

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Корсакова Н.Е.¹, Головина О.Г.¹, Силина Н.Н.¹, Бессмельцев С.С.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

*«Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»*

191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

²Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения

*высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И.И. Мечникова»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

РЕЗЮМЕ

Введение. Варикозное расширение вен нижних конечностей – наиболее распространенное проявление хронических заболеваний вен, при прогрессировании способствует развитию хронической венозной недостаточности, венозных тромбоэмболических осложнений. Первичным звеном развития варикозного расширения вен выступают изменения макроциркуляторной гемодинамики, которые сопровождаются нарастающей венозной гипертензией в поверхностных венах, способствуя патологическим изменениям стенки вен и венозных клапанов. Эндотелий представляет собой монослой клеток, образующих внутреннюю выстилку кровеносных сосудов, и оказывает множественное регуляторное влияние на структурные и функциональные особенности сосудов. Люминальная поверхность эндотелиальных клеток представлена гликокаликсом – богатым углеводами надмембранным комплексом, принимающим активное участие в реализации функций эндотелия. Эндотелиальный гликокаликс обеспечивает как поддержание физиологического состояния эндотелия, так и стимуляцию тромбовоспаления при нарушении функциональности.

Цель исследования – обосновать роль эндотелиального гликокаликса в развитии варикозного расширения вен нижних конечностей.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы российские и зарубежные научные публикации, обнаруженные в результате поиска в научных электронных библиотеках. Основным методом исследований являлось обобщение имеющихся литературных данных, посвященных патофизиологии и патогенезу хронических заболеваний вен, в частности, варикозного расширения вен, и роли структурно-функциональных особенностей эндотелия и эндотелиального гликокаликса при данной патологии.

Результаты. Анализ имеющихся публикаций указывает на то, что за счет того, что эндотелий и эндотелиальный гликокаликс сосудистой стенки первыми подвергаются воздействию патологического кровотока, именно они опосредуют последующее развитие структурно-функциональных нарушений венозной стенки и клапанов при варикозной трансформации.

Заключение. Нарушение эндотелиального гликокаликса и дисфункция эндотелия играют определяющую роль в развитии и прогрессировании варикозного расширения вен нижних конечностей.

Ключевые слова: варикозное расширение вен нижних конечностей; гликокаликс; дисфункция эндотелия; тромбовоспаление; хронические заболевания вен; эндотелий

ENDOTHELIAL GLYCOCALIX IN VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES PATHOGENESIS

Korsakova N.E.¹, Golovina O.G.¹, Silina N.N.¹, Bessmeltsev S.S.^{1,2}

¹*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia*

²*Federal State Budgetary Institution of Higher Education*

«North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov»

of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Varicose veins of the lower extremities are the most common manifestation of chronic venous diseases, which, with progression, contribute to the development of chronic venous insufficiency and venous thromboembolic complications. The primary link in the development of varicose veins is changes in macrocirculatory hemodynamics, which are accompanied by increasing venous hypertension in the superficial veins, contributing to pathological changes in the vein wall and venous valves. The endothelium is a monolayer of cells forming the inner lining of blood vessels, and has multiple regulatory effects on the structural and functional features of blood vessels. The luminal surface of endothelial cells is represented by a glycocalyx, a carbohydrate-rich supramembrane complex that actively participates in endothelial functions. The endothelial glycocalyx provides both maintenance of the physiological state of the endothelium and stimulation of thromboinflammation in case of impaired functionality.

The **aim** of the study was to validate the role of endothelial glycocalyx in the development of varicose veins of the lower extremities.

Materials and methods. The materials used were russian and foreign scientific publications found as a result of a search in scientific electronic libraries. The main research method was to summarize the available literature data on the pathophysiology and pathogenesis of chronic venous diseases, in particular, varicose veins, and the role of structural and functional features of the endothelium and endothelial glycocalyx in this pathology.

Results. An analysis of the available publications indicates that due to the fact that the endothelium and endothelial glycocalyx of the vascular wall are the first to be affected by pathological blood flow, they mediate the subsequent development of structural and functional disorders of the venous wall and valves during varicose transformation.

Conclusion. Endothelial glycocalyx disorder and endothelial dysfunction play a crucial role in the development and progression of varicose veins of the lower extremities.

Keywords: chronic venous diseases; endothelial dysfunction; endothelium; glycocalyx; thromboinflammation; varicose veins of lower extremities

Введение

Сосудистые заболевания нижних конечностей выступают существенным фактором, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации и потере трудоспособности, в том числе лиц молодого возраста. Среди хронических заболеваний вен (ХЗВ) наиболее широкое распространение имеет варикозное расширение вен (ВРВ) нижних конечностей, которым страдает около 1/3 взрослого населения. Первичное варикозное расширение вен может приводить к развитию хронической венозной недостаточности, а также венозных тромбоэмболических осложнений [1]. ВРВ нижних конечностей поражает поверхностные вены ног, происходит их расширение и трансформация стенки с развитием хорошо заметных узлов и выпуклых извивающихся вен под поверхностью кожи [2]. Варикозно расширенные вены могут быть окружены сосудистыми звездочками, более мелкими красными или фиолетовыми кровеносными сосудами, расположенными у поверхности кожи [3]. Наиболее распространенные симптомы ВРВ нижних конечностей – боль, ощущение тяжести, напряжения в ногах, ночные судороги [2]. Согласно классификации CEAP (Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological,), принятой в 1994 г., варикозное расширение подкожных вен на начальном этапе соответствует

клиническому классу C2 на основании выраженности симптомов ХЗВ, в первую очередь, нарушения венозного кровотока. Прогрессирование варикозных изменений сопровождается развитием хронической венозной недостаточности, характерной для клинических классов C3-C6, когда симптоматика становится более выражена и появляются кожные изменения (отеки, гиперпигментация, венозная экзема, липодерматосклероз, трофическая язва) [4, 5]. Класс заболевания может изменяться с течением времени и на фоне проводимого лечения.

