

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Сердечно-сосудистая хирургия

Vascular Surgery

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-3-704-719

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКА ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА ОСНОВЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

А.А. КАМАЕВ, Р.Е. КАЛИНИН, И.А. СУЧКОВ, А.С. ПШЕННИКОВ

Кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Введение: варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание венозной системы, которое может приводить к развитию хронической венозной недостаточности и трофических нарушений, существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Несмотря на активное изучение отдельных биохимических и генетических факторов, до настоящего времени отсутствуют интегральные прогностические модели, позволяющие персонализированно оценивать риск формирования тяжёлых форм заболевания.

Цель исследования: оценка биохимических и генетических факторов, ассоциированных с тяжёлыми формами ВБВНК (C4-C6 по классификации CEAP) для разработки подхода к персонализированной стратификации риска.

Материал и методы: в обсервационное сравнительное исследование включён 371 пациент с ВБВНК, из которых 187 имели клинические классы C2-C3 и 184 – C4-C6. Всем пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. В периферической венозной крови определялись уровни E-селектина, MCP-1, MMP-2, VEGF и MMP-9 методом иммуноферментного анализа. Генотипирование 13 однонуклеотидных полиморфизмов проводилось методом ПЦР в реальном времени.

Результаты: пациенты с тяжёлыми формами заболевания были статистически значимо старше и имели более высокие уровни всех исследуемых биохимических маркёров ($p < 0,001$). Независимыми предикторами развития классов C4-C6 оказались уровни MMP-9 (OR=1,248), MMP-2 (OR=1,015), VEGF (OR=1,016), возраст пациента, а также полиморфизмы *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012. Комбинированная прогностическая модель продемонстрировала высокую дискриминирующую способность (AUC=0,91) при чувствительности 81% и специфичности 88%.

Заключение: разработанная модель позволяет осуществлять персонализированную оценку риска прогрессирования варикозной болезни и может использоваться для раннего выявления пациентов с высоким риском развития тяжёлых форм заболевания.

Ключевые слова: варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, биохимические маркёры, генетические полиморфизмы, прогнозирование риска.

Для цитирования: Камаев АА, Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС. Персонализированная оценка риска тяжёлых форм варикозной болезни вен нижних конечностей на основе биохимических и генетических показателей. *Вестник Авиценны*. 2026;28(3):704-19. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-704-719>

PERSONALIZED ASSESSMENT OF THE RISK OF SEVERE VARICOSE VEINS OF THE LOWER LIMBS BASED ON BIOCHEMICAL AND GENETIC INDICATORS

A.A. KAMAEV, R.E. KALININ, I.A. SUCHKOV, A.S. PSHENNIKOV

Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

Background: Varicose veins of the lower extremities (VVLE) is a chronic, progressive disorder of the venous system. It can lead to chronic venous insufficiency and trophic disorders, which significantly impair a patient's quality of life. Despite extensive research on individual biochemical and genetic factors, integrated prognostic models for personalized risk assessment of severe forms of the disease remain lacking.

Objective: To evaluate biochemical and genetic factors associated with severe forms of VVLE (classes C4-C6 according to the CEAP classification) to develop a personalized risk stratification approach.

Methods: This observational comparative study included 371 patients with VVLE. Of these, 187 patients had clinical classes C2-C3, and 184 had classes C4-C6. All patients underwent duplex ultrasound scanning of the lower extremity veins. Peripheral venous blood levels of E-selectin, MCP-1, MMP-2, VEGF, and MMP-9 were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Genotyping of 13 single-nucleotide polymorphisms was performed using real-time PCR.

Results: Patients with severe disease were significantly older and had higher levels of all studied biochemical markers ($p < 0.001$). Independent predictors for the development of classes C4-C6 were patient age, the levels of MMP-9 (OR=1.248), MMP-2 (OR=1.015), and VEGF (OR=1.016), as well as the genetic polymorphisms *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012. The combined predictive model demonstrated high discriminatory ability (AUC=0.91) with a sensitivity of 81% and a specificity of 88%.

Conclusion: The developed model enables personalized risk assessment of varicose vein progression. It can identify patients at high risk of developing severe forms of the disease early.

Keywords: Varicose veins, chronic venous insufficiency, biochemical markers, genetic polymorphisms, risk prediction.

For citation: Kamaev AA, Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Personalizirovannaya otsenka riska tyazhyolykh form varikoznoy bolezni ven nizhnikh konechnostey na osnove biokhimicheskikh i geneticheskikh pokazateley [Personalized assessment of the risk of severe varicose veins of the lower limbs based on biochemical and genetic indicators]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(3):704-19. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-3-704-719>

ВВЕДЕНИЕ

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) является хроническим заболеванием венозной системы, при котором преимущественно поражаются подкожные вены с последующим нарушением венозного оттока. По мере прогрессирования заболевания формируется хроническая венозная недостаточность, клинические проявления которой включают отёки, гиперпигментацию, венозную экзему, липодерматосклероз и трофические язвы, существенно ухудшающие функциональное состояние и качество жизни пациентов [1, 2]. Развитие данных осложнений определяет клиническую и социальную значимость заболевания и обуславливает необходимость своевременной диагностики и прогнозирования его течения.

Высокая распространённость хронических заболеваний вен свидетельствует о значимой роли наследственных факторов в формировании варикозной болезни. Согласно данным эпидемиологических и семейных исследований, риск развития заболевания у потомков существенно возрастает при наличии варикозной болезни у родителей [3, 4]. Эти наблюдения указывают на важную роль генетической предрасположенности в этиологии хронической венозной патологии.

Современные представления о патогенезе варикозной болезни рассматривают её как мультифакторный процесс, в котором наследственно обусловленные генетические варианты формируют предрасположенность к развитию заболевания и могут инициировать изменения молекулярных механизмов, регулирующих воспаление, эндотелиальную функцию и структурное ремоделирование венозной стенки. В литературе описан широкий спектр генов, вовлечённых в регуляцию структуры внеклеточного матрикса, тонуса вен и процессов сосудистого ремоделирования. К ним относятся гены, кодирующие коллагены I и III типов, определяющие механическую прочность стенки вены, а также матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, участвующие в деградации и восстановлении волокнистого компонента соединительной ткани [5, 6]. Существенную роль играет и система проколлагена, обеспечивающая синтез коллагеновых волокон.

