

Оригинальная статья / Original article

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

А.Б. Санников^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>, aliplast@mail.ruЕ.В. Шайдаков^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>, evgenyshaydakov@gmail.com¹ Клиника инновационной диагностики «Медика»; 600031, Россия, Владимир, ул. Вокзальная, д. 24² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68³ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Введение. Дальнейшее изучение структурной перестройки стенки большой подкожной вены на протяжении жизни человека при развитии хронических заболеваний вен является актуальной задачей флебологии.

Цель исследования. Изучить процесс морфологической перестройки гладкомышечных элементов большой подкожной вены человека на голени в норме, в условиях формирующейся эктазии и развития варикозной трансформации.

Материалы и методы. Изучение морфологической перестройки стенки большой подкожной вены на голени было проведено в 3 группах сравнения методом световой микроскопии. В 1-й группе структура стенки большой подкожной вены была исследована на аутопсийном материале людей, умерших от различных причин в возрасте от 5 до 80 лет. Во 2-й и 3-й группах фрагменты большой подкожной вены на голени были изъяты методом биопсии во время выполнения операций по поводу варикозной болезни. Всем пациентам перед операцией осуществлялось ультразвуковое картирование с целью определения наличия и степени эктазии, варикозной трансформации и ретроградного кровотока. Для проведения гистологического анализа в группах было изъято: в 1-й группе – 140 фрагментов большой подкожной вены, во 2-й группе – 165 фрагментов и в 3-й группе – 250 фрагментов большой подкожной вены на голени.

Результаты. Проведенный общий морфологический анализ гистологических препаратов позволил визуально установить различные варианты изменений гладкомышечных элементов, свойственных внутренней, средней и наружной оболочкам стенки большой подкожной вены. Выделенные варианты перестройки гладкомышечных элементов были объединены в 10 морфологических типов. В дальнейшем гистологическом анализе в группах, в соответствии с разработанной шкалой VAMS, в каждом из случаев морфологическая картина оценивалась в баллах.

Выводы. Возрастные морфологические изменения гладкомышечных элементов в стенке большой подкожной вены на голени на протяжении жизни человека не имеют тождественный характер с изменениями, происходящими в ее стенке при развитии эктазии и варикозной трансформации. На каждом этапе развития эктазии и прогрессирования варикозного процесса в стенке большой подкожной вены на голени происходят характерные именно этой стадии морфологические изменения гладкомышечных элементов венозной стенки.

Ключевые слова: венозная стенка, оболочки стенки вены, гладкомышечные 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 гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены человека на голени при развитии варикозной трансформации. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):160–175. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-160-175>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morphological restructuring of smooth muscles elements of the wall 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>, aliplast@mail.ruEvgeniy V. Shaydakov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-7260-4968>, evgenyshaydakov@gmail.com¹ Innovative Diagnostic Clinic “Medica”; 24, Vokzalnaya St., Vladimir, 160031, Russia² Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia³ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia

Abstract

Introduction. Further study of the structural restructuring of the wall of the great saphenous vein throughout a person's life with the development of chronic venous diseases is an urgent task of phlebology.

The purpose of the study. Research of the morphological restructuring of smooth muscle elements of the human great saphenous vein wall on the calf in norm, ectasia and development of varicose transformation.

Materials and methods. The study of morphological restructuring of the great saphenous vein wall on the calf was carried out in 3 comparison groups by light microscopy. In 1st 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 during the execution of the operations for varicose veins. All patients underwent ultrasound mapping before surgery to determine the presence and degree of ectasia, varicose transformation and retrograde blood flow. For histological analysis in the groups, 140 GSV fragments were removed in 1-group, 165 BPV fragments in 2-group, and 250 GSV fragments in 3-group.

Results. The general morphological analysis of histological preparations made it possible to visually identify various variants of changes in smooth muscle elements inherent in the inner, middle and outer shells of the GSV wall. The selected variants of reconstruction of the smooth muscle elements were combined into 10 morphological types.

Conclusion. Age-related morphological changes in the smooth muscle 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: venous wall, smooth muscles, genesis of morphological reconstruction of the vein wall, smooth muscles elements of the GSV wall, venous ectasia, chronic venous diseases, varicose veins

For citation: Sannikov A.B., Shaydakov E.V. Morphological restructuring of smooth muscles elements of the wall great saphenous vein of a person on the lower leg during the development of varicose transformation. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):160–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2-160-175>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изучение структурной перестройки стенки большой подкожной вены (БПВ) на протяжении жизни человека при развитии хронических заболеваний вен является актуальной задачей флебологии [1–4]. Наряду с общей соединительнотканной пролиферацией, присутствующей при варикозной болезни, наступающие изменения в общей структуре венозной стенки касаются и гладкомышечных ее компонентов [5–8]. Актуальность изучения морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки БПВ продиктована активным участием циркулярных и продольных гладкомышечных волокон в сохранении тонуса венозной стенки и обеспечении эффективного поперечного ее сечения, которые с биологической точки зрения являются основополагающими моментами в обеспечении адекватного оттока крови из нижних конечностей [9, 10].

В немалой степени функциональная активность гладкомышечных элементов венозной стенки в норме и в патогемодинамических условиях зависит от состояния эндотелия [11–13]. В проведенных ранее исследованиях была показана тесная связь между эндогенными эндотелиальными факторами и состоянием гладкомышечных клеток внутренней и средней оболочек [14–16], исходя из чего был сделан вывод, что морфологическая картина структурной перестройки гладкомышечных элементов стенки вен может быть зеркальным отражением эндотелиальной дисфункции [4, 17–20].

В последние годы в отечественных источниках появилось несколько научных публикаций, посвященных

изучению ультраструктурных изменений, происходящих в стенке венозных сосудов в норме и при патологии. В первую очередь это касается исследований, проведенных Х.А. Абдувосидовым и соавт. [21–23]. Е.В. Шайдаковым и соавт. в 2014 г. была предпринята первая попытка полуколичественной оценки общих морфологических изменений, происходящих в стенке БПВ у пациентов с варикозной болезнью [24].

Учитывая, что изучению в этих работах были подвергнуты проксимальные сегменты БПВ в области сафено-фemorального соустья, **целью** проведения наших исследований стало подробное изучение морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки БПВ человека на голени. В нашей предыдущей публикации подробным образом были показаны изменения в соединительнотканном остове венозной стенки, наступающие при развитии ее варикозной трансформации, исходя из чего представленная сегодня к обсуждению работа стала логическим продолжением ранее проведенных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью исследования в качестве объекта для изучения была взята большая подкожная вена 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 хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВ) (1-я группа). 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 варикозной болезнью. В соответствии с международной классификацией CEAP все пациенты относились к C2–C3-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 человек соответственно. Под эктазией магистрального ствола БПВ понималось расширение просвета сосуда более 6 мм при наличии ретроградного кровотока в нем (2-я группа). Предоперационное ультразвуковое дуплексное сканирование выполнялось в вертикальном положении пациента. 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. 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 на протяжении 1 см БПВ 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. Для проведения анализа было изъято 165 фрагментов БПВ во 2-й группе и 250 фрагментов БПВ в 3-й группе.

Весь гистологический материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы. 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 4x/0.10, PL 10x/0.25 и PL 40x/0.65. Фотопротоколирование осуществлялось с помощью видеокамеры TOUPCAM UCMOS 14000 KPA с возможностью видео – и цифровой обработки фото в программе TapView. В общей сложности гистологическому исследованию было подвергнуто более 2 000 срезов препаратов БПВ.