Во взрослой популяции по данным эпидемиологических исследований варикозное расширение вен обнаруживается примерно у 25–30 % населения. У женщин заболевание диагностируется чаще, чем у мужчин: примерно в 40 % и 20 % случаев, соответственно [6–8]. В то же время, в некоторых исследованиях, носивших поперечный характер, продемонстрировано отсутствие зависимости частоты развития варикозного расширения вен нижних конечностей от пола. Так, в соответствии с российскими данными у женщин и мужчин отмечена сходная распространенность варикозной болезни нижних конечностей — 27,5 % и 31,5 % соответственно. По предположению авторов, обнаруживаемая в других работах высокая встречаемость заболевания среди женщин может быть связана с более частым обращением за медицинской помощью [9]. В целом, в различных исследованиях частота встречаемости варикозного расширения вен нижних конечностей во взрослой популяции широко варьирует, составляя 2–56 % для мужчин и 1–60 % среди женщин [6, 7]. Значительный разброс может быть связан с различным риском заболевания в различных этнических группах, что может определяться генетическими особенностями некоторых популяций, ассоциированных с более высокой заболеваемостью. Повышенный риск развития варикозного расширения характерен для европеоидов: доля больных среди взрослого населения в Европе достигает 50–60 % [7, 9]. В эпидемиологическом исследовании российской популяции частота выявления варикозной болезни в возрастной группе старше 18 лет составила 29 % [10].

Кроме этнических различий, к факторам, влияющим на развитие ВРВ нижних конечностей, относятся наследственная предрасположенность и встречаемость заболевания в семье, общее состояние здоровья и возраст, особенности поведения и диеты, включая ожирение, малоподвижный образ жизни, курение [11]. Действие эстрогенов может способствовать растяжению стенки вен у женщин, этот процесс усугубляется при приёме комбинированных оральных контрацептивов, беременности и менопаузе, что может приводить к варикозным изменениям. Профессии, сопряженные с длительным пребыванием в статичном положении, также связаны с дополнительным риском ВРВ нижних конечностей [12]. В российской популяции была обнаружена связь риска развития заболевания с возрастом (относительный риск 1,02; $p < 0,05$), менопаузой у женщин (относительный риск 2,0; $p < 0,05$), генетической предрасположенностью (относительный риск у лиц с семейным анамнезом варикозной болезни 1,6; $p < 0,01$) [9]. Влияние вышеперечисленных факторов может обуславливать анатомические и функциональные особенности венозной системы нижних конечностей, в том числе снижение эластичности стенки вен и клапанов, повышение гидростатического давления в венозном русле, а также изменение активности многочисленных компонентов, участвующих в патогенезе ВРВ нижних конечностей.

Эндотелиальная дисфункция представляет собой типовое патологическое состояние, опосредующее широкое разнообразие сосудистых нарушений. Существенную роль в поддержании физиологического состояния и реализации функций эндотелия играет слой гликокаликса на люминальной поверхности эндотелиальных клеток. Предполагается, что именно эндотелиальный гликокаликс ответственен также за развитие дисфункциональности эндотелия и различных сосудистых патологий.

Цель исследования – обосновать роль эндотелиального гликокаликса в развитии варикозного расширения вен нижних конечностей.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели в настоящей работе проведен анализ основных научных публикаций, посвященных патофизиологии и патогенезу хронических заболеваний вен, в том числе варикозного расширения вен, и особенностям развития дисфункции эндотелия и роли эндотелиального гликокаликса. В качестве материалов были использованы российские и зарубежные научные работы за последние 15 лет, выявленные в результате поиска в научных библиотеках PubMed, Cyberleninka и Elibrary на основании поисковых запросов: «варикозное расширение вен» (varicose veins), «хронические заболевания вен» (chronic venous diseases), «дисфункция эндотелия» (endothelial dysfunction), «гликокаликс» (glycocalix), «тромбовоспаление» (thromboinflammation). Включение в литературный обзор источников более раннего периода публикации допускалось в связи с высокоинформативным материалом либо если это были первоисточники.

Результаты

Патогенез ВРВ нижних конечностей представляет собой комплексный мультифакторный процесс, связанный с повреждением венозной стенки и клапанов. Первичным звеном развития варикозной трансформации выступают изменения макроциркуляторной гемодинамики, которые проявляются нарастающей венозной гипертензией в поверхностных венах [13, 14].

В норме венозный кровоток в сосудах нижних конечностей поддерживается активными сокращениями икроножных мышц, препятствующими венозному застою. При полноценно функционирующих клапанах сокращение икроножной мышцы сжимает вену и перекачивает кровь вверх, вызывая снижение емкости венозной системы и приводя к снижению давления в венах. В свою очередь, при расслаблении икроножных мышц происходит наполнение вен кровью [15].

Дисфункция клапанов венозной системы при наличии факторов риска приводит к обратному току крови, в том числе рефлюксу венозной крови из системы глубоких вен в поверхностные вены нижних конечностей, что

способствует развитию венозного стаза и гипоксии [16, 17]. Этот процесс затрагивает поверхностные и глубокие вены, перфорантные вены и венозные притоки. Варикозная трансформация притоков за счет расширения способствует образованию зон относительно пониженного давления с развитием направленного дистально градиента давления, что в свою очередь служит источником рефлюкса [18, 19]. Тем самым, изменения на уровне макроциркуляции, характерные для хронических заболеваний вен, реализуются через венозную обструкцию, обусловленную нарушением венозного оттока, и несостоятельность венозных клапанов, являющихся причиной рефлюкса. Проявлением становится динамическая венозная «гипертензия», которая представляет собой невозможность полноценного снижения венозного давления в результате активизации мышечной помпы. Измерения давления в дорзальной вене стопы, а также результаты плетизмографии демонстрируют, что после активных сокращений мышц голени в момент их расслабления венозное давление оказывается более высоким, чем у здоровых лиц, а время, за которое венозное давление возвращается к исходным значениям, значительно сокращается. Расширение вен на фоне венозной гипертензии приводит к прогрессированию клапанной несостоятельности и образованию порочного круга макроциркуляторных изменений [13].