Отдельное значение придаётся генам, связанным с ангиогенезом и воспалением. Факторы сосудистого роста, включая VEGF и его рецепторы, регулируют процессы неоангиогенеза и эндотелиальной активации, а нарушение их экспрессии может способствовать патологическому ремоделированию микроциркуляторного русла, развитию локальной гиперемии и поддержанию воспалительных изменений венозной стенки. Провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и IL-1, вовлечены в поддержание хронического воспаления в венозной стенке, усиливая структурные и функциональные нарушения [7, 8]. Кроме того, описаны гены, участвующие в регуляции клеточного стресса, метаболизма и ремоделирования сосудистой стенки, которые могут модифицировать индивидуальный риск развития варикозной болезни.

Несмотря на значимость генетических факторов, их клиническая реализация во многом определяется воздействием внешних условий и образом жизни пациента. Это подтверждает кон-

INTRODUCTION

Varicose veins of the lower extremities (VVLE) is a chronic progressive disease of the venous system that predominantly affects the subcutaneous veins, resulting in impaired venous outflow. As the disease advances, chronic venous insufficiency develops. Clinical manifestations of this stage include edema, hyperpigmentation, venous eczema, lipodermatosclerosis, and trophic ulcers, which significantly impair patients' functional status and quality of life [1, 2]. These complications determine the clinical and social significance of the disease, necessitating timely diagnosis and accurate prognosis of its course.

The high prevalence of chronic venous disease suggests a significant role for hereditary factors in varicose vein development. Genetic epidemiology and family studies indicate that the risk of developing the condition increases significantly when parents have varicose veins [3, 4]. These observations highlight the critical role of genetic predisposition in the etiology of chronic venous pathology.

Current understanding of varicose vein pathogenesis views it as multifactorial. In this framework, hereditary genetic variants predispose individuals to the disease and can trigger changes in the molecular mechanisms regulating inflammation, endothelial function, and venous wall remodeling. The literature describes a wide range of genes that regulate extracellular matrix structure, venous tone, and vascular remodeling. These include genes encoding types I and III collagens, which determine the mechanical strength of the vein wall, as well as matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs), which degrade and restore the fibrous component of connective tissue [5, 6]. The procollagen system, which ensures collagen fiber synthesis, also plays a significant role.

Genes associated with angiogenesis and inflammation are particularly important. Vascular growth factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors, regulate neoangiogenesis and endothelial activation. Impaired expression of these factors can contribute to pathological remodeling of the microcirculatory bed, local hyperemia, and persistent inflammatory changes in the venous wall. Proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1), help maintain chronic inflammation within the venous wall, thereby exacerbating structural and functional disorders [7, 8]. In addition, genes that regulate cellular stress, metabolism, and vascular wall remodeling have been described and can modify an individual's risk of developing varicose veins.

Despite the importance of genetic factors, external conditions and the patient's lifestyle largely shape their clinical manifestation. This observation supports a multilevel pathogenesis of chronic venous disease, in which genetic predisposition is expressed through distinct biochemical and hemodynamic mechanisms. A key link in this pathogenesis involves hemodynamic disturbances, including altered blood flow patterns and reduced shear stress on the endothelial surface. Under conditions of ve-

цепцию многоуровневого патогенеза хронических заболеваний вен, в котором генетическая предрасположенность реализуется через биохимические и гемодинамические механизмы. Важнейшим звеном патогенеза хронических заболеваний вен являются гемодинамические нарушения, сопровождающиеся изменением характера кровотока и снижением напряжения сдвига на эндотелиальной поверхности. В условиях венозного стаза формируются зоны с критически низким или отсутствующим напряжением сдвига, что приводит к эндотелиальной дисфункции, активации провоспалительных сигнальных путей и нарушению синтеза вазоактивных медиаторов [9, 10]. Эти процессы сопровождаются изменением экспрессии молекул адгезии и запуском каскадов воспалительных и протеолитических реакций.

Патологические изменения стенки вены отражаются в динамике биохимических маркеров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, воспаление, оксидативный стресс и деградацию внеклеточного матрикса. К ним относятся селектины, молекулы межклеточной адгезии, хемокины, сосудистые факторы роста, а также матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы [1, 9]. На молекулярном уровне гемодинамические нарушения приводят к активации транскрипционных факторов, дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилатирующих механизмов, индукции апоптоза эндотелиальных клеток и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток венозной стенки.

Клиническая значимость варикозной болезни обусловлена её склонностью к прогрессированию. По данным крупных популяционных исследований, более чем у 30% пациентов с варикозным расширением вен наблюдается развитие тяжёлых форм заболевания, соответствующих классам C4-C6 по классификации CEAP, сопровождающихся трофическими нарушениями [11]. Эти данные подчёркивают необходимость раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания.

Ранее опубликованные исследования в основном были посвящены оценке отдельных биохимических маркеров или отдельных генетических полиморфизмов и их связи с тяжестью варикозной болезни. Так, в ряде работ анализировалась ассоциация полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов с развитием заболевания, однако полученные результаты носили ограниченный или противоречивый характер [12]. В других исследованиях показана значимая роль маркеров эндотелиальной дисфункции и ремоделирования внеклеточного матрикса у пациентов с хронической венозной недостаточностью и трофическими нарушениями [13, 14]. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют исследования, в которых была бы проведена комплексная оценка биохимических маркеров веноспецифического воспаления в сочетании с анализом генетических полиморфизмов, участвующих в формировании варикозной трансформации вен, в рамках единой прогностической модели.

В этой связи, разработка интегральных методов прогнозирования, объединяющих клинические, биохимические и молекулярно-генетические параметры, представляет собой актуальное направление современной флебологии и соответствует принципам прецизионной медицины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка биохимических и генетических факторов, ассоциированных с тяжёлыми формами ВВБН (C4-C6 по классификации CEAP), для разработки подхода к персонализированной стратификации риска.

nous stasis, zones with critically low or completely absent shear stress are formed. These events lead to endothelial dysfunction, activation of proinflammatory signaling pathways, and impaired synthesis of vasoactive mediators [9, 10]. These processes are accompanied by changes in adhesion-molecule expression and the initiation of inflammatory and proteolytic cascades.

