваивалось соответствующее количество баллов (от 1 до 10). В пограничных ситуациях итоговая оценка увеличивалась или уменьшалась на 0,25 или 0,5 балла.

Полученные в группах сравнения основные данные описательной статистики (математическое ожидание, среднее квадратическое отклонение, стандартная ошибка математического ожидания, медиана и коэффициент вариации) при уровне значимости $p < 0,05$ с доверительной вероятностью $P = 0,95$ представлены

ТАБЛИЦА. Числовые характеристики описательной статистики для групп сравнения по величине морфологических изменений соединительнотканых элементов в стенке большой подкожной вены на голени в соответствии со шкалой VAMS

TABLE. The numerical characteristics of descriptive statistics for comparison groups based on the magnitude of morphological changes in connective tissue elements in the GSV wall on the gulf in accordance with the scale VAMS

Числовая характеристика	Переменная величина СТ		
	Норма	Эктазия	Варикоз
Объем выборки	140	165	250
Математическое ожидание	1,650	4,692	7,942
Среднее квадратическое отклонение	0,806	0,973	1,327
Стандартная ошибка математического ожидания	0,068	0,075	0,083
Коэффициент вариации, %	49	21	17
Медиана	1,750	4,500	8,000
Нижний квартиль	1,000	4,000	7,000
Верхний квартиль	2,000	5,500	9,000
Размах квартиля	1,000	1,500	2,000
Процентиль 10,000	0,500	3,500	6,000
Процентиль 90,000	2,750	6,000	9,500

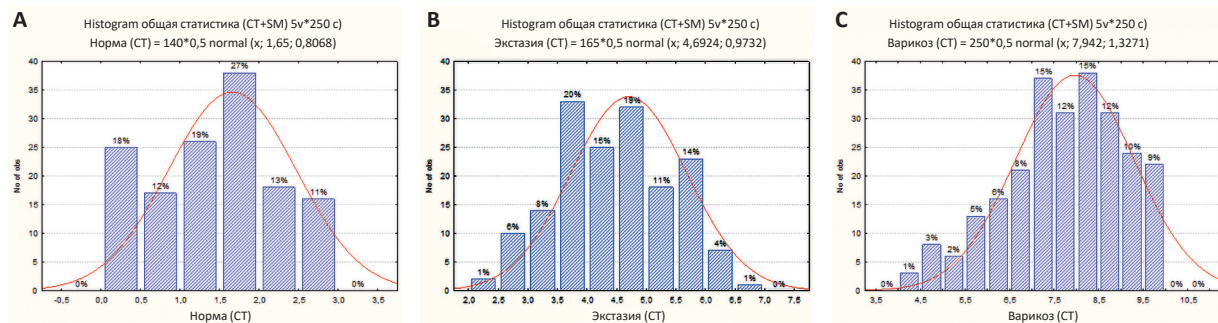
Примечание. СТ (connective tissue) – соединительная ткань, Р (доверительная вероятность) = 0,95, уровень значимости $p < 0,05$.

в табл. В первой группе процентный состав установленных типов морфологической перестройки соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени был следующим: 1-й – 17,86, 2-й – 48,57, 3-й тип – 33,57%; во второй группе: 4-й – 24,8, 5-й – 46,4, 6-й тип – 35,8%; в третьей группе: 7-й – 28,4, 8-й – 29,2, 9-й – 33,6 и 10-й тип – 8,8%.

Вариационные ряды, полученные в результате анализа данных морфологических изменений соединительнотканых элементов в стенке БПВ на голени, в соответствии с разработанной шкалой VAMS в баллах с указанием процентов в группах сравнения представлены на гистограммах (рис. 5). На основании этих данных для всех сравниваемых групп были выстроены