На структурные и функциональные изменения венозных сосудов, предрасполагающие к развитию ВРВ, влияют генетические, протеомные, гормональные и клеточные механизмы. В частности, структурные нарушения, способствующие развитию варикозного расширения вен, связаны с аномальной растяжимостью соединительной ткани в венозной стенке. Было показано, что вены пациентов с варикозным расширением отличаются от вен здоровых людей по своим эластическим свойствам [20].

Первичное варикозное расширение вен развивается вследствие дилатации вен и недостаточности клапанов, вторичное ВРВ может быть вызвано предшествующим тромбозом глубоких вен или поверхностным тромбофлебитом [21]. При отсутствии лечения варикозное расширение вен, в свою очередь, может

приводить к образованию трофических язв нижних конечностей и венозным тромбоэмболическим осложнениям, в том числе, тромбозу глубоких вен [22].

Нарушения венозной гемодинамики и венозная гипертензия способствуют развитию морфологических изменений стенки вен, ее растяжению, активации воспалительного каскада, увеличению проницаемости, что ассоциировано с комплексом симптомов, характерных для хронической венозной недостаточности [23]. Нарушения характера кровотока в венах нижних конечностей, развивающиеся под действием различных факторов, приводят к изменению напряжения сдвига жидкости, которое выступает ключевым регуляторным компонентом микрососудистого русла. Вследствие венозного стаза на внутренней поверхности стенки вен образуются зоны с низким или нулевым напряжением сдвига, что отражается на функциональной активности эндотелия [1, 24]. Разнонаправленный сдвиг, возникающий в результате ретроградного тока крови, может инициировать экспрессию воспалительного, проадгезивного и тромбогенного фенотипов эндотелиоцитов, которые приобретают способность фиксировать на своей поверхности форменные элементы крови (лейкоциты, тромбоциты) и белковые молекулы [25]. Активация лейкоцитов при взаимодействии с активированными эндотелиальными клетками, их роллинг и адгезия на поверхности эндотелия играют существенную роль в патогенезе варикозной трансформации. Это является одним из триггерных механизмов воспалительной реакции, лежащей в основе перестройки стенки вен и венозных клапанов на ранних стадиях заболевания. Активированные эндотелиоциты при варикозном расширении вен продуцируют молекулы клеточной адгезии, что способствует инфильтрации венозной стенки и створок клапанов моноцитами и макрофагами [1, 25–29]. Протеолитические ферменты, в том числе матриксные металлопротеиназы (ММП), синтезируемые эндотелиоцитами и макрофагами, вызывают деградацию белков внеклеточного матрикса венозной стенки [30]. Каскад воспалительных изменений, сопровождающийся выработкой медиаторов воспаления и факторов роста, приводит к трансформации венозной стенки и клапанов [1].

В патологический процесс при ВРВ нижних конечностей вовлекаются все элементы венозной стенки. Во внутренней оболочке в первую очередь изменения затрагивают эндотелий, непосредственно подвергающийся воздействию патологических нарушений венозного оттока. При микроскопическом исследовании выявляются структурные нарушения эндотелиоцитов, вплоть до полного повреждения эндотелиальной выстилки. На начальных стадиях заболевания в варикозно-расширенных венах отмечается утолщение интимы, связанное с увеличением содержания эластических и коллагеновых волокон в субэндотелиальном слое, миграцией мышечных клеток в субэндотелий на фоне дистрофических изменений типа мукоидного и фибриноидного воспаления. На более поздних стадиях развивается фиброз внутренней оболочки вен, эластичные волокна утолщаются, а внутренняя мембрана разрыхляется и разрушается [1, 31, 32].

В средней оболочке на ранних стадиях заболевания отмечается гипертрофия мышечных элементов, что приводит к ее выраженному утолщению. По мере прогрессирования патологического процесса в средней оболочке развивается атрофия мышечных структур, вызывая её истончение. Может выявляться чередование участков стенки с гипертрофией и атрофией мышечных элементов [31, 32]. Кроме того, по данным иммуногистохимических и электронно-микроскопических исследований наблюдается также переключение сократительной роли мышечных клеток на синтетическую, пролиферативную и фагоцитарную, на что указывает вакуолизация цитоплазмы и умеренное количество митохондрий. Эти изменения свидетельствуют не только о структурной, но и функциональной перестройке гладкомышечных клеток в венозной стенке, лежащей в основе её ремоделирования. Одновременно в средней оболочке выявляется увеличение количества эластических и коллагеновых волокон, на более поздних стадиях сменяясь деструкцией эластических волокон, эластолизом, нередко выявляются только фрагменты эластических волокон. Аналогичные изменения эластических волокон отмечаются и в адвентициальной оболочке. Уменьшение синтеза эластина и

деструкция эластических волокон также вносят существенный вклад в ухудшение упругоэластичных свойств венозной стенки [1, 31, 32].

Существенным фактором патогенеза варикозной трансформации поверхностных вен при ВРВ нижних конечностей являются дезорганизация коллагеновых волокон и дисрегуляция синтеза коллагена. В стенке варикозно трансформированных вен увеличивается количество коллагеновых волокон, при этом происходит нарушение их структуры, возможно как утолщение и огрубление, так и утончение, образование необычных форм. При варикозном расширении в стенке отмечается изменение соотношения разных типов коллагена в сторону значительного снижения содержания коллагена III типа и увеличения содержания коллагена I типа. При этом транскрипция гена коллагена III типа в гладкомышечных клетках остается в норме, что может указывать на посттрансляционное ингибирование коллагена III типа, вероятно, связанное с повышением активности ММП-3 [33]. Известно, что коллаген III типа способствует эластичности и растяжимости кровеносных сосудов, в то время как коллаген I типа придает жесткость. Таким образом, дисрегуляция синтеза коллагена может приводить к ослаблению венозной стенки и снижению эластичности, создавая условия для варикозных изменений. В целом развивающиеся патологические нарушения в поверхностных венах при ВРВ нижних конечностей можно охарактеризовать как прогрессивное нарастание атрофии мышечных элементов, уменьшение эластических волокон и увеличение содержания коллагеновых волокон, что является причиной изменения упруго-эластичных свойств венозной стенки и варикозной трансформации поверхностных вен [1, 34].