Pathological changes in the vein wall are reflected in the dynamics of biochemical markers characterizing endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, and extracellular matrix degradation. These markers include selectins, intercellular adhesion molecules, chemokines, vascular growth factors, and matrix metalloproteinases and their inhibitors [1, 9]. At the molecular level, hemodynamic disturbances activate transcription factors, disrupt the balance between vasoconstrictor and vasodilator mechanisms, induce endothelial cell apoptosis, and stimulate venous smooth muscle cell proliferation.

The clinical significance of varicose veins stems primarily from their tendency to progress. Large-scale population studies show that more than 30% of patients with varicose veins develop severe forms of the disease, corresponding to classes C4-C6 according to the CEAP classification and accompanied by trophic disorders [11]. These data emphasize the critical need to identify patients at high risk of an unfavorable disease course early.

Previously published studies have mainly focused on evaluating individual biochemical markers or isolated genetic polymorphisms and their associations with varicose vein severity. For example, several studies have analyzed the association between matrix metalloproteinase and inhibitor gene polymorphisms and disease development; however, the results were limited or contradictory [12]. Other studies have demonstrated the significant role of markers of endothelial dysfunction and extracellular matrix remodeling in patients with chronic venous insufficiency and trophic disorders [13, 14]. However, to date, no studies have provided a comprehensive, simultaneous assessment of biochemical markers of vein-specific inflammation and genetic polymorphisms involved in varicose vein transformation within a unified prognostic model.

In this regard, developing integrated forecasting methods that combine clinical, biochemical, and molecular genetic parameters is highly relevant to modern phlebology. It aligns directly with the principles of precision medicine.

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the biochemical and genetic factors associated with severe forms of VVLE (classes C4-C6 according to the CEAP classification) to develop an integrated approach to personalized risk stratification.

METHODS

This observational comparative study included 371 patients with VVLE. The median age was 44 [37; 51] years. Men constituted 31.8% (n=118) of the total sample, and women accounted for 68.2% (n=253). The median body mass index (BMI) was 22.0 [20.1; 24.0] kg/m². Based on the CEAP classification, we divided patients into two groups: C2-C3 (187 patients) and C4-C6 (184 patients).

We comprehensively assessed all study participants for baseline clinical and demographic characteristics (Table 1). We also analyzed peripheral venous blood to evaluate biochemical

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационное сравнительное исследование был включён 371 пациент с ВБВНК. Медиана возраста обследованных составила 44 [37; 51] года. Мужчины составили 31,8% (n=118) от общей выборки, женщины – 68,2% (n=253). Медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 22,0 [20,1; 24,0] кг/м². В зависимости от клинического класса заболевания, согласно классификации CEAP, пациенты были распределены на две группы: группу C2-C3, включившую 187 пациентов, и группу C4-C6, включившую 184 пациента.

У всех участников исследования оценивались исходные клинико-демографические характеристики (табл. 1), уровни биохимических маркёров веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции, а также генетические полиморфизмы, ассоциированные с патогенезом хронических заболеваний вен.

При сравнении исходных характеристик групп (табл. 1) выявлены статистически значимые различия по возрасту и ИМТ: пациенты группы C4-C6 были старше пациентов группы C2-C3 (p<0,001), медиана ИМТ также была выше в группе C4-C6, чем в группе C2-C3 (p<0,001). По половому составу статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (p>0,05).

Сравнение категориальных клинических характеристик показало, что группы были сопоставимы по наличию артериальной гипертензии, ХСН, заболеваний ЖКТ и наследственной предрасположенности к варикозной болезни (p>0,05 для всех показателей). Вместе с тем, ИБС статистически значимо чаще встречалась у пациентов группы C4-C6 (p=0,036), как и хронические заболевания суставов (p=0,002).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей для верификации диагно-

markers of vein-specific inflammation and endothelial dysfunction. Finally, we performed molecular genetic analysis to evaluate specific genetic polymorphisms associated with chronic venous disease pathogenesis.

When comparing baseline characteristics across study groups (Table 1), we found statistically significant differences in age and BMI. Patients in the C4-C6 group were older than those in the C2-C3 group (p<0.001), and the median BMI was also significantly higher in the C4-C6 group than in the C2-C3 group (p<0.001). We found no statistically significant intergroup differences in gender composition (p>0.05).

A comparison of categorical clinical characteristics showed comparable prevalence of arterial hypertension, CHF, chronic gastrointestinal diseases, and family history of varicose veins (p>0.05 for all parameters). However, CAD was statistically significantly more common in patients in the C4-C6 group (p=0.036), as were chronic joint diseases (p=0.002).

All patients underwent duplex ultrasound scanning of the lower extremity veins to verify the diagnosis, clarify the clinical stage of the disease, and assess the nature of venous reflux. We performed this assessment using the GE LOGIQ V2 portable ultrasound system (GE Healthcare, China).

For the laboratory phase, we collected peripheral venous blood samples from all patients. The concentrations of biochemical markers characterizing endothelial dysfunction and vein-specific inflammation – including E-selectin, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), vascular endothelial growth factor (VEGF), and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) – were determined by enzyme-linked im-

Таблица 1 Сопоставимость показателей по группам

Table 1 Baseline clinical and demographic characteristics of patients across study groups

Показатель Parameter	Группа C2-C3 Group C2-C3 (n=187)	Группа C4-C6 Group C4-C6 (n=184)	p
Me [Q1; Q3]			
Возраст, лет Age, years	41 [35; 48]	46 [39; 54]	<0.001**
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	21.3 [19.5; 23.4]	22.7 [21.1; 24.6]	<0.001**
% (n)			
Пол (женский) Gender (female)	67.4 (126)	69.0 (127)	>0.05
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	16.0 (30)	21.7 (40)	>0.05
ИБС CAD	3.7 (7)	9.2 (17)	=0.036*
ХСН CHF	8.0 (15)	9.2 (17)	>0.05
Хронические болезни суставов Chronic joint diseases	12.8 (24)	26.1 (48)	=0.002
Хронические болезни ЖКТ Chronic GI diseases	14.4 (27)	21.2 (39)	>0.05
Наследственная предрасположенность Hereditary predisposition	76.5 (143)	75.0 (138)	>0.05

Примечания: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию хи-квадрат; * – по точному критерию Фишера; ** – по критерию Манна-Уитни); ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Notes: p represents the statistical significance of differences between groups (determined by Chi-square test; * – by Fisher's exact test; ** – by Mann-Whitney U test); BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CHF – chronic heart failure; GI – gastrointestinal

за, уточнения стадии заболевания и оценки характера венозного рефлюкса с использованием портативной ультразвуковой системы GE LOGIQ V2 (GE Healthcare, China).