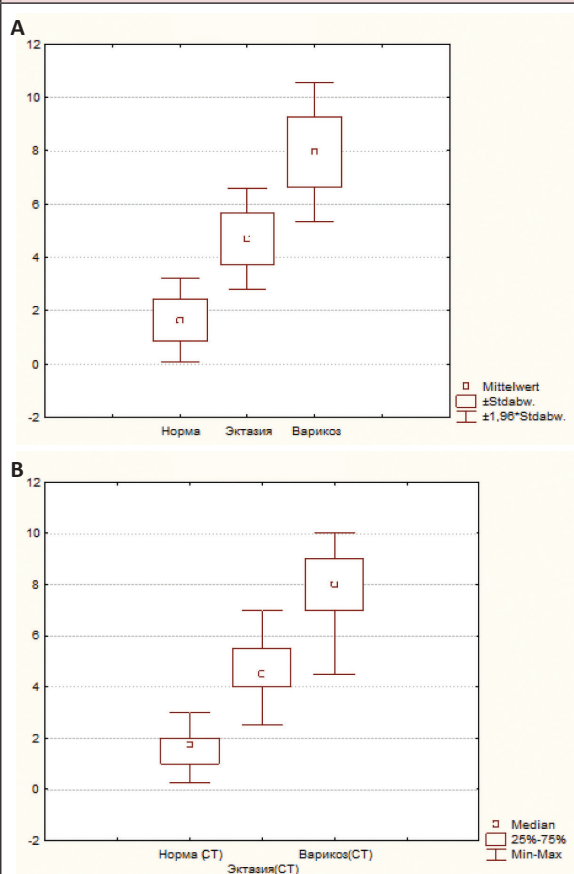
РИСУНОК 5. Гистограммы вариационных рядов морфологических изменений соединительнотканых элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS (ось X – количество баллов, ось Y – количество наблюдений)

FIGURE 5. The histograms of variation series of morphological changes of connective tissue elements in the GSV wall in accordance with the VAMS scale (on the X-axis – the number of points, on the Y-axis-the number of observations)



А) 1-я группа: норма; В) 2-я группа: эктазия; С) 3-я группа: варикоз.
A) group 1 (Norm); B) group 2 (Ectasia); C) group 3 (Varicose veins).

РИСУНОК 6. Гистограммы размаха данных в группах сравнения при оценке изменений соединительнотканых элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS
FIGURE 6. The histograms of the data span in comparison groups when evaluating changes in connective tissue elements in the GSV wall in accordance with the VAMS scale



А) математическое ожидание и среднеквадратичные отклонения; В) медиана с интерквартильным размахом 25–75 процентилей.

A) The mathematical expectation and standard deviation;
 B) The median with an interquartile range of 25–75 percentiles.

гистограммы, которые наглядно продемонстрировали размах математического ожидания со средним квадратическим отклонением и данные медианы с интерквартильным размахом 25 и 75 процентилей с показом максимальных и минимальных значений во всех группах (рис. 6, 7).

Анализ полученных данных по критерию Лиллиефорса и результатам проведения тестов Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова показал соответствие динамики изменения величин во всех трех группах сравнения нормальному (гауссовскому)

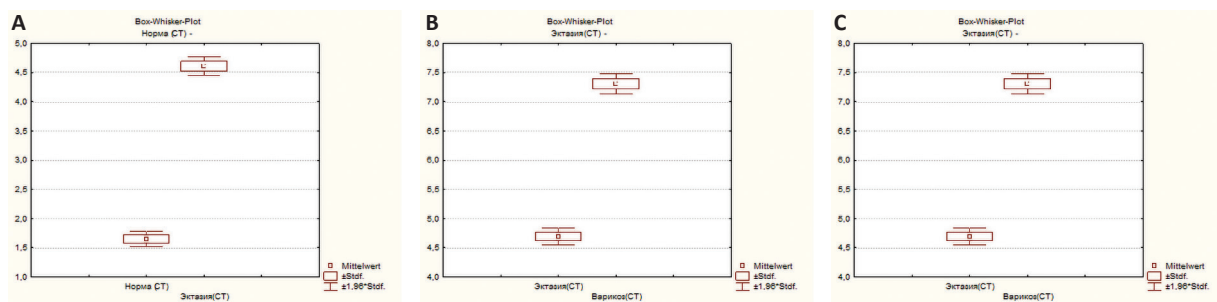
распределению. Установление факта соответствия динамики изменения всех величин нормальному распределению позволило приступить к анализу статистической значимости полученных математических характеристик в группах при помощи стандартного параметрического анализа, т. е. путем двойного выборочного t-теста для независимых выборок по рассчитанному программой критерию Стьюдента. Сравнительный анализ критериев в результате проведения t-теста при $p < 0,05$ показал во всех группах статистически значимые отличия.