Несмотря на более сложную структурно-функциональную организацию, клапаны являются видоизмененной частью венозной стенки, производной интимы. Аналогично изменениям в стенке вен, сходные патоморфологические перестройки происходят и в венозных клапанах. Клапанный аппарат поверхностных и глубоких вен имеет отличия в строении, обусловленные наличием мышечных элементов в синусах поверхностных вен. В связи с этим

функция клапанов поверхностных вен нарушается уже на стадии гипертрофии за счет потери эластичности синусов, приводя к нарушению механизмов натяжения и расслабления створок и, соответственно, венозного оттока. Синусы глубоких вен не содержат мышечные волокна, недостаточность клапанов в них проявляется позднее при дальнейшем прогрессировании патологии [22, 35].

Структурно-функциональные нарушения при варикозном расширении затрагивают все компоненты венозной стенки и клапанов, однако напрямую воздействию патологического кровотока подвергается эндотелий, что может определять его роль в последующем развитии и прогрессировании варикозных изменений.

Эндотелий представляет собой монослой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность кровеносных сосудов и образующий важнейшую границу между циркулирующей кровью и стенкой сосуда. Этот слой играет многогранную роль в физиологии сосудов, включая регуляцию сосудистого тонуса, поддержание сосудистого гомеостаза и участие в иммунном ответе. Эндотелиальные клетки (ЭК) динамично реагируют на различные физиологические и патологические раздражители, управляя такими процессами, как расширение сосудов, вазоконстрикция, воспаление и свертывание крови. Кроме того, эндотелий взаимодействует с окружающими тканями и клетками крови, регулируя проницаемость сосудов и ангиогенез [36]. Центральное место в реализации многочисленных функций эндотелия занимает гликокаликс, богатый углеводами слой, покрывающий луминальную поверхность ЭК. Гликокаликс состоит из гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов (ГАГ) и имеет сложную и динамичную структуру. Так, протеогликаны, белки, соединенные с длинными цепочками ГАГ, придают гликокаликсу уникальные свойства, в том числе способность улавливать молекулы воды и образовывать гидратированный гелеобразный матрикс, который играет важную роль в регуляции механотрансдукции и проницаемости сосудов, служит молекулярным ситом, избирательно пропуская молекулы в зависимости от их размера, заряда и формы [37, 38].

Среди гликозаминогликанов, содержащихся в гликокаликсе, особенно распространен гепарансульфат. Цепи гепарансульфата взаимодействуют с факторами роста, цитокинами и ферментами, модулируя их биодоступность и активность. Эти взаимодействия регулируют разнообразные физиологические процессы, включая пролиферацию клеток, ангиогенез и воспаление. Кроме того, гепарансульфат является связующим звеном для молекул антитромбина, который ингибирует белки каскада свертывания. Другой компонент гликокаликса – гиалуроновая кислота, несulfатированный гликозаминогликан, который образует длинные неразветвленные цепочки. Гиалуроновая кислота способствует повышению механической эластичности и антиадгезивных свойств гликокаликса. Кроме того, гиалуроновая кислота взаимодействует с рецепторами на поверхности клеток (в частности, CD44), модулируя адгезию, миграцию и дифференцировку клеток. Нарушение регуляции метаболизма гиалуроновой кислоты связано с различными патологическими состояниями, в том числе воспалительными заболеваниями [37–39].

Сиаловые кислоты представляют собой еще один класс углеводов, присутствующих в гликокаликсе, и служат концевыми остатками гликопротеинов и гликолипидов. Эти отрицательно заряженные молекулы придают гликокаликсу антиадгезивные свойства, отталкивая отрицательно заряженные частицы и клетки в кровотоке. Кроме того, сиаловые кислоты участвуют в распознавании клеток и иммунных реакциях, взаимодействуя с лектиновыми рецепторами лейкоцитов и патогенных микроорганизмов. Изменения в экспрессии сиаловой кислоты наблюдаются при воспалительных заболеваниях и онкологии, что подчеркивает их значение в модуляции клеточной адгезии и передачи сигнала [37–39].

Также гликокаликс содержит большое количество гликосфинголипидов, которые представляют собой липидные молекулы, несущие углеводные компоненты. Гликосфинголипиды содержатся в липидных рафтах плазматической мембраны, где они участвуют в передаче сигналов клетками, организации мембран и метаболизме холестерина. В гликокаликсе

гликосфинголипиды взаимодействуют с холестерином и мембранными белками, регулируя динамику клеточной поверхности и функцию рецепторов [37–39].

Гликокаликс служит важнейшей механосенсорной структурой в физиологии сосудов, преобразующей механические воздействия, создаваемые кровотоком, в биохимические сигналы, которые модулируют функцию эндотелия. Напряжение сдвига, создаваемое силой трения текущей крови о поверхность эндотелия, вызывает деформацию гликокаликса, что приводит к активации механочувствительных сигнальных путей. Ключевые механизмы механотрансдукции включают активацию ионных каналов, таких как каналы транзиторного рецепторного потенциала (transient receptor potential, TRP) и пьезоканалы, которые реагируют на изменение натяжения мембраны и деформацию цитоскелета. Кроме того, важную роль в механотрансдукции играют интегрин-опосредованные сигнальные пути: механические воздействия, передаваемые через гликокаликс, запускают конформационные изменения в рецепторах интегрина, инициируя внутриклеточные сигнальные каскады, которые регулируют экспрессию генов, пролиферацию клеток и ремоделирование цитоскелета. При этом гликокаликс действует как резервуар для механочувствительных молекул, включая факторы роста, цитокины и ферменты, которые высвобождаются в ответ на механическую стимуляцию и способствуют регуляции функции сосудов и гомеостаза. Например, деформация гликокаликса, вызванная напряжением сдвига, способствует высвобождению оксида азота (NO) из ЭК, что приводит к вазодилатации и подавлению агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов. Кроме того, механические силы, воздействуя на гликокаликс, стимулируют секрецию вазоактивных пептидов и молекул, таких как эндотелин-1 и простагландин (PGI₂), участвующих в регуляции сосудистого тонуса и давления [37, 39, 40].