Систематизация данных проводилась посредством проведения качественного анализа изменений. Для получения данных с целью проведения полуколичественного анализа характера структурных изменений гладкомышечных элементов стенки БПВ нами была разработана визуальная аналоговая шкала морфологических изменений – Visual Analog Morphology Scale (VAMS), в которой определенному характеру морфологических изменений соответствовало количество баллов (от 1 до 10). Итоговое определение количества баллов в группах сравнения лежало в основе проведения статистического анализа.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного комплекса IBM SPSS STATISTICA (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, стандартная ошибка математического ожидания, среднее квадратичное отклонение, медиана и мода с интерквартильным размахом 25–75 перцентилей. Анализ статистической значимости полученных математических характеристик в группах сравнения основывался на данных 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 2 нулевые и 2 альтернативные гипотезы. Одна из нулевых гипотез H_0^1 представляла утверждение, что возрастные морфологические изменения гладкомышечных элементов, наблюдаемые в стенке БПВ, аналогичны изменениям, свойственным эктазированной и варикозно измененной вене, исходя из чего альтернативная гипотеза H^1 представляла из себя утверждение, что возрастные морфологические изменения гладкомышечных 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 гладкомышечных элементов в ее стенке и процесс носит стихийный характер, исходя из чего 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. Кроме того, проверка гипотез на адекватность осуществлялась по подсчитываемым программой критериям значимости p , изменение уровня которого ниже 0,05 позволяло отклонить нулевую и в качестве основной выбрать альтернативную гипотезу. 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

В общей сложности методом световой микроскопии было изучено более 2 000 срезов, из которых для дальнейшего анализа были отобраны 555 предметных стекол. Проведенный морфологический

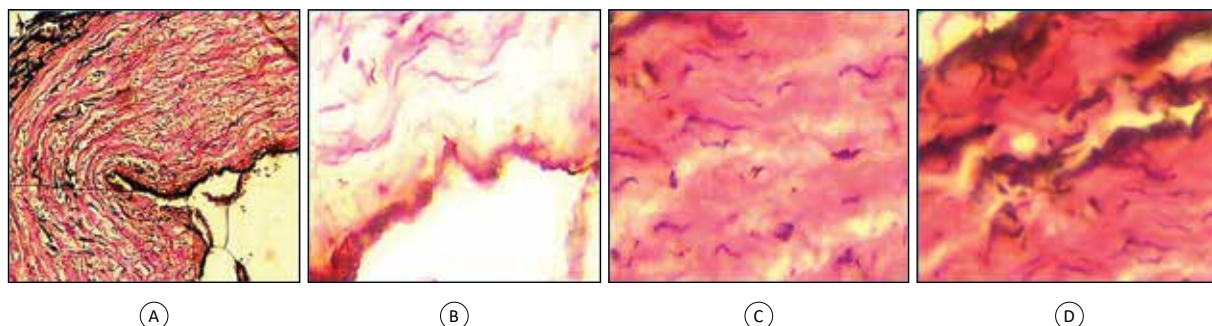
анализ гистологических препаратов позволил выделить несколько типов изменений гладкомышечных элементов, свойственных внутренней, средней и наружной оболочкам стенки БПВ.

1-й тип. Дифференцирование оболочек стенки БПВ выражено слабо. Внутренняя оболочка (Ti) представлена эндотелиальными клетками без оформленного субэндотелиального слоя. Вся стенка БПВ представлена единым монослоем нежных гладкомышечных волокон (рис. 1А). В средней оболочке (ТМ) присутствует внутренний продольный мышечный слой, который относится к периинтимальному (рис. 1В). Малая интенсивность присутствия мышечных волокон в нем свидетельствует, что ТМ находится в стадии формирования. Также в стадии формирования находятся и циркулярные мышечные волокна, которые имеют нежную тонковолокнистую структуру (рис. 1С). Интенсивность присутствия циркулярных гладкомышечных волокон возрастает от Ti к ТМ. По направлению от ТМ к наружной оболочке (ТА) интенсивность присутствия циркулярных мышечных волокон вновь уменьшается (рис. 1Д). Количество продольных гладкомышечных волокон в венозной стенке незначительно. На границе ТА единичные продольные мышечные волокна без признаков гипертрофии.

2-й тип. Характерной особенностью данного типа морфологического строения является наличие обильного присутствия гладкомышечных структур во всех трех оболочках на фоне отчетливого подразделения стенки на Ti, ТМ и ТА (рис. 2А). В хорошо выраженном субэндотелиальном слое присутствуют продольные гладкомышечные

РИСУНОК 1. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 1-м типе (возраст 5–10 лет). Окр. гематоксилин-эозином (А – PL 10x/0.25, В–Д – PL 40x/0.65)

FIGURE 1. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf, Type 1 (age 5–10 years). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10x/0.25, B–D – PL 40x/0.65)



А) Отсутствие визуализации слоев венозной стенки

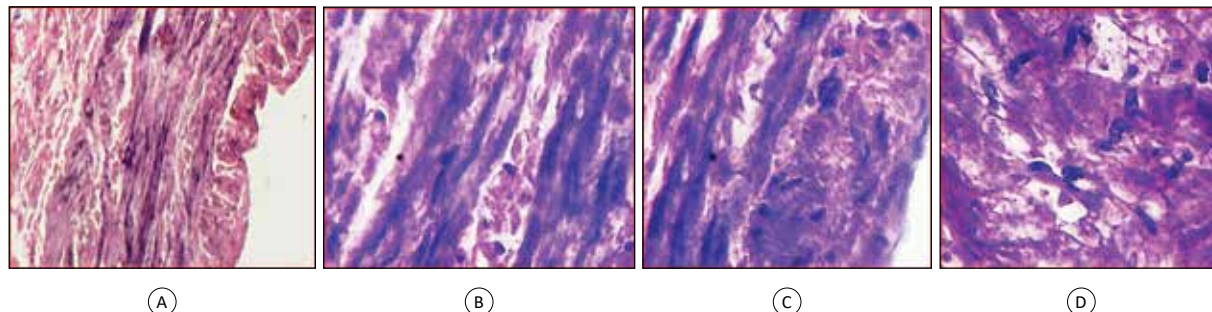
В) Единичные продольные гладкомышечные волокна (SML) субэндотелиального слоя Ti и циркулярные гладкомышечные волокна (SMC) ТМ без признаков гипертрофии

С) Циркулярные гладкомышечные волокна и единичные продольные гладкомышечные волокна ТМ

Д) Циркулярные гладкомышечные волокна ТМ и ТА

РИСУНОК 2. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 2-м типе (возраст 20–30 лет). Окр. гематоксилин-эозином (A – PL 10x/0.25, B–D – PL 40x/0.65)

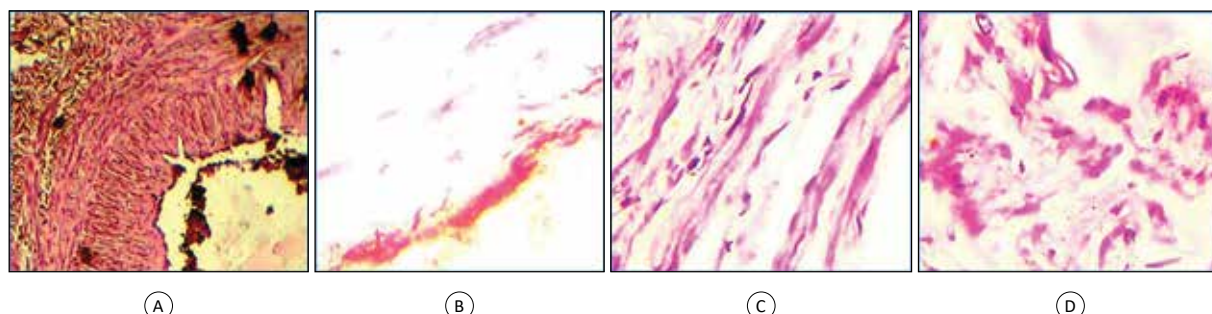
FIGURE 2. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 2 (age 20–30 years). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10x/0.25, B–D –PL 40x/0.65)



- A) Отчетливая визуализация слоев венозной стенки с преимущественным развитием ТМ
- B) Хорошо развитые продольные гладкомышечные волокна субэндотелиального слоя Тi и циркулярные гладкомышечные волокна ТМ с умеренными признаками гипертрофии
- C) Хорошо обозначенные слои циркулярных и продольных гладкомышечных волокон в ТМ
- D) Выраженные продольные гладкомышечные волокна ТА с умеренными признаками гипертрофии

РИСУНОК 3. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 3-м типе (возраст 60–70 лет). Окр. гематоксилин-эозином (A – PL 10x/0.25, B–D – PL 40x/0.65)

FIGURE 3. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 3 (age 60–70 years). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10x/0.25, B–D –PL 40x/0.65)



- A) Трабекулярное утолщение Тi за счет общих гиперпластических процессов
- B) Атрофия продольных гладкомышечных волокон субэндотелиального слоя Тi
- C) Атрофия слоев циркулярных и продольных гладкомышечных волокон в ТМ
- D) Атрофия продольных гладкомышечных волокон ТА

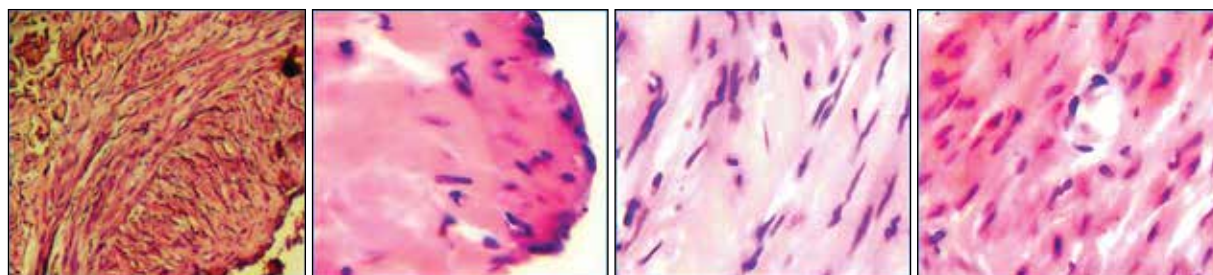
волокна (рис. 2B). В ТМ циркулярные мышечные волокна также присутствуют в большом количестве (рис. 2C). Характерной особенностью данного типа структурной перестройки гладкомышечных элементов стенки вены является развитие наружного периадвентициального слоя продольных мышечных волокон ТА (рис. 2D).