Проверка гипотез на адекватность была проведена с помощью расчетных показателей линейной регрессии с использованием критерия Фишера путем вычисления коэффициента регрессии (β). При проведении межгруппового сравнительного анализа во всех случаях были получены значимые коэффициенты регрессии при $p = 0,00000$ и в одном случае при $p = 0,00007$. Проведенный межгрупповой статистический анализ показал наличие сильной корреляционной связи при сравнении полученных величин VAMS в группах (рис. 8).

Безусловно, попытки описания морфогенеза происходящих структурных изменений в стенке БПВ при развитии ВБ предпринимались и ранее. Многими авторами было подробно представлено развитие морфологической перестройки соединительнотканых структур венозной стенки на протяжении жизни человека [2–4].

Импульсом к продолжению изучения морфологической перестройки венозной стенки при ХЗВ послужила теория эндотелиальной дисфункции [6]. В результате большого числа фундаментальных исследований авторы пришли к выводу о важной роли патологических процессов, развивающихся на уровне эндотелиальной клетки при развитии атеросклеротического поражения артерий и тромбоза вен [9]. Однако полученные на сегодняшний день общемировые научные сведения о влиянии эндотелиальной дисфункции на развитие непосредственно варикозной трансформации вен нижних конечностей остаются во многом противоречивыми. Как правило, в своих исследованиях авторы проводят сравнительный анализ с помощью биохимических реакций и иммунологических тестов динамики изменения эндогенных факторов, имеющих связь с функцией эндотелия. Сегодня известно о более чем 20 эндогенных факторах, характеризующих степень эндотелиальной дисфункции [6]. На основании количественных и статистически значимых различий этих характеристик в норме и при различных патологических состояниях, связанных с ХЗВ, исследователями делаются выводы о косвенном, а иногда и о прямом влиянии тех или иных факторов

РИСУНОК 7. Гистограммы размаха данных в группах сравнения при оценке изменений соединительнотканых элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS с анализом величин математического ожидания и средних квадратических отклонений
FIGURE. 7. The histograms of the data span in comparison groups when evaluating changes in connective tissue elements in the GSV wall in accordance with the VAMS scale with the analysis of the values of mathematical expectation and standard deviations



A) норма против эктазии; B) норма против варикоза; C) эктазия против варикоза.
 A) Norm vs Ectasia; B) Norm vs Varicose; C) Ectasia vs Varicose

на перестройку венозной стенки. Однако исследования, в которых авторы предприняли бы попытку изучить степень морфологической перестройки структуры опорно-сократительных элементов стенки подкожных вен в зависимости от количества выработанного того или иного эндотелий-зависимого фактора, на сегодняшний момент нет. В немалой степени это связано с отсутствием четкой градации происходящих морфологических изменений в стенке вены. При подробном анализе результатов некоторых исследований создается впечатление, что с патоморфологической точки зрения авторы продолжают отождествлять любые происходящие в стенке вены на протяжении жизни человека и при варикозной трансформации структурные изменения, объединяя по сути разные морфологические формы одним термином – флебосклероз. Вот почему дальнейший поиск морфологических механизмов перестройки вен нижних конечностей при развитии их варикозной трансформации остается важной задачей современной флебологии [17]. В связи с этим особое внимание следует уделить интересным с этой точки зрения работам, опубликованным в последние годы.