Тем самым, эндотелиальный гликокаликс играет ключевую роль в преобразовании стимулов сосудистого кровотока, в том числе, механических, в физиологические реакции, которые определяют состояние сосудов в норме и патологии. Кроме того, он играет решающую роль в поддержании целостности

сосудов, регуляции взаимодействия лейкоцитов с эндотелием, предотвращении чрезмерной адгезии и агрегации тромбоцитов, а также проницаемости сосудов, образуя барьер, ограничивающий проникновение макромолекул и циркулирующих клеток из кровотока в стенки сосудов и окружающие ткани [41].

На структуру и функцию эндотелиального гликокаликса влияют различные факторы, включая напряжение сдвига, медиаторы воспаления и окислительный стресс. Физиологический уровень напряжения сдвига, создаваемого кровотоком, способствует синтезу и поддержанию гликокаликса. Напротив, нарушение кровотока может приводить к деградации гликокаликса и его дисфункции [41]. Гемодинамические особенности, воздействуя на гликокаликс, в значительной степени определяют его структуру. Так, изменение напряжения сдвига вызывает кластеризацию глипикана-1 и гепарансульфата. Снижение экспрессии глипикана-1 блокирует активацию NO-синтазы (NOS). Высокое напряжение сдвига в течение длительного времени связано с повышенной активностью эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и выработкой NO. Имеются предположения о роли глипикана-1 в повышении чувствительности ЭК к ламинарному потоку, за счет активации eNOS при изменении напряжения сдвига, что способствует сохранению эндотелиальной функции при нарушении кровотока. В экспериментальных моделях селективная деградация гепарансульфата гликокаликса и сайленсинг генов глипикана-1 вызывали подавление активации eNOS и продукции NO, сопряженных с изменением напряжения сдвига [42–44]. Модификации гликокаликса, вызванные различной гемодинамикой, могут приводить к функциональным изменениям ЭК в отношении активации eNOS, продукции NO, пролиферации и миграции. Например, деградация гепарансульфата способствует снижению чувствительности к напряжению сдвига, оказывая влияние на адгезию лейкоцитов к эндотелию. Синдекан является еще одним компонентом гликокаликса, связанным с нормальным функционированием эндотелия, который выступает одним из основных участников механотрансдукции, определяя направление кровотока, а также участвует в выживании и

физиологической пролиферации ЭК. Патологические нарушения кровотока влияют на наличие синдекана в гликокаликсе эндотелия [45, 46]. Сфингозин-1-фосфат (S1P) – другой компонент гликокаликса, играющий важную роль в барьерной функции эндотелия, регуляции тонуса сосудов и проницаемости эндотелия, при связывании с альбумином ингибирует слипчивание синдекана-1 гликокаликса, тем самым участвуя в регуляции фильтрации через эндотелий [47]. Отрицательный заряд гликокаликса образует электростатический барьер, нарушение которого способствует турбулентному потоку и экспрессии протромботического эндотелиального фенотипа.

Длительное повышение гидростатического давления в венах при варикозном расширении вен, изменение напряжения сдвига и биомеханические воздействия на венозную стенку нижних конечностей приводят к повреждению гликокаликса, что сопровождается активацией эндотелиальных клеток, повышением проницаемости эндотелия, экспрессией адгезивных молекул, миграцией и адгезией лейкоцитов, развитием провоспалительного состояния венозной стенки [33]. Активированные клетки эндотелия индуцируют синтез медиаторов воспаления и цитокинов, обеспечивают секрецию факторов роста, таких как эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиотензин II, эндотелин 1 и фактор роста фибробластов (FGF), которые стимулируют гипертрофию стенки сосуда. Тем самым, структурное повреждение гликокаликса может быть иницирующим событием, приводящим к усилению венозного воспаления и патологических изменений стенки вен и венозных клапанов при ВРВ [39]. В венах, подвергшихся варикозной трансформации, продемонстрировано нарушение эндотелиального гликокаликса и повышение уровня сульфатированных гликозаминогликанов в циркуляции, что, вероятно, связано с деградацией гликокаликса под действием гепариназы и ММП [48]. Кроме того, выявлено влияние изменения напряжения сдвига на экспрессию компонентов гликокаликса (гепарансульфата, синдеканов и глипикана-1) в ЭК и их роль в сосудистой дисфункции [49], отмечена активность макрофагов в механизме деградации гликокаликса [50]. Имеется

подтверждение роли гликокаликса в вазомоторном контроле, показано дозозависимое веноконтрактивное действие сулодексида, восстанавливающего гликокаликс [51]. Применение данного препарата также приводило к снижению уровня маркеров воспаления и активации эндотелиальных клеток у пациентов с ВРВ [52]. Обнаружено уменьшение активности и уровня секреции матриксных металлопротеиназ под влиянием сулодексида [53]. Клинические данные свидетельствуют о положительном влиянии восстановления гликокаликса на контроль признаков и симптомов воспаления вен, включая отек, пигментацию и изъязвление кожи [54, 55, 56]. Таким образом, именно разрушение гликокаликса и дисфункция эндотелия при варикозном расширении вен вызывает и инициирует каскад патологических событий, включая венозную гипоксию, переключение гладкомышечных клеток с сократительного на синтетический фенотип, дисбаланс матриксных металлопротеиназ и изменения структурных белков внеклеточного матрикса, воспаление вен, высвобождение цитокинов, тканевых метаболитов, активных форм кислорода и азота и накопление железа, вносящие основной вклад в развитие и прогрессирование варикозной трансформации вен.