3-й тип. Характерной особенностью данного типа морфологической перестройки венозной стенки является наличие выраженного утолщения Тi за счет концентрических гиперпластических процессов (рис. 3A).

На уровне субэндотелиального слоя Тi отмечается единичное присутствие атрофических гладкомышечных волокон (рис. 3B). При сохранении чередования слоев поперечных и продольных гладкомышечных волокон в ТМ обращает на себя внимание гораздо менее интенсивное их присутствие с признаками атрофии. В ТМ единичные продольные гладкомышечные волокна находятся в тесном контакте с гипертрофированными коллагеновыми волокнами, сохраняющими свою структурную организованность (рис. 3C). При рассмотрении гистологического

РИСУНОК 4. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов внутренней оболочки (Ti) стенки БПВ на голени при 4-м типе (начальная эктазия вены). Окр. гематоксилин-эозином (A, C – PL 10x/0.25; B, D – PL 40x/0.65)

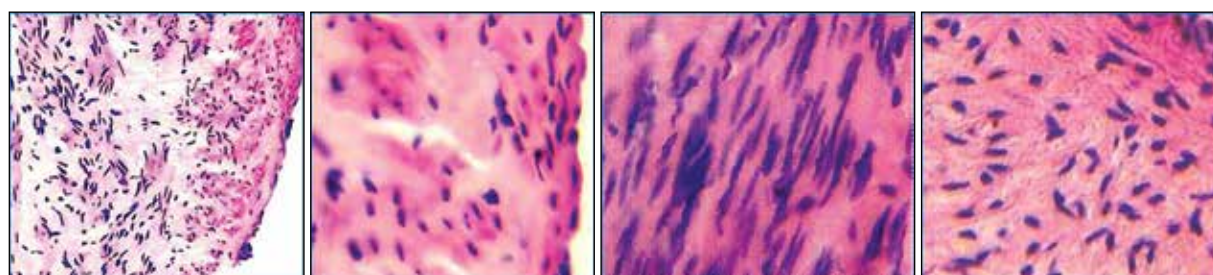
FIGURE 4. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the inner shell (Ti) of the GSV wall on the calf. Type 4 (initial ectasia of the vein). Col. hematoxylin-eosin (A, C – PL 10x/0.25; B, D – PL 40x/0.65)



A–B) Локальная гиперплазия Ti (A). Продольные гладкомышечные волокна субэндотелиального слоя Ti (B)
C) Нормально ориентированные циркулярные и продольные гладкомышечные волокна TM при начинающейся эктазии
D) Продольные гладкомышечные волокна TA при начинающейся эктазии

РИСУНОК 5. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 5-м типе (прогрессирующая умеренная локальная эктазия). Окр. гематоксилин-эозином (A – PL 10x/0.25, B–D – PL 40x/0.65)

FIGURE 5. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 5 (progressive moderate local ectasia). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10x/0.25, B–D – PL 40x/0.65)



A–B) Протяженная гиперплазия Ti (A). Гиперпластический процесс продольных гладкомышечных волокон субэндотелиального слоя Ti (B)
C) Гиперплазия и гипертрофия циркулярных гладкомышечных волокон TM при умеренной эктазии
D) Гиперплазия и отдельная гипертрофия продольных гладкомышечных волокон TA при умеренной эктазии

строения TA обращает на себя внимание наличие сохранившихся в большом количестве по сравнению с TM продольных гладкомышечных волокон в периадвентициальном слое и в самой адвентиции в окружении хорошо выраженного коллагенового каркаса (рис. 3D).

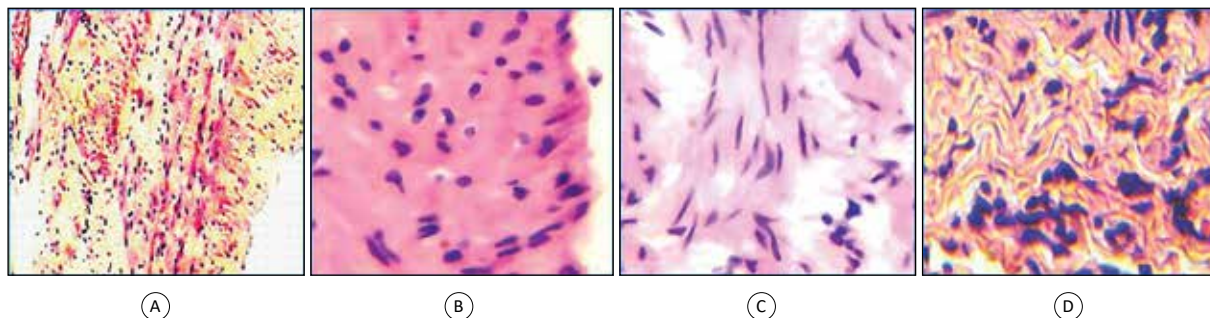
4-й тип. Морфологическая перестройка гладкомышечных волокон при 4-м типе в первую очередь касается изменений продольных гладкомышечных волокон на уровне субэндотелиального слоя Ti, где отмечается умеренная гиперплазия этих волокон при выраженной общей пролиферативной активности Ti (рис. 4A–B). В TM циркулярные и продольные гладкомышечные

волокна при общей активности гиперпластических процессов в данной оболочке сохраняют свою направленность и последовательность расположения (рис. 4C). В TA структурных изменений гладкомышечных волокон не наблюдается. Во всех случаях гладкомышечные волокна имеют продольное направление и локализуются в области внутреннего периадвентициального слоя, т. е. на границе с TM (рис. 4D).

5-й тип. Морфологическая перестройка Ti характеризуется начинающейся гипертрофией продольных гладкомышечных волокон Ti на фоне еще более выраженной концентрической гиперплазии

РИСУНОК 6. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 6-м типе (прогрессирующая диффузная эктазия). Окр. гематоксилин-эозином (А – PL 10х/0.25, В-Д – PL 40х/0.65)

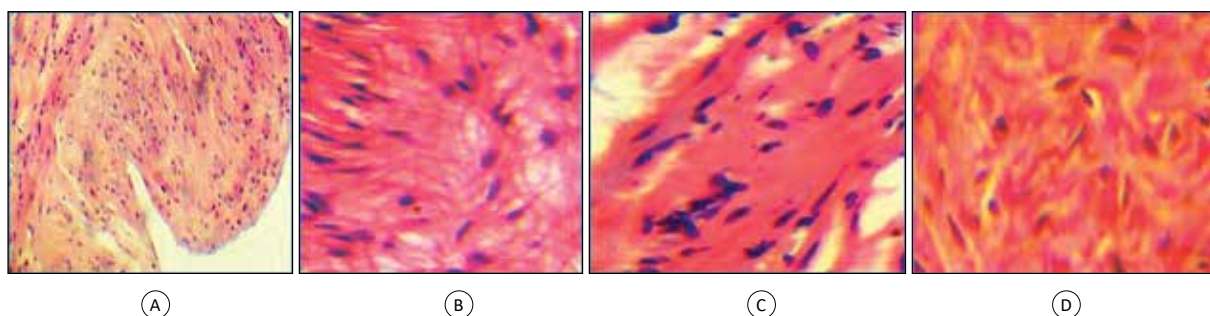
FIGURE 6. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 6 (progressive diffuse ectasia). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10х/0.25, B-D – PL 40х/0.65)



А-В) Гиперпластические валики Тi (А). Гипертрофия продольных гладкомышечных волокон субэндотелиального слоя Тi (В)
 С) Изменение ориентации циркулярных гладкомышечных волокон на косопродольное направление в ТМ
 Д) Выраженная гипертрофия продольных гладкомышечных волокон ТА при выраженной эктазии

РИСУНОК 7. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 7-м типе (переходная стадия от эктазии к начинающейся варикозной трансформации). Окр. гематоксилин-эозином (А – PL 10х/0.25, В-Д – PL 40х/0.65)

FIGURE 7. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 7 (transitional stage from ectasia to incipient varicose transformation). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10х/0.25, B-D – PL 40х/0.65)



А) Локальное эксцентрическое разрастание интимы Тi в сторону средней оболочки (ТМ)
 В) Постепенное смещение циркулярных гладкомышечных волокон средней оболочки (ТМ) в сторону адвентиции (ТА)
 С) Постепенное ремоделирование средней оболочки (ТМ) БПВ с нарушением очерченности слоев циркулярных и продольных гладкомышечных слоев
 Д) Умеренная гипертрофия продольных гладкомышечных волокон адвентиции (ТА)

в ней (рис. 5А-В). В ТМ отмечается активная гиперплазия и гипертрофия циркулярных гладкомышечных волокон (рис. 5С). В ТА также отмечается гиперплазия продольных гладкомышечных элементов в периадвентициальном слое (рис. 6Д).