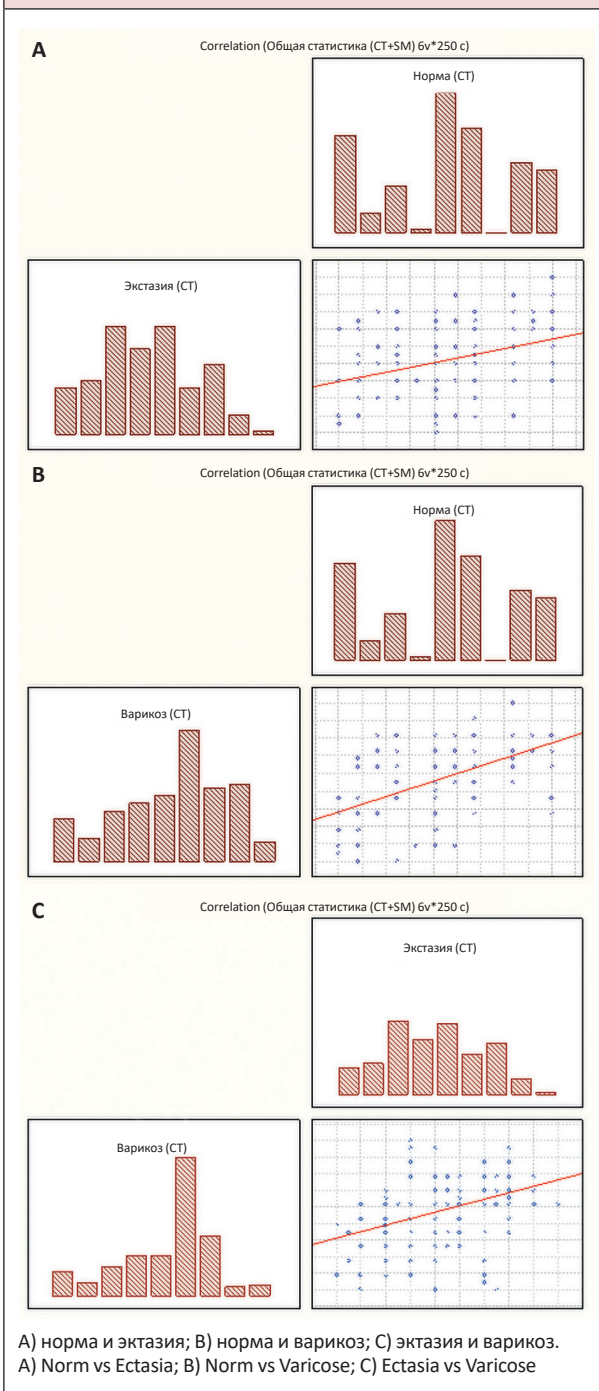
Полученные Х.А. Абдувосидовым и др. данные согласовывались в целом с морфологическими изменениями, ранее описанными другими авторами, но количественные показатели, касающиеся характера и степени изменений структуры стенки вен у лиц разных возрастных групп, были описаны впервые. Главным образом эти исследования касались изменения соотношения толщины внутренней и средней оболочек стенки вен нижних конечностей [13].

Второе исследование этих авторов касалось изучения ультраструктурных изменений стенки БПВ при ВБ вен нижних конечностей в зависимости от возраста и длительности заболевания [14]. Было установлено, что с увеличением возраста пациентов и длительности заболевания изменения в стенке БПВ прогрессируют. Это нашло свое отражение в изменении толщины слоев венозной стенки и их отношении [15]. Таким образом, в результате предпринятых попыток визуально оценить характер происходящих морфологических изменений в стенке вен нижних конечностей как в норме, так и у пациентов с ВБ были установлены общие закономерности структурной перестройки стенки БПВ, однако некоторые частные моменты, связанные, например, с качественной характеристикой происходящих изменений непосредственно соединительнотканых элементов, остались вне поля зрения. Как и многие другие, эти авторы отметили факт имеющейся возрастной дезорганизации тканевой архитектоники гладкомышечной и соединительной тканей, но отсутствие количественного анализа не позволило показать стадийность прогрессирования процесса. В первую очередь это было связано с отсутствием ответа на принципиальный вопрос: «Каким образом провести количественный анализ и статистически достоверно показать качественные структурные изменения, происходящие внутри оболочек стенки вены?»