Для лабораторного этапа исследования у всех пациентов осуществлялся забор периферической венозной крови. Определение концентраций биохимических маркеров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию и веноспецифическое воспаление, включая Е-селектин, MCP-1, MMP-2, VEGF и MMP-9, выполнялось методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих диагностических наборов (Abfrontier Human ELISA Kit, South Korea) в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Генетическое исследование включало анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с процессами ангиогенеза, воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и эндотелиальной дисфункции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR). Были исследованы полиморфизмы *VEGFA* (rs2010963), *SELE* (rs5361, rs3917406), *SELP* (rs6136), *TIMP-1* (rs4898), *MMP9* (rs11697325), *SOD1* (rs1799784), *MMP1* (rs1799750), *MMP2* (rs243865), *COL1A1* (rs1800012), *NOS3* (rs2070744), *CRP* (rs1130864) и *EDN1* (rs5370).

Этическое заявление. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова (протокол № 7 от 10.02.2020) и зарегистрировано в Регистре методов лечения хронических заболеваний вен (RRT_CVD 2.023).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Характер распределения количественных признаков оценивался с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении в обеих сравниваемых группах данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), межгрупповые различия оценивались с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормального распределения хотя бы в одной из сравниваемых групп количественные данные представлялись в виде медианы и межквартильного интервала $Me [Q1; Q3]$, а межгрупповые различия оценивались U-критерием Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера при малых ожидаемых частотах. Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$. Для выявления факторов, независимо ассоциированных с развитием тяжёлых форм варикозной болезни (C4-C6), применялся многофакторный логистический регрессионный анализ с бинарным исходом. Прогностическая эффективность отдельных показателей и итоговой модели оценивалась с использованием ROC-анализа с расчётом площади под ROC-кривой (AUC). Дополнительно проводилась оценка калибровки модели с анализом соответствия прогнозируемых и фактических вероятностей развития тяжёлых форм заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ биохимических показателей выявил статистически значимые различия в зависимости от клинического класса варикозной болезни по CEAP. У пациентов с клиническими классами C4-C6, характеризующимися наличием трофических изменений кожи, уровни всех исследуемых биохимических маркеров были статистически значимо выше, чем у пациентов с классами C2-C3 (табл. 2).

munosorbent assay (ELISA) using commercial diagnostic kits (Abfrontier Human ELISA Kit, South Korea) in strict accordance with the manufacturer's instructions.

The molecular genetic phase involved analyzing single-nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with angiogenesis, inflammation, extracellular matrix remodeling, and endothelial dysfunction. We performed genotyping via real-time polymerase chain reaction (qPCR). The following specific polymorphisms were examined: *VEGFA* (rs2010963), *SELE* (rs5361, rs3917406), *SELP* (rs6136), *TIMP1* (rs4898), *MMP9* (rs11697325), *SOD1* (rs1799784), *MMP1* (rs1799750), *MMP2* (rs243865), *COL1A1* (rs1800012), *NOS3* (rs2070744), *CRP* (rs1130864), and *EDN1* (rs5370).

Ethics statement. The Local Ethics Committee of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov approved the study protocol (Protocol No. 7, dated February 10, 2020), and it was registered in the Registry of Treatment Methods for Chronic Venous Diseases (RRT_CVD 2.023).

Statistical analysis. We processed the data using IBM SPSS Statistics (version 26.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). We assessed the distribution of quantitative variables using the Kolmogorov-Smirnov test. For normally distributed data in both groups, we presented results as the arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$), and assessed intergroup differences using Student's t-test for independent samples. When at least one group did not follow a normal distribution, we expressed quantitative data as the median and interquartile range ($Me [Q1; Q3]$), and evaluated intergroup differences using the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were compared using Pearson's chi-square (χ^2) test, or Fisher's exact test when expected cell frequencies were small. We considered differences statistically significant at $p < 0.05$. To identify factors independently associated with the development of severe forms of varicose veins (classes C4-C6), we performed multivariate binary logistic regression analysis. We evaluated the prognostic efficacy of individual parameters and the final combined model using Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis and the area under the ROC curve (AUC). We also assessed model calibration by comparing predicted and actual probabilities of developing severe disease.

RESULTS

Analysis of biochemical parameters revealed statistically significant differences by CEAP clinical class of varicose veins. Patients in classes C4-C6 showed significantly higher levels of the studied biomarkers than those in classes C2-C3, indicating a correlation with trophic skin changes (Table 2).

Thus, more severe clinical manifestations of varicose veins (CEAP classes C4-C6) were associated with significantly higher levels of markers of endothelial activation, inflammation, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling.

Along with these differences in biochemical parameters, we identified distinct genotype distribution patterns by clinical class of varicose veins according to the CEAP classification (Table 3).

Table 3 shows statistically significant differences in genotype distributions between groups C2-C3 and C4-C6 for *VEGFA* rs2010963, *SELP* rs6136, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012, highlighting distinct genetic profiles in advanced varicose vein cases.

A multivariate binary logistic regression analysis was conducted to identify independent risk factors, with detailed findings presented in Table 4.

Таблица 2 Биохимические показатели в зависимости от клинического класса ВБВНК**Table 2** Biochemical parameters depending on the clinical class of VVLE

Показатель Parameter	Группа C2-C3 Group C2-C3 (n=187)	Группа C4-C6 Group C4-C6 (n=184)	p
M±SD			
Е-селектин, нг/мл E-selectin, ng/mL	53.78±16.36	59.40±10.39	<0.001
МСП-1, пг/мл MCP-1, pg/mL	214.61±57.38	242.91±62.28	<0.001
ММР-2, нг/мл MMP-2, ng/mL	345.69±66.87	448.89±81.52	<0.001
Me [Q1; Q3]			
VEGF, пг/мл VEGF, pg/mL	98.50 [75.40; 124.85]	153.45 [116.13; 196.13]	<0.001*
ММР-9, нг/мл MMP-9, ng/mL	10.40 [7.25; 15.20]	19.00 [14.78; 22.53]	<0.001*

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами (по критерию Стьюдента; * – по критерию Манна-Уитни)

Note: p – statistical significance of differences between groups (Student's t-test; * – Mann-Whitney U-test)

Таким образом, наличие более тяжёлых клинических проявлений варикозной болезни, соответствующих классам C4-C6 по CEAP, ассоциировалось с более высокими уровнями маркеров эндотелиальной активации, воспаления, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса.