Заключение

Эндотелиальный гликокаликс является ключевым транслятором гемодинамических процессов, преобразующим их в биохимические сигналы, а также непосредственным защитным барьером, способствующим поддержанию целостности эндотелия. Нарушение гликокаликса с последующей активацией и дисфункцией эндотелия при варикозном расширении вен способствует развитию морфофункциональных и воспалительных изменений венозной стенки и клапанов. Учитывая столь ключевую функцию в сосудистой патофизиологии, гликокаликс представляет собой фундаментальную терапевтическую мишень при сосудистых заболеваниях, в том числе варикозном расширении вен, позволяя противодействовать патологическому напряжению сдвига, ассоциированному с ним эндотелиальному тромбовоспалению, и одновременно воздействуя на тонус сосудов.

Список литературы

1. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен нижних конечностей, 2024. Утверждены Исполнительным советом Общероссийской общественной организации «Ассоциации флебологов России» 13.09.2024 г. URL:
https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=490096#utm_campaign=med&utm_source=consultant&utm_medium=email&utm_content=body
2. Lee A.J., Robertson L.A., Boghossian S.M. et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3(1):18–26.
3. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34: 269–283.
4. Lurie F., Passman M., Meisner M., et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020; 8: 342–352.
5. Ortega M.A., Fraile-Martínez O., García-Montero C., et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 3239.
6. Селиверстов Е.И., Авакьянц И.П., Никишков А.С., Золотухин И.А. Эпидемиология хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2016; 10(1): 35–43
7. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology.* 2008; 23(3): 103–111.
8. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., ред. *Основы клинической флебологии.* М.: ЗАО «Шико»; 2013.
9. Золотухин И.А., Порембская О.Я., Сметанина М.А., и др. Варикозная болезнь: на пороге открытия причины? *Вестник РАМН.* 2020; 75(1): 36–45.
10. Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Shevtsov Y.N., et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54(6): 752–758.

11. Costa D., Andreucci M., Ielapi N., et al. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 1928.
12. Robertson L., Lee A.J., Evans C.J. et al. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013; 1(1): 59-67.
13. Poredos P., Spirkoska A., Rucigaj T., et al. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50(2): 250-256.
14. Лукьянова Ю.С., Покровский М.В. Основные патофизиологические и молекулярные механизмы хронических заболеваний вен и их фармакологическая коррекция. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28(3): 52-61.
15. Niccolini G., Manuello A., Capone A., et al. Possible assessment of calf venous pump efficiency by computational fluid dynamics approach. *Front. Physiol.* 2020; 11: 1003.
16. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 16-21.
17. Raffetto J.D., Khalil R.A. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus.* 2021; 5: 36.
18. Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Вознесенская А.А., Стародубцев А.К. Хронические заболевания вен: особенности патогенеза и рациональные подходы к терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018; 4: 25–29.
19. Воронцова А.В., Лобастов К.В., Лаберко Л.А., Баринов В.Е. Возможности купирования рефлюкса по стволу большой подкожной вены при эндовазальной лазерной коагуляции перфорантной вены и (или) склеротерапии варикозного притока: результаты проспективного сравнительного исследования. *Хирург.* 2018; 11(12): 51–65.
20. Vekilov D.P., Grande-Allen K.J. Mechanical Properties of Diseased Veins. *Methodist Debakey Cardiovasc. J.* 2018; 14: 182–187.

21. Nicolaides A.N., Allegra C., Bergan J., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2008; 27: 1–59.
22. Шанаев И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезней. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020; 27(1): 105–125.
23. Wrona M., Jockel K.H., Pannier F., et al. Association of venous disorders with leg symptoms: results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(3): 360-367.
24. Anwar M.A., Shalhoub J., Lim C.S., Gohel M.S., Davies A.H. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J. Vasc. Res.* 2012; 49(6): 463–478
25. 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. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-v-razvitii-varikoznoy-bolezni-ven-nizhnih-konechnostey-i-vozmozhnosti-ee-korreksii> (дата обращения 25.01.2025)
26. Климакова Ю.Р., Пшенников А.С., Поваров В.О., Камаев А.А. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2023; 11(2): 241–256.
27. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19:16-21.
28. Sushkou S.A., Samsonava I.V., Galishevich M.M. Expression of the proinflammatory marker CD34 in varicose leg veins. *Phlebologie.* 2015; 44(1): 19–23.
29. Akar İ., İnce İ., Aslan C., Benli İ., Demir O., Altındeger N., Dogan A., Ceber M. Oxidative stress and prolidase enzyme activity in the pathogenesis of primary varicose veins. *Vascular.* 2018; 26(3): 315–321.

30. Lim C.S., Shalhoub J., Gohel M.S., et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease – a potential therapeutic target? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8(1): 75–85.
31. Ghaderian S.M., Khodaii Z. Tissue remodeling investigation in varicose veins. *Int J Mol Cell Med.* 2012; 1(1): 50-61.
32. Birdina J., Pilmane M., Ligers A. The morphofunctional changes in the wall of varicose veins. *Ann Vasc Surg.* 2017; 42: 274–84.
33. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Annals of Vascular Surgery.* 2017; 46: 380–393.
34. Pocock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schönbein G.W. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc Cell.* 2014; 6(1): 24.
35. Сушков С.А., Мяделец О.Д., Коробов Г.Д. Сравнительный анализ морфологических изменений в глубоких венах при разных формах варикозной болезни. *Флебология.* 2012; 6(3): 46-51.
36. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2022; 21(2): 4-15.
37. Tarbell J.M., Cancel L.M. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med* 2016; 280: 97–113.
38. Власов Т. Д., Лазовская О. А., Шиманьски Д. А., и др. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020; 19(1): 5–16.
39. Diaz J.A., Giancesini S., Khalil R.A. Glycocalyx disruption, endothelial dysfunction and vascular remodeling as underlying mechanisms and treatment targets of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2024; 43: 563-90.
40. Jiang X.Z., Luo K.H., Ventikos Y. Understanding the role of endothelial glycocalyx in mechanotransduction via computational simulation: a mini review. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 732815.

41. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med.* 2017; 21: 1457–1462.
42. Zeng Y., Waters M., Andrews A., et al. Fluid shear stress induces the clustering of heparan sulfate via mobility of glypican-1 in lipid rafts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305: H811–820.
43. Ebong E.E., Lopez-Quintero S.V., Rizzo V., et al. Shear-induced endothelial NOS activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1. *Integr Biol (Camb).* 2014; 6: 338–347.
44. Zeng Y., Liu J. Role of glypican-1 in endothelial NOS activation under various steady shear stress magnitudes. *Exp Cell Res.* 2016; 348: 184–189.
45. Lamorte S., Ferrero S., Aschero S., et al. Syndecan-1 promotes the angiogenic phenotype of multiple myeloma endothelial cells. *Leukemia.* 2012; 26(5): 1081–1090.
46. Baeyens N., Mulligan-Kehoe M.J., Corti F., et al. Syndecan 4 is required for endothelial alignment in flow and atheroprotective signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 17308–17313.
47. Zhang L., Zeng M., Fan J., et al. Sphingosine-1-phosphate maintains normal vascular permeability by preserving endothelial surface glycocalyx in intact microvessels. *Microcirculation.* 2016; 23: 301–310.
48. Raffetto J.D., Ligi D., Maniscalco R., et al. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *J Clin Med.* 2020; 10: 29.
49. Liu J.X., Yan Z.P., Zhang Y.Y., et al. Hemodynamic shear stress regulates the transcriptional expression of heparan sulfate proteoglycans in human umbilical vein endothelial cell. *Cell Mol Biol.* 2016; 62: 28–34.
50. Nishida R., Suzuki D., Akimoto Y., et al. Exploring the pathophysiological mechanism of interstitial edema focusing on the role of macrophages and their interaction with the glycocalyx. *J Oral Biosci.* 2023; 65: 111–118.

51. Doganci S., Ince M.E., Demeli M. *et al.* Sulodexide develops contraction in human saphenous vein via endothelium-dependent nitric oxide pathway. *J Clin Med.* 2023; 12(3): 1019.
52. Zieliński A., Jasińska-Sumińska K., Bręborowicz A., et al. Changes of the serum properties and its effect on the endothelial cells restoration in patients with chronic venous disease treated with sulodexide. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024; 12: 101941.
53. Mannello F., Medda V., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11: 354–365.
54. Bignamini A.A., Matuška J. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020; 37: 1013–1033.
55. Andreozzi G.M., Bignamini A.A., Davì G., et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015; 132: 1891–1897.
56. Каргин В.Д., Бессмельцев С.С., Солдатенков В.Е. и др. Терапевтический ангиогенез в лечении хронической ишемии конечностей. *Medline.ru.* 2013; 14:135-147.

References

1. Klinicheskie rekomendatsii. Varicose veins of the lower extremities. 2024. Available at: https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=490096#utm_campaign=med&utm_source=consultant&utm_medium=email&utm_content=body (in Russian).

2. Lee A.J., Robertson L.A., Boghossian S.M. et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015; 3(1):18–26.
3. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J. Intern. Med.* 2019; 34: 269–283.
4. Lurie F., Passman M., Meisner M., et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020; 8: 342–352.
5. Ortega M.A., Fraile-Martínez O., García-Montero C., et al. Understanding Chronic Venous Disease: A Critical Overview of Its Pathophysiology and Medical Management. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 3239.
6. Seliverstov E.I., Avak'yants I.P., Nikishkov A.S., Zolotukhin I.A. Epidemiology of chronic venous diseases. *Flebologiya.* 2016; 10(1): 35–43
7. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology.* 2008; 23(3): 103–111.
8. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., red. Fundamentals of clinical phlebology. M.: ZAO «Shiko»; 2013 (in Russian).
9. Zolotukhin I.A., Porembskaya O.Ya., Smetanina M.A., i dr. Varicose veins': on the verge of discovering the cause? *Vestnik RAMN.* 2020; 75(1): 36–45 (in Russian).
10. Zolotukhin I.A., Seliverstov E.I., Shevtsov Y.N., et al. Prevalence and risk factors for chronic venous disease in the general Russian population. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 54(6): 752–758.
11. Costa D., Andreucci M., Ielapi N., et al. Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 1928.
12. Robertson L., Lee A.J., Evans C.J. et al. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2013; 1(1): 59-67.

13. Poredos P., Spirkoska A., Rucigaj T., et al. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(2): 250-256.
14. Luk'yanova Yu.S., Pokrovskiy M.V. The main pathophysiological and molecular mechanisms of chronic venous diseases and their pharmacological correction. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 28(3): 52-61 (in Russian).
15. Niccolini G., Manuello A., Capone A., et al. Possible assessment of calf venous pump efficiency by computational fluid dynamics approach. *Front. Physiol.* 2020; 11: 1003.
16. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 16-21.
17. Raffetto J.D., Khalil R.A. Mechanisms of lower extremity vein dysfunction in chronic venous disease and implications in management of varicose veins. *Vessel Plus.* 2021; 5: 36.
18. Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Voznesenskaya A.A., Starodubtsev A.K. Chronic venous diseases: pathogenesis features and rational approaches to therapy. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2018; 4: 25–29.
19. Vorontsova A.V., Lobastov K.V., Laberko L.A., Barinov V.E. Possibilities of relief of reflux along the trunk of the large subcutaneous vein during endovasal laser coagulation of the perforating vein and (or) sclerotherapy of varicose veins: results of a prospective comparative study. *Khirurg.* 2018; 11 (12): 51–65 (in Russian).
20. Vekilov D.P., Grande-Allen K.J. Mechanical Properties of Diseased Veins. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 2018; 14: 182–187.
21. Nicolaides A.N., Allegra C., Bergan J., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: Guidelines according to scientific evidence. *Int. Angiol.* 2008; 27: 1–59.
22. Shanaev I.N. Current understanding of the mechanisms of development of varicose veins and postthrombotic diseases. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2020; 27(1):105–125 (in Russian).