Первая попытка провести полуколичественную оценку структурных изменений в стенке БПВ была предпринята Е.В. Шайдаковым и др. в 2014 г. [18]. В основе анализа лежала описательная полуколичественная

РИСУНОК 8. Гистограммы корреляции по данным регрессионного анализа между группами сравнения при оценке изменений соединительнотканых элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS

FIGURE 8. The correlation histograms based on regression analysis data between comparison groups when evaluating changes in connective tissue elements in the GSV wall in accordance with the VAMS scale



оценка в баллах условной шкалы наиболее выраженных изменений структурных элементов стенки варикозно трансформированной БПВ. Кроме того, на примере вен различных возрастных групп были показаны изменения на уровне *vasa vasorum* и *nervi venorum*. Однако несмотря на полученные авторами данные, существенным недостатком данных исследований стала ограниченность проведения сравнительного анализа только в двух группах пациентов (до 60 лет и старше), что не позволило установить закономерности структурных морфологических преобразований в стенке БПВ в раннем возрасте и у пациентов средних возрастных групп и показать стадийность развития изменений.

Кроме того, во всех ранее проведенных исследованиях целенаправленному изучению подвергался исключительно проксимальный отдел БПВ на бедре в области сафено-фemorального анастомоза, тогда как именно на уровне голени в бассейне БПВ формируются первые варикозные изменения. Не вызывает сомнения, что влияние гемодинамических факторов в дистальных отделах венозной системы нижних конечностей будет отличаться от гемодинамических условий, в которых происходит формирование варикозной трансформации БПВ на бедре. Закономерно, что и частный характер патоморфологических изменений в стенке БПВ на различных уровнях нижней конечности будет иметь отличимые и, может быть, даже существенные различия.

Учитывая, что формирование одного из главных гемодинамических факторов развития хронической венозной недостаточности, венозной гиперволеми, происходит исключительно на уровне голени: именно в этом сегменте конечности в наших исследованиях БПВ была подвергнута целенаправленному изучению.

Как было отмечено выше, с целью проведения подробного анализа происходящих морфологических изменений соединительнотканых элементов в стенке БПВ нами была специально разработана подробная визуальная аналоговая шкала. Положенный в основу балльный метод оценки качественных изменений позволил не только дать полуколичественную характеристику морфологической перестройки соединительнотканного остова стенки БПВ на голени в различные временные промежутки жизни человека, но и показать развернутую динамику таких изменений от эктазии до варикозной трансформации вены.

ВЫВОДЫ

Проверка гипотез о математическом ожидании при известном стандартном отклонении и заданном уровне значимости $p < 0,05$ с помощью Z-статистики

позволила отклонить выдвигаемые нулевые (H_0^1 и H_0^2), принять в качестве основных альтернативные гипотезы (H^1 и H^2) и сделать следующие выводы.

Во-первых, что возрастные морфологические изменения соединительнотканых элементов, наблюдаемые в стенке БПВ на голени, на протяжении жизни человека не имеют тождественного характера с изменениями, происходящими в ее стенке при развитии ее эктазии и варикозной трансформации.

Во-вторых, изменения морфологической структуры соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени не являются стихийными, а носят стадийный характер: от развития постепенной эктазии до выраженной варикозной трансформации. На каждом этапе развития эктазии и прогрессирования варикозного процесса в стенке БПВ на голени происходят характерные именно для этой стадии морфологические изменения соединительнотканного остова венозной стенки. Эти процессы включают в себя поэтапную соединительнотканную гиперплазию на уровне Т1 и ТМ с постепенной коллагеновой пролиферацией

всех слоев венозной стенки, включая ТА. На заключительном этапе варикозной трансформации наступают необратимые изменения, которые характеризуются постепенным разрушением ранее сформированного вторичного коллагенового каркаса.