Наряду с различиями биохимических показателей, выявлены особенности распределения генотипов в зависимости от клинического класса варикозной болезни по CEAP (табл. 3).

Как видно из табл. 3, статистически значимые различия между группами C2-C3 и C4-C6 установлены для полиморфизмов *VEGFA* rs2010963, *SELP* rs6136, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012.

С целью определения независимых факторов риска развития тяжёлых форм варикозной болезни был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты логистической регрессии отображены в табл. 4.

На основании полученных данных для большей наглядности был построен Forest plot график для предикторов тяжести варикозной болезни (рис. 1).

Наиболее значимым биохимическим предиктором тяжести заболевания оказался уровень ММР-9, увеличение которого ассоциировалось с существенным ростом вероятности формирования классов C4-C6 (OR=1,248; 95% ДИ 1,164-1,338; p<0,001). Также независимыми факторами риска явились уровни ММР-2 (OR=1,015; 95% ДИ 1,010-1,020; p<0,001) и VEGF (OR=1,016; 95% ДИ 1,008-1,023; p<0,001). Возраст пациента сохранял независимую ассоциацию с тяжестью заболевания (OR=1,051; 95% ДИ 1,011-1,092; p=0,012).

Среди генетических факторов статистически значимую связь с развитием тяжёлых форм варикозной болезни продемонстрировали полиморфизмы *VEGFA* rs2010963 (OR=1,930; p=0,006), *MMP2* rs243865 (OR=2,143; p=0,003) и *COL1A1* rs1800012 (OR=1,907; p=0,008). Наличие данных генетических вариантов увеличивало риск формирования тяжёлого течения заболевания почти в два раза. Для полиморфизмов *SELE* rs3917406 и *SELP* rs6136 независимой статистически значимой ассоциации с тяжестью варикозной болезни выявлено не было.

На основании результатов логистической регрессии была построена прогностическая модель развития тяжёлых форм варикозной болезни. Площадь под ROC-кривой для комбинированной модели, включающей клинико-демографические, биохимические

Based on the data, we created a forest plot for clarity. Plot of predictors of varicose vein severity (Fig. 1).

The most significant biochemical predictor of disease severity was MMP-9 level; higher levels were strongly associated with a higher probability of presenting with CEAP classes C4-C6 (OR=1.248; 95% CI: 1.164-1.338; p<0.001). Additionally, MMP-2 (OR=1.015; 95% CI: 1.010-1.020; p<0.001) and VEGF (OR=1.016; 95% CI: 1.008-1.023; p<0.001) were independent risk factors. Patient age also maintained a significant independent association with advanced disease severity (OR=1.051; 95% CI: 1.011-1.092; p=0.012).

Among the molecular genetic factors, statistically significant associations with the development of severe forms of varicose veins were demonstrated by the *VEGFA* rs2010963 (OR=1.930; 95% CI: 1.206-3.090; p=0.006), *MMP2* rs243865 (OR=2.143; 95% CI: 1.301-3.531; p=0.003), and *COL1A1* rs1800012 (OR=1.907; 95% CI: 1.185-3.071; p=0.008) polymorphisms. These variant alleles increased the risk of a severe clinical course by approximately twofold. We found no independent, statistically significant association between *SELE* rs3917406 and *SELP* rs6136 and disease progression (p>0.05).

Based on these multivariate logistic regression results, we constructed an integrated prognostic model for the development of severe varicose veins. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) for this combined model – which incorporates clinical, demographic, biochemical, and genetic parameters – was 0.91, demonstrating excellent discriminatory power (Figs. 2, 3). At the mathematically optimal cut-off threshold, the predictive model yielded a sensitivity of 81% and a specificity of 88%.

Calibration analysis showed strong agreement between predicted and actual probabilities of developing severe forms of the disease, confirming the integrated model's statistical reliability (Fig. 4).

DISCUSSION

This study comprehensively assessed the clinical, demographic, biochemical, and molecular genetic factors associated with the development of severe forms of varicose veins. Our results confirm the multifactorial nature of the disease and show

Таблица 3 Сопоставимость генотипов по группам

Table 3 Genotype distribution between mild and severe VVLE groups

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Группа C2-C3 Group C2-C3 (n=187)	Группа C4-C6 Group C4-C6 (n=184)	p
VEGFA	rs2010963	GG: 75 GC: 97 CC: 15	GG: 56 GC: 88 CC: 40	=0.001
SELE	rs5361	GG: 106 GA: 59 AA: 22	GG: 98 GA: 68 AA: 18	>0.05
SELE	rs3917406	TT: 87 TG: 88 GG: 12	TT: 89 TG: 79 GG: 16	>0.05
SELP	rs6136	AA: 56 AG: 88 GG: 43	AA: 78 AG: 70 GG: 36	=0.044
TIMP-1	rs4898	CC: 91 CT: 65 TT: 31	CC: 78 CT: 67 TT: 39	>0.05
MMP9	rs11697325	AA: 66 AG: 102 GG: 19	AA: 77 AG: 84 GG: 23	>0.05
SOD1	rs1799784	GG: 124 GT: 61 TT: 2	GG: 135 GT: 48 TT: 1	>0.05
MMP1	rs1799750	2G/2G: 55 1G/2G: 102 1G/1G: 30	2G/2G: 51 1G/2G: 91 1G/1G: 42	>0.05
MMP2	rs243865	CC: 94 CT: 83 TT: 10	CC: 60 CT: 89 TT: 35	<0.001
COL1A1	rs1800012	GG: 67 GT: 92 TT: 28	GG: 46 GT: 90 TT: 48	=0.010
NOS3	rs2070744	TT: 62 TC: 101 CC: 24	TT: 57 TC: 95 CC: 32	>0.05
CRP	rs1130864	GG: 82 GA: 72 AA: 33	GG: 81 GA: 68 AA: 35	>0.05
EDN1	rs5370	GG: 67 GT: 75 TT: 45	GG: 73 GT: 72 TT: 39	>0.05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию хи-квадрат для произвольных таблиц)

Note: p represents the statistical significance of differences between the groups, calculated using the Chi-square test

и генетические параметры, составила 0,91, что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности модели (рис. 2, 3). При оптимальном пороговом значении вероятность модели обеспечивала чувствительность 81% и специфичность 88%.