23. Wrona M., Jockel K.H., Pannier F., et al. Association of venous disorders with leg symptoms: results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 50(3): 360-367.
24. Anwar M.A., Shalhoub J., Lim C.S., Gohel M.S., Davies A.H. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J. Vasc. Res.* 2012; 49(6): 463–478
25. Shevchenko Yu.L., Stoyko 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. *Meditinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2014; 4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endotelialnaya-disfunktsiya-v-razvitiivarikoznoy-bolezni-ven-nizhnih-konechnostey-i-vozmozhnosti-ee-korreksii> (in Russian).
26. Klimakova Yu.R., Pshennikov A.S., Povarov V.O., Kamaev A.A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease of the lower extremities (literature review). *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2023; 11(2): 241–256 (in Russian).
27. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19:16-21.
28. Sushkou S.A., Samsonava I.V., Galishevich M.M. Expression of the proinflammatory marker CD34 in varicose leg veins. *Phlebologie.* 2015; 44(1): 19–23.
29. Akar İ., İnce İ., Aslan C., Benli İ., Demir O., Altındeger N., Dogan A., Ceber M. Oxidative stress and prolidase enzyme activity in the pathogenesis of primary varicose veins. *Vascular.* 2018; 26(3): 315–321.
30. Lim C.S., Shalhoub J., Gohel M.S., et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease – a potential therapeutic target? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010; 8(1): 75–85.
31. Ghaderian S.M., Khodaii Z. Tissue remodeling investigation in varicose veins. *Int J Mol Cell Med.* 2012; 1(1): 50-61.
32. Birdina J., Pilmane M., Ligiers A. The morphofunctional changes in the wall of varicose veins. *Ann Vasc Surg.* 2017; 42: 274–84.

33. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2017; 46: 380–393.
34. Pocock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schönbein G.W. Cellular and molecular basis of venous insufficiency. *Vasc. Cell*. 2014; 6(1): 24.
35. Sushkov S.A., Miadelets O.D., Korobov G.D. Comparative analysis of morphological alterations in deep veins in different forms of primary varicosis. *Flebologiya*. 2012; 6(3): 46–51 (in Russian).
36. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction as a typical pathological condition. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2022; 21(2): 4-15 (in Russian).
37. Tarbell J.M., Cancel L.M. The glycocalyx and its significance in human medicine. *J Intern Med*. 2016; 280: 97–113.
38. Vlasov T. D., Lazovskaya O. A., Shiman'ski D. A., i dr. Endothelial glycocalyx: research methods and prospects for their application in the assessment of endothelial dysfunction. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2020; 19(1): 5–16 (in Russian).
39. Diaz J.A., Giancesini S., Khalil R.A. Glycocalyx disruption, endothelial dysfunction and vascular remodeling as underlying mechanisms and treatment targets of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2024; 43: 563-90.
40. Jiang X.Z., Luo K.H., Ventikos Y. Understanding the role of endothelial glycocalyx in mechanotransduction via computational simulation: a mini review. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 732815.
41. Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling. *J Cell Mol Med*. 2017; 21: 1457–1462.
42. Zeng Y., Waters M., Andrews A., et al. Fluid shear stress induces the clustering of heparan sulfate via mobility of glypican-1 in lipid rafts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 305: H811–820.

43. Ebong E.E., Lopez-Quintero S.V., Rizzo V., et al. Shear-induced endothelial NOS activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1. *Integr Biol (Camb)*. 2014; 6: 338–347.
44. Zeng Y., Liu J. Role of glypican-1 in endothelial NOS activation under various steady shear stress magnitudes. *Exp Cell Res*. 2016; 348: 184–189.
45. Lamorte S., Ferrero S., Aschero S., et al. Syndecan-1 promotes the angiogenic phenotype of multiple myeloma endothelial cells. *Leukemia*. 2012; 26(5): 1081–1090.
46. Baeyens N., Mulligan-Kehoe M.J., Corti F., et al. Syndecan 4 is required for endothelial alignment in flow and atheroprotective signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111: 17308–17313.
47. Zhang L., Zeng M., Fan J., et al. Sphingosine-1-phosphate maintains normal vascular permeability by preserving endothelial surface glycocalyx in intact microvessels. *Microcirculation*. 2016; 23: 301–310.
48. Raffetto J.D., Ligi D., Maniscalco R., et al. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *J Clin Med*. 2020; 10: 29.
49. Liu J.X., Yan Z.P., Zhang Y.Y., et al. Hemodynamic shear stress regulates the transcriptional expression of heparan sulfate proteoglycans in human umbilical vein endothelial cell. *Cell Mol Biol*. 2016; 62: 28–34.
50. Nishida R., Suzuki D., Akimoto Y., et al. Exploring the pathophysiological mechanism of interstitial edema focusing on the role of macrophages and their interaction with the glycocalyx. *J Oral Biosci*. 2023; 65: 111–118.
51. Doganci S., Ince M.E., Demeli M. et al. Sulodexide develops contraction in human saphenous vein via endothelium-dependent nitric oxide pathway. *J Clin Med*. 2023; 12(3): 1019.
52. Zieliński A., Jasińska-Sumińska K., Bręborowicz A., et al. Changes of the serum properties and its effect on the endothelial cells restoration in patients with chronic venous disease treated with sulodexide. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024; 12: 101941.

53. Mannello F., Medda V., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013; 11: 354–365.

54. Bignamini A.A., Matuška J. Sulodexide for the symptoms and signs of chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020; 37: 1013–1033.

55. Andreozzi G.M., Bignamini A.A., Davì G., et al. SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The sulodexide in secondary prevention of recurrent deep vein thrombosis (SURVET) study: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2015; 132: 1891–1897.

56. Kargin V.D., Bessmeltsev S.S., Soldatenkov V.E. et al. Therapeutic angiogenesis in the treatment of chronic limb ischemia. *Medline.ru.* 2013; 14:135-147 (In Russian).