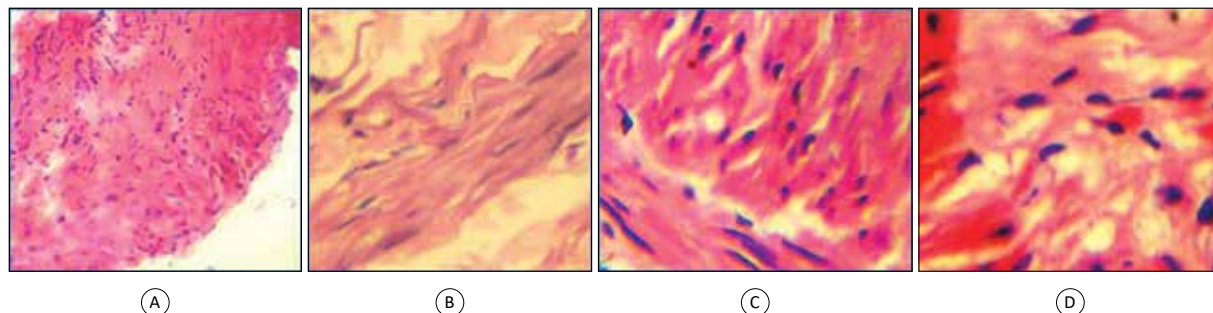
6-й тип. При 6-м типе морфологической перестройки в Тi отмечается отчетливая гипертрофия гладкомышечных волокон (рис. 6А-В). Морфологическая перестройка ТМ характеризуется снижением гипертрофической активности циркулярных гладкомышечных волокон средней оболочки и начинающимся процессом переориентации

циркулярных мышечных волокон на косопродольную их направленность (рис. 6С). В ТА морфологическая перестройка гладкомышечных элементов характеризуется выраженным гипертрофическим процессом продольных гладкомышечных волокон (рис. 6Д).

7-й тип. Данный тип морфологической перестройки характеризуется локальным эксцентрическим разрастанием Тi в сторону ТМ, что приводит в этих участках к стиранию ранее существующей границы между этими оболочками (рис. 7А). В результате этих гиперпластических процессов отмечается постепенное смещение (отодвигание)

РИСУНОК 8. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 8-м типе (умеренная варикозная трансформация). Окр. гематоксилин-эозином (А – PL 10х/0.25, В-Д – PL 40х/0.65)

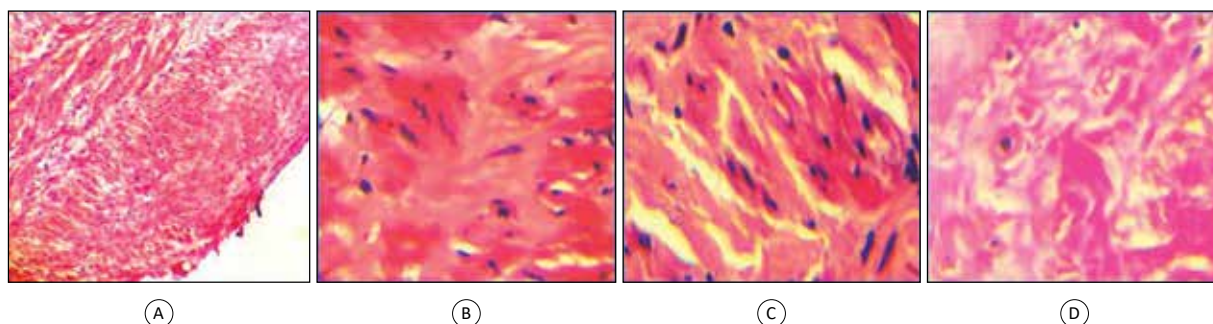
FIGURE 8. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 8 (moderate varicose transformation). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10х/0.25, B-D – PL 40х/0.65)



- А) Прогрессирующее эксцентрическое разрастание интимы в сторону средней оболочки, стирание границы между Ті и ТМ
 В) Начинаяющаяся локальная атрофия циркулярных гладкомышечных волокон средней оболочки (ТМ)
 С) Единичные продольные гладкомышечные волокна в средней оболочке (ТМ)
 Д) Продольные гладкомышечные волокна с признаками гипертрофии периадвентициального слоя ТА

РИСУНОК 9. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 9-м типе (прогрессирующая варикозная трансформация). Окр. гематоксилин-эозином (А – PL 10х/0.25, В-Д – PL 40х/0.65)

FIGURE 9. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 9 (progressive varicose transformation). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10х/0.25, B-D – PL 40х/0.65)



- А) Диффузное, вплоть до адвентиции, эксцентрическое разрастание интимы (Ті) с полным захватом средней оболочки (ТМ) стенки БПВ
 В) Единичные атрофичные продольные гладкомышечные волокна средней оболочки (ТМ)
 С) Единичные атрофичные циркулярные гладкомышечные волокна, присутствующие на периферии средней оболочки (ТМ)
 Д) Единичные гипертрофированные продольные гладкомышечные волокна в адвентиции (ТА)

циркулярных гладкомышечных волокон ТМ в направлении адвентиции (рис. 7В). При этом часть циркулярных гладкомышечных волокон средней оболочки приобретает продольное направление. В результате средняя оболочка изменяет свою гладкомышечную структурность, которая ранее характеризовалась отчетливым чередованием продольных и циркулярных гладкомышечных волокон (рис. 7С). В ТА продольные гладкомышечные волокна с признаками умеренной гипертрофии (рис. 7Д).

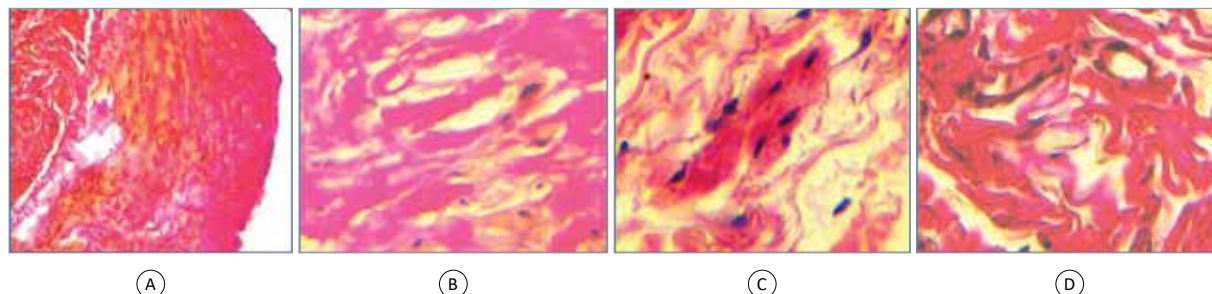
8-й тип. При 8-м типе отмечается еще большая эксцентрическая гиперплазия Ті, которая приобретает диффузный характер, что приводит на всем протяжении

к полному стиранию ранее существующей границы между этими оболочками (рис. 8А). Отодвинутые эксцентрически развивающимися в стенке вены гиперпластическими процессами на периферию, циркулярные гладкомышечные волокна представлены тонкими и метакроматическими нитями, т. е. имеют атрофичный вид (рис. 8В). Продольные гладкомышечные волокна ТМ представлены в единичном виде (рис. 8С). В ТА продольные гладкомышечные волокна сохраняют свою структурность (рис. 8Д).