Анализ калибровки продемонстрировал соответствие прогнозируемых и фактических вероятностей развития тяжёлых форм заболевания (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка клинико-демографических, биохимических и молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с развитием тяжёлых форм ВБВНК. Полученные результаты подтверждают мультифакторную природу заболевания и демонстрируют, что прогрессирование ва-

that progression of varicose veins to advanced CEAP stages (C4-C6) is accompanied by pronounced activation of inflammatory, proteolytic, and angiogenic processes, further modulated by the patient's individual genetic characteristics.

Analysis of clinical and demographic parameters showed that age is an independent risk factor for developing severe varicose veins. This finding is consistent with large population-based studies indicating the cumulative nature of structural and functional changes in the venous wall over time. Despite the identified intergroup differences in BMI, this parameter did not demonstrate an independent association with disease severity in the multivariate model. This lack of significance may indicate that BMI exerts a secondary or permissive influence compared to the primary molecular mechanisms driving venous wall remodeling.

Таблица 4 Результаты логистической регрессии: факторы риска

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for severe varicose veins (Classes C4-C6)

Фактор Variable	OR	95% ДИ 95% CI	p	Интерпретация Interpretation
Клинико-демографические параметры Clinical and demographic parameters				
Возраст Patient age (per year)	1.051	[1.011; 1.092]	=0.012	Каждый год увеличивает риск на 5.1% Each additional year increases risk by 5.1%
ИМТ (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	1.026	[0.91; 1.156]	>0.05	Не влияет на риск Not independently associated with risk
Пол (1-м, 2-ж) Gender (female vs. male)	0.679	[0.331; 1.393]	>0.05	Женский пол не ассоциирован с риском Female gender not independently associated with risk
Наследственность (0-нет, 1-да) Hereditary predisposition	1.282	[0.594; 2.763]	>0.05	Незначимое влияние Not independently associated with risk
Биохимические показатели Biochemical markers				
Е-селектин (нг/мл) E-selectin (ng/mL)	0.998	[0.975; 1.022]	>0.05	Нет связи с риском Not independently associated with risk
MCP-1 (пг/мл) MCP-1 (pg/mL)	1.001	[0.995; 1.007]	>0.05	Незначимое влияние Not independently associated with risk
MMP-2 (нг/мл) MMP-2 (ng/mL)	1.015	[1.010; 1.020]	<0.001	Увеличивает риск на 1,5% на единицу Increases risk by 1.5% per unit increase
VEGF (пг/мл) VEGF (pg/mL)	1.016	[1.008; 1.023]	<0.001	Увеличивает риск на 1,6% на единицу Increases risk by 1.6% per unit increase
MMP-9 (нг/мл) MMP-9 (ng/mL)	1.248	[1.164; 1.338]	<0.001	Увеличивает риск на 24.8% на единицу Increases risk by 24.8% per unit increase
Генетические полиморфизмы Genetic polymorphisms				
VEGFA (rs2010963)	1.930	[1.206; 3.090]	=0.006	Гетерозигота/мутация → риск ×1.93 Presence of minor/ mutant allele increases risk by 1.93-fold
SELE (rs3917406)	1.011	[0.570; 1.793]	>0.05	Нет связи с риском Not independently associated with risk
SELP (rs6136)	0.720	[0.469; 1.105]	>0.05	Тенденция к снижению риска Non-significant trend toward reduced risk
MMP2 (rs243865)	2.143	[1.301; 3.531]	=0.003	Гетерозигота/мутация → риск ×2.14 Presence of minor/ mutant allele increases risk by 2.14-fold
COL1A1 (rs1800012)	1.907	[1.185; 3.071]	=0.008	Гетерозигота/мутация → риск ×1.91 Presence of minor/ mutant allele increases risk by 1.91-fold

рикозной болезни до стадий C4-C6 сопровождается выраженной активацией воспалительных, протеолитических и ангиогенных процессов, а также определяется индивидуальными генетическими особенностями пациентов.

Анализ клинико-демографических параметров показал, что возраст является независимым фактором риска формирования тяжёлых форм варикозной болезни. Это согласуется с данными популяционных исследований, указывающих на накопительный характер структурных и функциональных изменений венозной стенки с течением времени. Несмотря на выявленные межгрупповые различия по ИМТ, последний не продемонстрировал независимой ассоциации с тяжестью заболевания в многофакторной модели, что может свидетельствовать о вторичном характере его влияния по сравнению с молекулярными механизмами ремоделирования венозной стенки.