На данном этапе проведения исследований перед нами стояла конкретная задача: оценить характер и динамику морфологической перестройки соединительнотканых элементов стенки БПВ на голени при развитии ее варикозной трансформации. В следующей публикации мы постараемся аналогичным образом прояснить перестройку гладкомышечных элементов стенки БПВ. Общим итогом планомерного морфологического исследования станет попытка построения формального генеза структурных изменений венозной стенки БПВ, лежащих в основе ее варикозного перерождения.

Поступила / Received 16.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 07.08.2021

Принята в печать / Accepted 10.08.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевкуненко В.Н. *Атлас периферической нервной и венозной систем*. М.: Медгиз; 1949. 345 с.
2. Макеева Г.Ф. Морфологические изменения стенки вен нижних конечностей при варикозном расширении вен. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1956;32(9):66–71.
3. Яровая И.М. Органные особенности гистологического строения стенки венозных сосудов и возрастные их изменения. В: *Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки*. М.: Медицина; 1971. С. 40.
4. Ванков В.Н. *Строение вен*. М.: Медицина; 1974. 208 с.
5. Думпе Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. *Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей*. М.: Медицина; 1982. 168 с.
6. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. *Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение)*. М.: Лика; 2015. 161 с.
7. Kočová P., Witter K., Tonar Z. Distribution of orientation of smooth muscle bundles does not change along human great and small varicose veins. *Ann Anat*. 2014;196(2–3):67–74. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2013.10.005>.
8. Wali M.A., Eid R.A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res*. 2002;38(3):63–74. <https://doi.org/10.1540/jsmr.38.63>.
9. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Новиков А.Н., Мнихович М.В., Пшенников А.С. *Экспериментальное моделирование и коррекция венозной эндотелиальной дисфункции*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 119 с. Режим доступа: <https://rosmedlib.ru/book/ISBN9785970435328.html>.
10. Khan A.A., Eid R.A., Hamdi A. Structural changes in the tunica intima of varicose veins: a histopathological and ultrastructural study. *Pathology*. 2000;32(4):253–257. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11186421>.
11. Elsharawy M.A., Naim M.M., Abdelmaguid E.M., Al-Mulhim A.A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(2):219–224. <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.136937>.
12. Deipolyi A.R., Salazar Martinez G.M. Phathophysiology of Varicose Veins. In: Faintuch S., Collares F.B. *Varicose Veins. Practical Guides in Interventional Radiology*. Thieme; 2017. <https://doi.org/10.1055/b-0037-145153>.
13. Абдувосидов Х.А., Макеева Е.А., Колесников Л.Л. Морфологические параметры компонентов стенки вен нижних конечностей у людей разных возрастных групп. *Морфология*. 2017;152(6):29–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32264879>.
14. Абдувосидов Х.А., Колесников Л.Л. Особенности структурных изменений стенки большой подкожной вены у лиц разных возрастных групп при варикозной болезни. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27637>.
15. Чекмарева И.А., Абдувосидов Х.А., Паклина О.В., Макеева Е.А., Колесников Л.Л. Ультраструктурные изменения стенки большой подкожной вены при варикозном расширении вен нижних конечностей у пациентов различных возрастных групп. *Морфологические ведомости*. 2018;26(2):26–31. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).02.26-31](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).02.26-31).
16. Цуканов Ю.Т. Регионарная венозная гиперволемиа – ведущий клиничко-патофизиологический феномен при варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001;7(2):53–57. Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2001/2/7.htm>.
17. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. *Патология венозного возврата из нижних конечностей*. Рязань; 2009. 152 с. Режим доступа: <https://rzgmu.ru/images/files/a/4.pdf>.
18. Шайдаков Е.В., Булатов В.Л., Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Сонькин И.Н., Черных К.П. Структурные особенности варикозно расширенной большой подкожной вены у пациентов разных возрастных групп. *Новости хирургии*. 2014;22(5):560–567. <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.560>.