9-й тип. Эксцентрическая гиперплазия с полным стиранием границ между оболочками достигает ТА (рис. 9А). В Ті наблюдаются единичные атрофичные

РИСУНОК 10. Особенности морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки большой подкожной вены на голени при 10-м типе (выраженная диффузная варикозная трансформация). Окр. гематоксилин-эозином (А – PL 10х/0.25, В-Д – PL 40х/0.65)

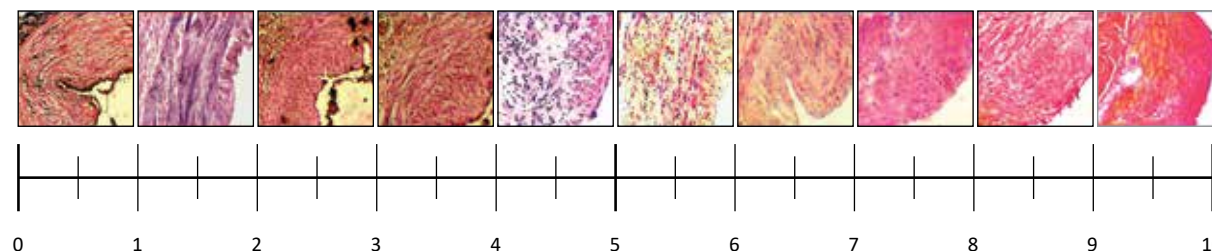
FIGURE 10. The features of morphological rearrangement of smooth muscle elements of the GSV wall on the calf. Type 10 (pronounced diffuse varicose transformation). Col. hematoxylin-eosin (A – PL 10х/0.25, B-D – PL 40х/0.65)



- А) Эксцентрическая соединительнотканная диффузная инвазия всех слоев стенки БПВ
В) Единичные атрофические продольные гладкомышечные волокна субэндотелиального слоя интимы (Ti)
С) Единичные атрофические продольные гладкомышечные волокна средней оболочки (ТМ)
D) Единичные атрофические продольные гладкомышечные волокна адвентиции (ТА) с разрушением вторичного коллагенового каркаса стенки БПВ

РИСУНОК 11. Визуальная аналоговая шкала морфологических изменений гладкомышечных элементов стенки БПВ

FIGURE 11. Visual analog scale of morphological changes in the Smooth Muscle elements of the GSV wall (Visual Analog Morphology Scale – VAMS)



продольные гладкомышечные волокна (рис. 9В). Процесс общей атрофии касается также и продольно расположенных гладкомышечных волокон ТМ. Ранее присутствующие на периферии средней оболочки единичные циркулярные атрофические гладкомышечные волокна отсутствуют (рис. 9С). В ТА можно наблюдать единичные гипертрофированные продольные гладкомышечные волокна в периадвентициальном слое, окруженные гипертрофированными коллагеновыми волокнами (рис. 9D).

10-й тип. При данном типе морфологической перестройки на фоне общих гиперпластических процессов (рис. 10А) наблюдается полная атрофия всех продольных гладкомышечных волокон (рис. 10В) и частичная дефрагментации вторичного коллагенового каркаса (рис. 10С-10D).

С целью определения статистических критериев значимости установленных морфологических изменений

в стенке БПВ в 3 группах сравнения (норма, эктазия и варикоз), мы продолжили анализ результатов исследований с помощью количественного метода, для чего на основании полученных гистологических данных нами была разработана визуальная аналоговая шкала морфологических изменений гладкомышечных элементов стенки БПВ – VAMS (Visual Analog Morphology Scale). В основе данной шкалы лежал принцип соответствия имеющегося типа морфологической перестройки соединительнотканых элементов стенки БПВ определенному количеству баллов (рис. 11).

В зависимости от установленной степени выраженности морфологической перестройки гладкомышечных элементов в стенке БПВ каждому гистологическому препарату присваивалось соответствующее количество баллов (от 1 до 10). В пограничных ситуациях итоговая оценка увеличивалась или уменьшалась на 0,25 или 0,5 балла.

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

TABLE. Numerical characteristics of descriptive statistics for the comparator groups by morphological alterations in the smooth muscle elements of the great saphenous vein wall on the lower leg according to the VAMS

Числовая характеристика	Переменная величина (Smooth Muscle – SM)		
	Норма (SM)	Эктазия (SM)	Варикоз (SM)
Объем выборки	140	165	250
Математическое ожидание	2,037	5,095	8,501
Среднее квадратичное отклонение	0,840	1,079	1,203
Стандартная ошибка математического ожидания	0,071	0,084	0,076
Коэффициент вариации	41%	21%	14%
Медиана	2,000	5,000	8,500
Нижний квартиль	1,500	4,500	7,500
Верхний квартиль	3,000	6,000	10,000
Размах квартиля	1,500	1,500	2,500
Процентиль 10,000	0,500	3,500	7,000
Процентиль 90,000	3,000	6,500	10,000

Примечание. Р (доверительная вероятность) = 0,95; уровень значимости $p < 0,05$.

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

Вариационные ряды, полученные в результате анализа данных морфологических изменений гладкомышечных элементов в стенке БПВ на голени, в соответствии с разработанной шкалой VAMS в баллах с указанием процентов в группах сравнения представлены на гистограммах (рис. 12). В 1-й группе процентный состав установленных типов морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки БПВ на голени был следующим: 1-й тип – 17%, 2-й тип – 42%, 3-й тип – 37%, 4-й тип – 4%. Во 2-й группе: 3-й тип – 4%, 4-й тип – 20%, 5-й тип – 31%, 6-й тип – 29%, 7-й тип – 14%, 8-й тип – 1%. В 3-й группе: 6-й тип – 2%, 7-й тип – 18%, 8-й тип – 26%, 9-й тип – 21% и 10-й тип – 33%.

На основании этих данных для всех сравниваемых групп были выстроены стандартные гистограммы,

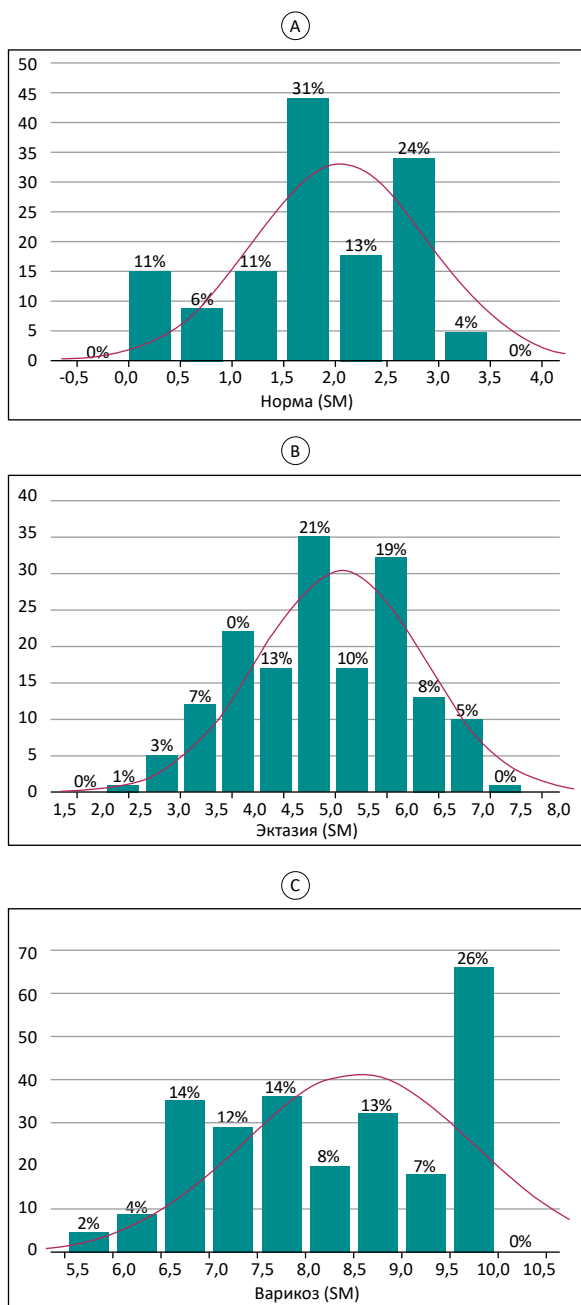
которые наглядно продемонстрировали размах математического ожидания со средним квадратичным отклонением и данные медианы с интерквартильным размахом 25 и 75 процентилей с показом максимальных и минимальных значений во всех группах (рис. 13, 14).

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 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

РИСУНОК 12. Гистограммы вариационных рядов морфологических изменений гладкомышечных элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS

FIGURE 12. Histograms of variation series of morphological alterations in the smooth muscle elements of the great saphenous vein wall on the lower leg according to the VAMS

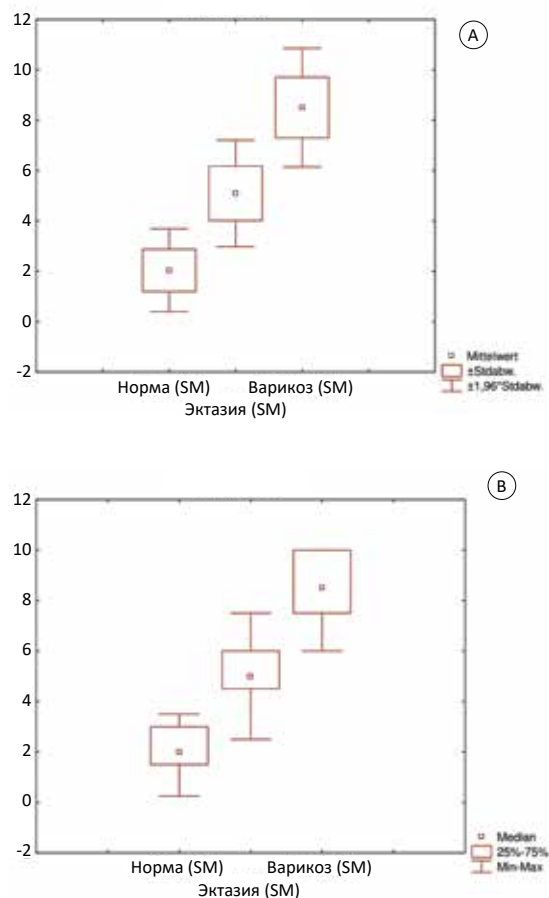


А) 1-я группа (норма);
Б) 2-я группа (эктазия);
В) 3-я группа (варикоз).