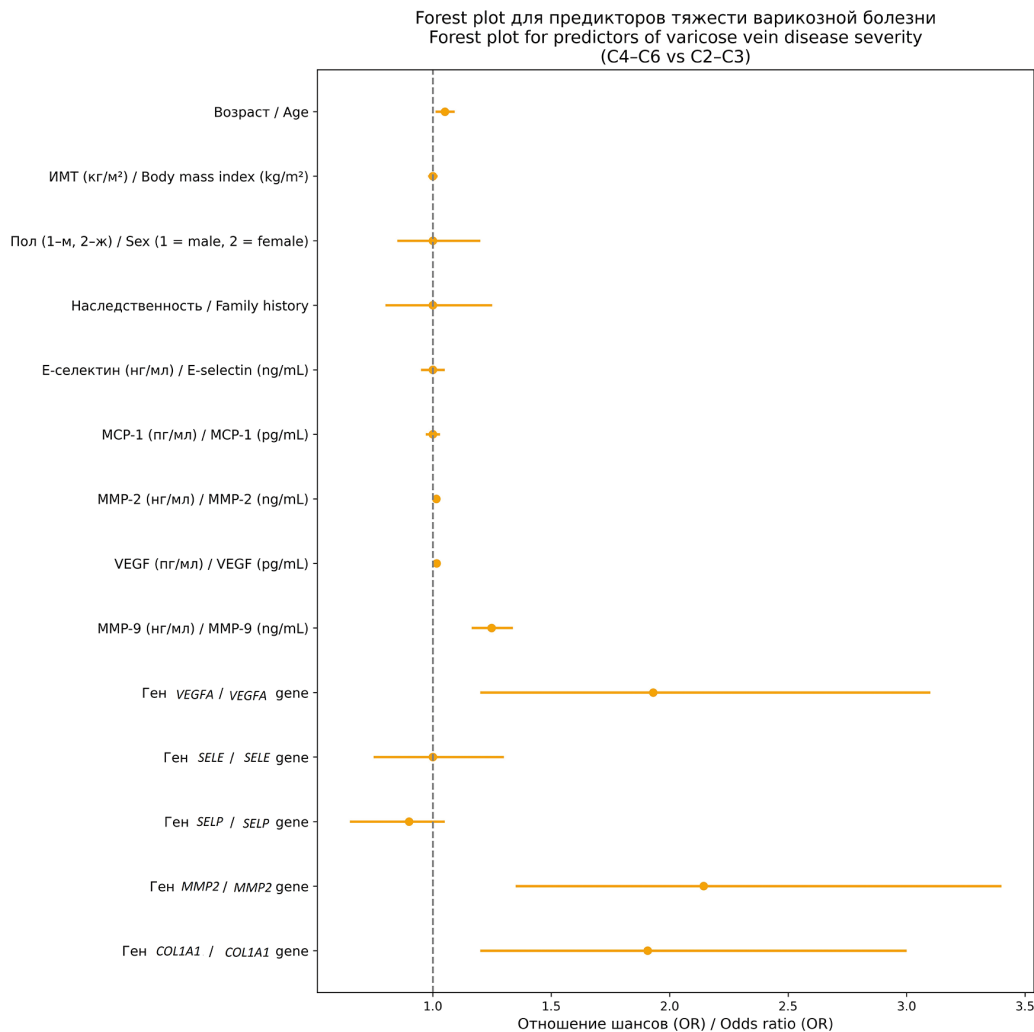
Особое внимание в настоящем исследовании заслуживает выраженное повышение уровней биохимических маркеров веноспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжёлыми формами варикозной болезни. Наиболее значимым предиктором прогрессирования заболевания оказался

Notably, this study found a marked increase in peripheral blood levels of biochemical markers characterizing vein-specific inflammation and endothelial dysfunction in patients with severe varicose veins. MMP-9 was the strongest predictor of disease progression, with the highest odds ratio in the multivariate model. MMP-9 is well documented to degrade extracellular matrix components, including collagen and elastin, directly compromising venous wall tensile strength and promoting pathological dilation [15, 16]. Our data confirm the direct pathogenetic significance of heightened proteolytic activity in structural venous remodeling and subsequent trophic disorders.

Along with MMP-9, elevated MMP-2 and VEGF levels demonstrated strong independent associations with varicose vein disease severity. Higher MMP-2 concentrations reflect accelerated extracellular matrix remodeling, while VEGF is a key mediator of angiogenesis and endothelial activation. The simultaneous, independent elevation of these markers in patients with severe disease highlights a closely linked network of inflammatory, angiogenic, and proteolytic pathways in chronic venous disorder pathogenesis.

Рис. 1 Forest plot для предикторов тяжести варикозной болезни

Fig. 1 Forest plot for predictors of varicose vein severity



уровень ММР-9, который продемонстрировал наибольшую величину отношения шансов в многофакторной модели. Известно, что ММР-9 играет ключевую роль в деградации компонентов вне-

As a primary pathogenetic link, VEGF regulates angiogenesis, endothelial cell proliferation, migration, and vascular permeability. Under conditions of chronic venous hypertension, increased production of VEGF promotes endothelial activation and microvascular remodeling. These changes directly contribute to local edema, a sustained inflammatory response, and impaired tissue microcirculation. Thus, elevated VEGF levels in C4-C6 patients appear to be mechanistically linked to the more pronounced microcirculatory failure and downstream trophic changes characteristic of these advanced clinical classes. Furthermore, the simultaneous independent associations of MMP-2, MMP-9, and VEGF with a severe disease phenotype suggest a pathogenetic intersection where proteolytic remodeling of the extracellular matrix, endothelial dysfunction, and pathological angiogenesis act synergistically to drive disease progression.

In contrast, although baseline E-selectin and MCP-1 levels were significantly higher in C4-C6 patients than in C2-C3 patients, these parameters did not remain

Рис. 2 ROC-кривые для клинко-демографических и биохимических показателей

Fig. 2 ROC curves for individual clinical, demographic, and biochemical parameters discriminating severe varicose veins (CEAP classes C4-C6 vs. C2-C3)

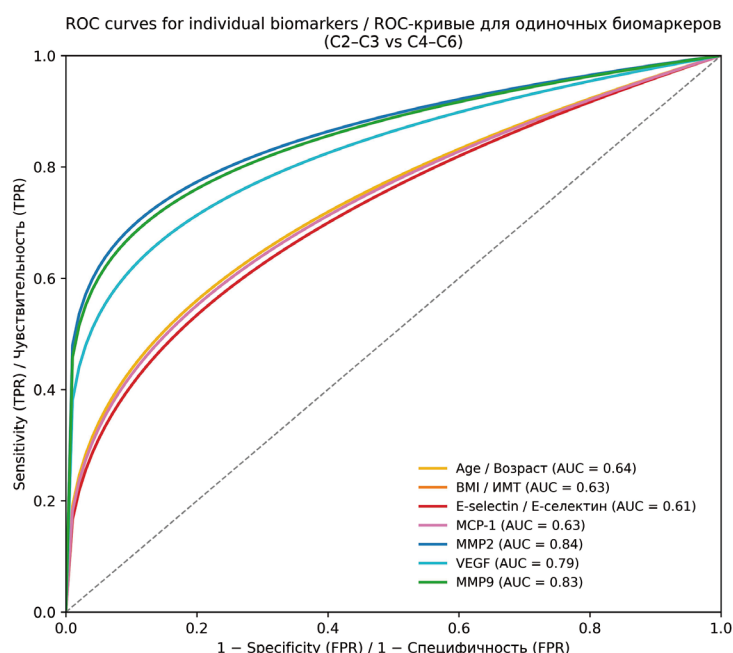


Рис. 3 ROC-кривая комбинированной модели

Fig. 3 ROC curve of the integrated predictive model for severe varicose veins

клеточного матрикса, включая коллаген и эластин, что приводит к снижению прочности венозной стенки и способствует ее дилатации [15, 16]. Полученные данные подтверждают патогенетическую значимость протеолитической активности в развитии трофических нарушений и структурной перестройки вен.