REFERENCES

1. Shevkunenko V.N. *Atlas of the peripheral venous and nervous systems*. Moscow: Medgiz; 1949. 345 p. (In Russ.).
2. Makeeva G.F. Morphological changes of the lower limb vein wall in varicose veins. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1956;32(9):66–71. (In Russ.).
3. Yarovaya I.M. Organ features of the histological structure of the wall of venous vessels and their age-related changes. In: *Essays on hemodynamic reconstruction of the vascular wall*. Moscow: Meditsina; 1971, p. 40. (In Russ.).
4. Vankov V.N. *Veins structure*. Moscow: Meditsina; 1974. 208 p. (In Russ.).
5. Dumpe E.P., Ukhov Yu.I., Shval'b P.G. *Physiology and pathology of venous circulation of the lower extremities*. Moscow: Meditsina; 1982. 168 p. (In Russ.).
6. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Gudymovich V.G. *Endothelial dysfunction and damage (pathophysiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment)*. Moscow: Lika; 2015. 161 p. (In Russ.).
7. Kochová P., Witter K., Tonar Z. Distribution of orientation of smooth muscle bundles does not change along human great and small varicose veins. *Ann Anat*. 2014;196(2–3):67–74. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2013.10.005>.
8. Wali M.A., Eid R.A. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res*. 2002;38(3):63–74. <https://doi.org/10.1540/jsmr.38.63>.
9. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Novikov A.N., Mnikhovich M.V., Pshennikov A.S. *Experimental modeling and correction of venous endothelial dysfunction*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 119 p. (In Russ.).
10. Khan A.A., Eid R.A., Hamdi A. Structural changes in the tunica intima of varicose veins: a histopathological and ultrastructural study. *Pathology*. 2000;32(4):253–257. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11186421>.
11. Elsharawy M.A., Naim M.M., Abdelmaguid E.M., Al-Mulhim A.A. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(2):219–224. <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.136937>.
12. Deipolyi A.R., Salazar Martinez G.M. Pathophysiology of Varicose Veins. In: Faintuch S., Collares F.B. *Varicose Veins. Practical Guides in Interventional Radiology*. Thieme; 2017. <https://doi.org/10.1055/b-0037-145153>.
13. Abduvosidov H.A., Makeeva E.A., Kolesnikov L.L. Morphological parameters of lower limb vein wall components in people of different age groups. *Morfologiya*. 2017;152(6):29–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32264879>.
14. Abduvosidov K.A., Kolesnikov L.L. Opportunities of long saphenous vein structural changes in different age groups in varicose veins. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2018;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27637>.
15. Chekmareva I.A., Abduvosidov H.A., Paklina O.V., Makeeva E.A., Kolesnikov L.L. Ultrastructural changes in the wall of the great saphenous vein at the varicose disease of veins of lower limbs depending on age and illness duration. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter*. 2018;26(2):26–31. (In Russ.) [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).02.26-31](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).02.26-31).
16. Tsukanov Yu.T. Local venous hypervolemia as clinical physiopathological phenomenon of varicose veins. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2001;7(2):53–57. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2001/2/7.htm>.
17. Shval'b P. G., Ukhov Yu.I. *Pathology of venous return from the lower extremities*. Ryazan; 2009. 151 p. (In Russ.). Available at: <https://rzgmu.ru/images/files/a/4.pdf>.
18. Shaidakov E.V., Bulatov V.L., Chumasov E.I., Petrova E.S., Sonkin I.N., Chernih K.P. Structural features of great saphenous varicose vein in patients of different age groups. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(5):560–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.560>.

Информация об авторах:

Санников Александр Борисович, к.м.н., сосудистый хирург, клиника инновационной диагностики «Медика»; 600031, Россия, Владимир, ул. Вокзальная, д. 24; aliplast@mail.ru

Шайдаков Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, президент Санкт-Петербургской ассоциации флебологов (SPSP), ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; evgenyshaydakov@gmail.com

Information about the authors:

Alexander B. Sannikov, Can. Sci. (Med.), Vascular Surgeon, Clinic of Innovative Diagnostics “Medika”; 24, Vokzal'naya St., Vladimir, 600031, Russia; aliplast@mail.ru

Evgeniy V. Shaydakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Saint Petersburg Association of Phlebologists (SPSP), Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; evgenyshaydakov@gmail.com