По оси Х – количество баллов, по оси Y – количество наблюдений.

РИСУНОК 13. Гистограммы размаха данных в группах сравнения при оценке изменений гладкомышечных элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS

FIGURE 13. Histograms of data span in the comparator groups in assessing changes in the smooth muscle elements of the great saphenous vein wall according to the VAMS



А) Математическое ожидание и среднеквадратичные отклонения;
Б) Медиана с интерквартильным размахом 25–75 процентилей.

регрессии с использованием критерия Фишера путем вычисления коэффициента регрессии (Beta). При проведении межгруппового сравнительного анализа во всех случаях были получены значимые коэффициенты регрессии при $p = 0,00000$ (для норма/эктазия), $p = 0,002597$ (для норма/варикоз), $p = 0,000011$ (для эктазия/варикоз).

Проведенный межгрупповой статистический анализ показал наличие сильной корреляционной связи при сравнении полученных величин VAMS в группах (рис. 15).

РИСУНОК 14. Гистограммы размаха данных в группах сравнения при оценке изменений гладкомышечных элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS с анализом величин математического ожидания и среднеквадратичных отклонений

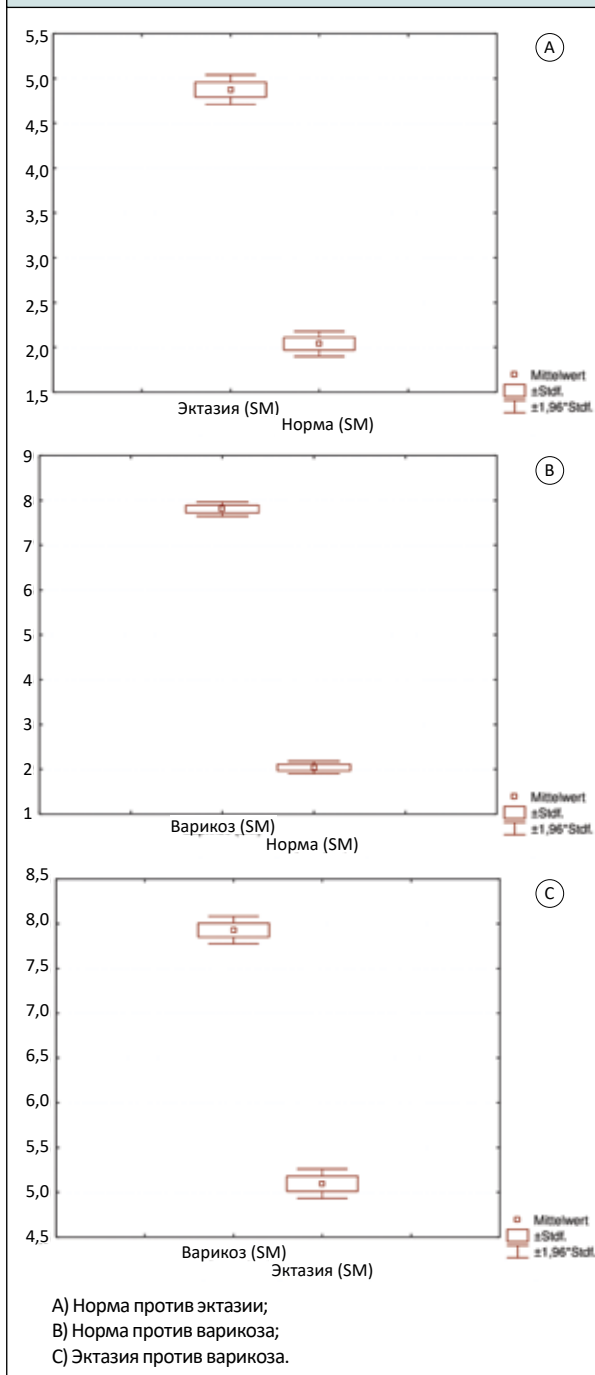
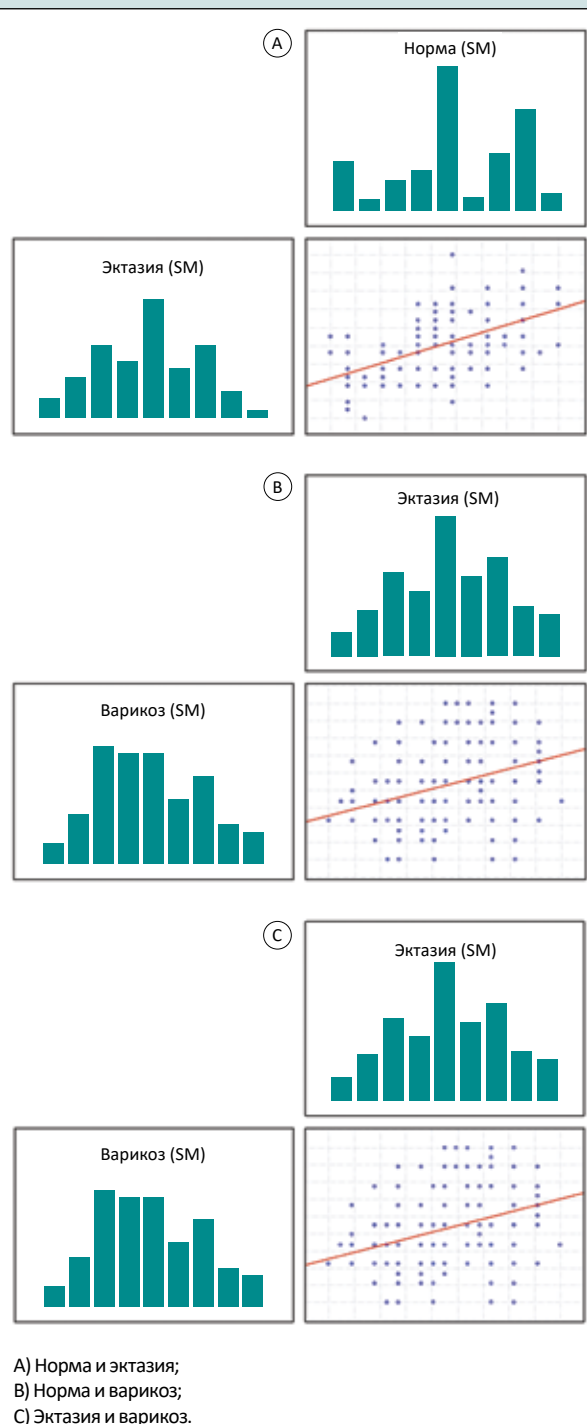


РИСУНОК 15. Гистограммы корреляции по данным регрессионного анализа между группами сравнения при оценке изменений гладкомышечных элементов в стенке большой подкожной вены в соответствии со шкалой VAMS



ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные ранее исследования показали общие структурные закономерности присутствия гладкомышечных элементов в стенке вен [5, 25]. Было отмечено, что в интимальной оболочке циркулярный мышечный слой во всех венах в сравнении со стенкой артерий развит слабее, а продольные мышечные волокна встречаются намного чаще [26]. В средней оболочке интенсивность присутствия циркулярных и продольных гладкомышечных волокон находится в прямой зависимости от гемодинамических условий функционирования вен и степени их участия в сокращении и регулировке тонуса венозной стенки¹. Установленные структурные различия касались преимущественного расположения продольных и циркулярных гладкомышечных волокон в оболочках венозной стенки [27]. Несмотря на высказанное некоторыми авторами мнение, что деление мышечных волокон по их ориентации на циркулярные и продольные условно и весьма приблизительно, большинством гистологов было установлено наличие нескольких мышечных слоев в стенке вен, отличающихся друг от друга направлением волокон. Наряду с основным циркулярным слоем средней оболочки, были описаны внутренний продольный (периинтимальный) и наружный (периадвентициальный) мышечные слои [6]. При этом было отмечено, что по мере увеличения калибра вен количество мышечных пучков в средней оболочке уменьшается, но зато их число возрастает в наружной оболочке. Некоторые авторы высказали предположение, что наличие во внутреннем и наружном слоях мышечных элементов может являться непостоянным структурным признаком, который имеет большее отношение к процессам реактивной перестройки вен [10]. Так, было доказано, что внутренний продольный гладкомышечный слой, наряду с циркулярно расположенными волокнами средней оболочки, принимает активное участие в сокращении, тогда как наружный продольный мышечный слой, расположенный на границе с адвентицией и в ней самой, противостоит внешнему давлению.

Определение степени морфологических изменений, наступающих в гладкомышечных элементах стенки подкожных вен при развитии варикозной болезни, основывалось на постепенно меняющейся картине структурной перестройки, свойственной картине мио-склероза на фоне общих фибросклеротических процессов, имеющих место на протяжении жизни человека [6, 27, 28]. Однако в результате проведенных

исследований некоторыми гистологами было высказано мнение об отсутствии взаимосвязи ускоренного старения стенки подкожных вен и развития варикозной их трансформации² [28]. Констатировался лишь факт зависимости степени выраженности морфологических изменений в стенке БПВ от длительности заболевания, которая, как известно, коррелирует с возрастом [29, 30].

В последние годы дискуссия об активном участии гладкомышечных элементов венозной стенки в обеспечении венозного оттока из нижних конечностей вновь возобновилась. В первую очередь это связано с изучением роли эндотелиальной дисфункции в развитии хронических заболеваний вен [11, 31].

Большинство исследований в отношении развития эндотелиальной дисфункции на сегодня посвящено изучению взаимного влияния ультраструктурных изменений, наступающих в эндотелиальных клетках, на количественную и качественную характеристику выделяющихся в кровь эндогенных эндотелиальных факторов, влияющих на проницаемость сосудистой стенки и развитие воспалительных реакций или активизацию факторов тромбообразования [12, 32]. В связи с чем необходимо отметить, что если роль эндогенных эндотелиальных факторов в развитии тромбоза вен на сегодня установлена почти полностью, то в отношении непосредственного развития варикозной болезни дискуссия пока далека от своего завершения [17, 33–37].

В рамках продолжающегося обсуждения патоморфологических факторов развития хронических заболеваний вен в последнее время в отечественных источниках появилось несколько научных исследований, которые заслуживают особого внимания. Эти исследования касались изменения соотношения толщины внутренней и средней оболочек стенки вен нижних конечностей и изучения ультраструктурных изменений стенки большой подкожной вены при варикозной болезни вен нижних конечностей в зависимости от возраста и длительности заболевания [21, 22, 31]. В результате проведенных авторами исследований были установлены общие закономерности структурной перестройки стенки БПВ, однако некоторые частные вопросы, связанные с качественной характеристикой происходящих изменений со стороны гладкомышечных элементов венозной стенки, остались вне поля зрения.

Первая попытка провести полуколичественную оценку структурных изменений в стенке БПВ при варикозной

¹Злотова Л.Г. Гистомеханическая характеристика стенки большой подкожной вены в возрастном аспекте и при варикозной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1973.

²Злотова Л.Г. Гистомеханическая характеристика стенки большой подкожной вены в возрастном аспекте и при варикозной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1973.

болезни была предпринята Е.В. Шайдаковым и соавт. в 2014 г. [24]. В основе анализа лежала описательная количественная оценка в баллах условной шкалы наиболее выраженных изменений структурных элементов стенки варикозно трансформированной БПВ. Данные исследования позволили не только описать характер происходящих качественных изменений структуры стенки БПВ при варикозной болезни, но и дать полуколичественную им характеристику. Однако, несмотря на полученные данные, одним из недостатков данного исследования явилась ограниченность проведения анализа только у пациентов старшей возрастной группы, что не позволило установить полной закономерности структурных изменений со стороны гладкомышечных элементов стенки БПВ и показать стадийность развития варикозной трансформации.

Кроме того, во всех ранее проведенных исследованиях целенаправленному изучению подвергался исключительно проксимальный фрагмент БПВ на бедре, тогда как именно подкожные вены на голени первыми вовлекаются в патологический процесс, а формирующаяся на этом уровне конечности патологическая сегментарная венозная гиперволемиа может стать одним из ведущих факторов развития хронической венозной недостаточности у пациентов с варикозной болезнью [38]. С патоморфологической точки зрения в основе данного гемодинамического феномена могут лежать в т. ч. и структурные изменения гладкомышечных элементов стенки вен [29, 30, 35, 36, 39]. Доказательность данных предположений стала основной целью представленного сегодня к обсуждению исследования.

С целью проведения подробного анализа происходящих морфологических изменений гладкомышечных элементов в стенке БПВ на голени при развитии варикозной трансформации нами была специально разработана подробная визуальная аналоговая шкала, получившая название VAMS. Положенный в ее основу балльный метод оценки качественных изменений позволил показать полуколичественную характеристику морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки БПВ на голени в норме, в условиях формирования эктазии и развития 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 гипотезы (H_0^1 и H_0^2) и принять в качестве основных альтернативные гипотезы (H^1 и H^2). Это дало основание сделать следующие

выводы. Во-первых, возрастные морфологические изменения гладкомышечных элементов, наблюдаемые в стенке БПВ на голени, на протяжении жизни человека не имеют тождественный характер с изменениями, происходящими в ее стенке при развитии эктазии и варикозной трансформации. Во-вторых, изменения морфологической структуры гладкомышечных 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 этой стадии морфологические изменения циркулярных и продольных гладкомышечных волокон, расположение которых в венозной стенке имеет свою определенную архитектуру. На протяжении жизни человека на смену их рабочей гипертрофии приходит атрофия. При начинающейся эктазии гипертрофия продольных гладкомышечных волокон во всех трех оболочках венозной стенки на фоне общих гиперпластических процессов носит компенсаторно-приспособительный характер. По мере прогрессирования эктазии БПВ на голени наблюдается переориентация циркулярных гладкомышечных волокон средней оболочки и смещение их от центра к периферии при начинающихся процессах коллагенезации [40]. При наличии варикозной трансформации начинающаяся атрофия в первую очередь затрагивает циркулярные гладкомышечные волокна, чем может быть объяснено отсутствие возможности эффективной констрикции вен. Гипертрофия продольных гладкомышечных волокон в стенке БПВ, сосредоточенных преимущественно на границе адвентиции в этот временной период, по всей видимости, является компенсаторной и направлена на сдерживание дальнейшей «ползучести» стенки БПВ. При дальнейшем прогрессировании варикозной трансформации отмечается атрофия всех гладкомышечных волокон в венозной стенке.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили уточнить характер происходящей морфологической перестройки гладкомышечных элементов стенки БПВ на голени при развитии ее варикозной трансформации. Дальнейшее изучение частных вопросов морфологических изменений в стенке вен нижних конечностей с целью построения общей концепции формального генеза варикозной болезни сохраняет свою актуальность.

Поступила / Received 10.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 26.07.2022

Принята в печать / Accepted 10.09.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Davies A.H., Lim C.S. Natural history and progression of primary chronic venous disorder. *J Vasc Surg.* 2010;52(5):49–50. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.125>.
2. 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.* 2006;6(2):219–224. <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.136937>.
3. Mouton W.G., Wagner M.O., Haenni B. The influence of age on valve disease in patients with varicose veins analysed by transmission electron microscopy and stereology. *Vasa.* 2018;47(5):409–416. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000714>.
4. Faintuch S., Filipe B. Collares. Pathophysiology of Varicose Veins. In: Faintuch S., Collares F. (eds.). *Varicose Vein: Practical Guides in Interventional Radiology.* 2017. 150 p. <https://doi.org/10.1055/b-0037-145153>.
5. Ванков В.Н. *Строение вен.* М.; 1974. 208 с.
Vankov V.N. *The structure of veins.* Moscow; 1974. 208 p. (In Russ.)
6. Думпе Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. *Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей.* М.; 1982. 168 с.
Dumpe E.P., Ukhov Yu.I., Shvalb P.G. *Physiology and pathology of venous circulation of the lower extremities.* Moscow; 1982. 168 p. (In Russ.)
7. Kochova 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.anat.2013.10.005>.
8. Kockh M.M., Knaapen M.W.M., Bortier H.E., Cromheeke K.M., Bouterlin-Falson O., Finet M. Vascular Remodeling in Varicose Veins. *Angiology.* 1998;49(11):871–877. <https://doi.org/10.1177/000331979804901101>.
9. Ткаченко Б.И. *Венозное кровообращение.* М.; 1979. 222 с.
Tkachenko B.I. *Venous blood circulation.* Moscow; 1979. 222 p. (In Russ.)
10. Швальб П.Г., Ухов Ю.И. *Патология венозного возврата из нижних конечностей.* Рязань; 2009. 152 с.
Shvalb P.G., Ukhov Yu.I. *Pathology of venous return from the lower extremities.* Ryazan; 2009. 152 p. (In Russ.)
11. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение). М.; 2015. 161 p.
Shevchenko Yu.L., Stojko Yu.M., Gudymovich V.G. *Endothelial dysfunction and damage (pathophysiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment).* Moscow; 2015. 161 p. (In Russ.)
12. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Медицинский вестник Юга России.* 2014;(4):113–119. Режим доступа: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/21>.
Shevchenko Yu.L., Stojko Yu.M., Gudymovich V.G., Nikitina A.M. Endothelial dysfunction in the development of varicose veins of the lower extremities and the possibility of its correction. *Medical Herald of the South of Russia.* 2014;(4):113–119. (In Russ.) Available at: <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/21>.
13. 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. <https://doi.org/10.1080/pat.32.4.253.257>.
14. Agu O., Hamilton K., Baker D.M., Dashwood M.R. Endothelin Receptors in the Aetiology and Pathophysiology of Varicose Veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(2):165–171. <https://doi.org/10.1053/ejvs.2001.1569>.
15. Barber D.A., Wang X., Gloviczki P., Miller V.M. Characterization of endothelin receptors in human varicose veins. *J Vasc Surg.* 1997;26(1):61–69. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70148](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70148).
16. Lowell R.C., Gloviczki P., Miller V.M. In Vitro Evaluation of Endothelial and Smooth Muscle Function of Primary Varicose Veins. *J Vasc Surg.* 1992;16(5):679–686. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(92\)90221-s](https://doi.org/10.1016/0741-5214(92)90221-s).
17. Dörnyei G., Hetthéssy J., Patai B., Balogh F., Némethi Á., Jäckel M. et al. Combined effect of chronic partial occlusion and orthostatic load on the saphenous vein network: A varicosity model in the rat. *Phlebology.* 2020;35(2):92–101. <https://doi.org/10.1177/0268355519852557>.
18. Eid R.A., Radad K., Al-Shraim M. Ultrastructural Changes of Smooth Muscles in Varicose Veins. *Ultrastruct Pathol.* 2012;36(4):201–206. <https://doi.org/10.3109/01913123.2011.637663>.
19. Raffetto J.D., Khalil R.A. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology.* 2008;23(2):85–98. <https://doi.org/10.1258/phleb.2007.007027>.
20. Somers P., Knaapen M. The histopathology of varicose vein disease. *Angiology.* 2006;57(5):546–555. <https://doi.org/10.1177/0003319706293115>.
21. Абдувосидов Х.А., Макеева Е.А., Колесников Л.Л. Морфологические параметры компонентов стенки вен нижних конечностей у людей разных возрастных групп. *Морфология.* 2017;(6):29–34.
Abdusidov H.A., Makeeva E.A., Kolesnikov L.L. Morphological parameters of lower limb vein wall components in people of different age groups. *Morphology.* 2017;(6):29–34. (In Russ.)
22. Абдувосидов Х.А. Изменения объемной доли структурных компонентов большой подкожной вены с возрастом и при варикозной болезни. *Морфологические ведомости.* 2018;26(1):20–23. Режим доступа: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/100>.
Abdusidov H.A. Changes of volumes of structural components of a great saphenous vein with age and in varicose disease. *Morfologicheskie Vedomosti.* 2018;26(1):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/100>.
23. Чекмарева И.А., Абдувосидов Х.А., Пакина 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. Режим доступа: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/116>.
Chekmareva I.A., Abdusidov H.A., Pakina 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.* 2018;26(2):26–31. (In Russ.) Available at: <https://www.morpholetter.com/jour/article/view/116>.
24. 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;(5):560–567. Режим доступа: <https://surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2014&issue=5&number=7>.
Shajdakov E.V., Bulatov V.L., Chumasov E.I., Petrova E.S., Son'kin I.N., Chernykh K.P. Structural features of the varicose great saphenous vein in patients of different age groups. *Novosti Khirurgii.* 2014;(5):560–567. (In Russ.) Available at: <https://surgery.by/details.php?&lang=ru&year=2014&issue=5&number=7>.
25. Шевкуненко В.Н. (ред.). *Атлас периферической нервной и венозной систем.* М.; 1949. 345 с.
Shevkunenko V.N. (ed.). *Atlas of the peripheral venous and nervous system.* Moscow; 1949. 345 p. (In Russ.)

26. Макеева Г.Ф. Морфологические изменения стенки вен нижних конечностей при варикозном расширении вен. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1956;(9):66–71.
Makeeva G.F. Morphological changes of the lower limb vein wall in varicose veins. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 1956;(9):66–71. (In Russ.)
27. Яровая И.М. Органные особенности гистологического строения стенки венозных сосудов и возрастные их изменения. В: *Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки*. М.; 1971. 312 с.
Yarovaia 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; 1971. 312 p. (In Russ.)
28. Travers J.P., Brookes C.E., Evans J., Baker D.M., Kent C., Makin G.S., Mayhew T.M. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996;11(2):230–237. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(96\)80058-x](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(96)80058-x).
29. Jurukova Z., Milenkov C. Ultrastructural evidence for collagen degradation in the walls of varicose veins. *Exp Mol Pathol*. 1982;37(1):237–247. [https://doi.org/10.1016/0014-4800\(82\)90020-x](https://doi.org/10.1016/0014-4800(82)90020-x).
30. Hetthessy J.R., Tokes A.M., Keresz S. High pressure-low flow remodeling of rat saphenous vein wall. *Phlebology*. 2018;33(2):128–137. <https://doi.org/10.1177/0268355516688984>.
31. 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.
Kalinin R.E., Suchkov I.A., Novikov A.N., Mnihovich M.V., Pshennikov A.S. *Experimental modeling and correction of venous endothelial dysfunction*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 119 p. (In Russ.)
32. Félétou M., Vanhoutte P.M. The third pathway: endothelium-dependent hyperpolarization. *J Physiol Pharmacol*. 1999;50(4):525–534. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10639003>.
33. Torres C. Mechanical Isolation of Human Endothelial Cells from Large Vessels for Flow Cytometry Immunophenotyping. *J Tissue Sci Eng*. 2016;7(1). <https://doi.org/10.4172/2157-7552.1000163>.
34. Torres C., Machado R., Lima M. Flow cytometric characterization of the saphenous veins endothelial cells in patients with chronic venous disease and in patients undergoing bypass surgery: an exploratory study. *Heart Vessels*. 2020;35(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01451-9>.
35. 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>.
36. Wali M.A., Eid R.A. Smooth Muscle Changes in Varicose Veins: An Ultrastructural Study. *J Smooth Muscle Res*. 2001;37(5–6):123–135. <https://doi.org/10.1540/jsmr.37.123>.
37. Xiao Y., Huang Z., Yin H., Lin Y., Wang S. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. *J Vasc Surg*. 2009;50(5):1149–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.06.048>.
38. Цуканов Ю.Т. Регионарная венозная гиперволемия – ведущий клинично-патологический феномен при варикозной болезни. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001;(2):50–55. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2001/2/7.htm>.
Tsukanov Yu.T. Local venous hypervolemia as clinical physiopathological phenomenon of varicose veins. *Angiology and Vascular Surgery*. 2001;(2):50–55. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2001/2/7.htm>.
39. Симонова О.Г., Колобова О.И., Лещенко В.А. Регионарные ортостатические механизмы эндотелиальной дисфункции при варикозной болезни. *Флебология*. 2014;(4):25–28. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2014/4/321997-69762015044>.
Simonova O.G., Kolobova O.I., Leshchenko V.A. Regional orthostatic mechanisms of endothelial dysfunction in varicose veins. *Flebologiya*. 2014;(4):25–28. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2014/4/321997-69762015044>.
40. Санников А.Б., Шайдаков Е.В. Морфологическая перестройка соединительнотканых элементов стенки большой подкожной вены человека на голени при развитии варикозной трансформации. *Амбулаторная хирургия*. 2021;(2):111–123. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-111-123>.
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. *Ambulatoynaya Khirurgiya*. 2021;(2):111–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2-111-123>.

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, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры госпитальной хирургии, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; evgenyshaydakov@gmail.com

Information about the authors:

Alexander B. Sannikov, Can. Sci. (Med.), Vascular Surgeon, Innovative Diagnostic Clinic “Medica”; 24, Vokzalnaya St., Vladimir, 600031, Russia; aliplast@mail.ru

Evgeniy V. Shaydakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Saint Petersburg Association of Phlebologists, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Hospital Surgery, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, 185910, Russia; evgenyshaydakov@gmail.com