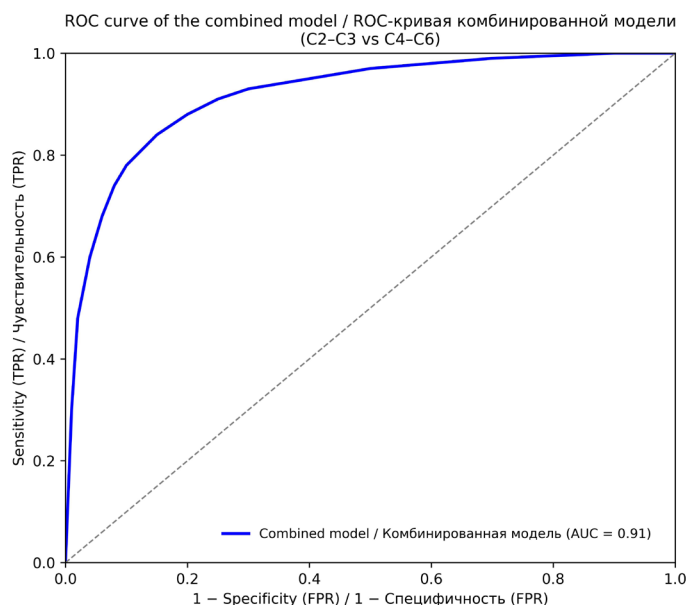
Наряду с MMP-9, независимую ассоциацию с тяжестью варикозной болезни продемонстрировали уровни MMP-2 и VEGF. Повышение концентрации MMP-2 отражает активацию процессов ремоделирования внеклеточного матрикса, тогда как VEGF является ключевым медиатором ангиогенеза и эндотелиальной активации. Совокупное увеличение данных маркеров у пациентов с тяжёлыми формами заболевания указывает на тесную взаимосвязь воспалительных, ангиогенных и протеолитических механизмов в патогенезе хронических заболеваний вен.

VEGF представляет другое патогенетическое звено и является одним из ключевых регуляторов ангиогенеза и функционального состояния эндотелия. Его повышенная продукция способствует эндотелиальной активации, увеличению сосудистой проницаемости и ремоделированию микроциркуляторного русла. В условиях хронической венозной гипертензии данные изменения могут поддерживать локальный отёк, воспалительную реакцию и нарушения тканевой микроциркуляции. Таким образом, повышение VEGF у пациентов C4-C6 может быть связано с более выраженными микроциркуляторными и трофическими изменениями, характерными для этих клинических классов. Одновременная независимая ассоциация MMP-2, MMP-9 и VEGF с тяжёлым фенотипом заболевания свидетельствует о сопряжённости протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса, эндотелиальной дисфункции и патологического ангиогенеза.

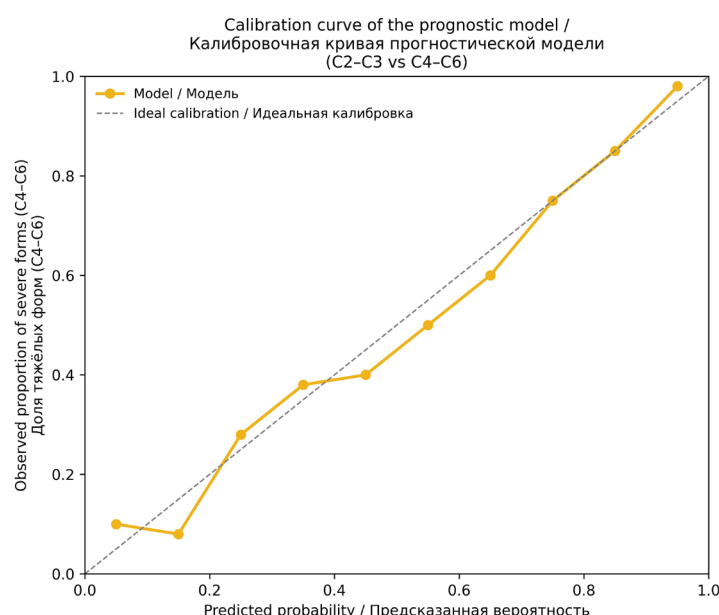
Несмотря на статистически значимое повышение уровней Е-селектина и MCP-1 у пациентов C4-C6 по сравнению с C2-C3, данные показатели не сохраняли независимой ассоциации с тяжёлыми формами заболевания в многофакторной модели. Е-селектин является молекулой адгезии, экспрессируемой активированными эндотелиальными клетками, и обеспечивает роллинг и адгезию лейкоцитов на поверхности эндотелия, создавая условия для их последующей миграции в сосудистую стенку и окружающие ткани. MCP-1 (CCL2) выполняет функцию хемоаттрактанта для моноцитов, способствует их рекрутированию в область воспаления и последующей дифференцировке в макрофаги. В условиях венозного стаза, венозной гипертензии и изменённого напряжения сдвига активация этих механизмов способствует поддержанию локального воспалительного ответа и структурного ремоделирования венозной стенки. Более высокие концентрации Е-селектина и MCP-1 при C4-C6, таким образом, могут отражать большую выраженность эндотелиальной активации и воспалительного компонента заболевания при наличии трофических изменений. Вместе с тем, утрата их статистической значимости после одновременного учёта MMP-2, MMP-9 и VEGF позволяет предположить, что Е-селектин и MCP-1 преимущественно характеризуют активность воспалительного фона, тогда как более непосредственная связь с тяжёлым клиническим фенотипом определяется процессами протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса

Рис. 4 Калибровочная кривая прогностической модели

Fig. 4 Calibration curve of the predictive model



significant in the multivariate regression model. E-selectin is an adhesion molecule expressed by activated endothelial cells that mediates leukocyte rolling and attachment, creating necessary conditions for subsequent cellular migration into the vascular wall. MCP-1 (CCL2) functions as a crucial chemoattractant for monocytes, promoting their recruitment to sites of inflammation and subsequent differentiation into macrophages. Under venous stasis, venous hypertension, and altered shear stress, these mechanisms maintain a local inflammatory response and drive structural remodeling of the venous wall. Higher concentrations of E-selectin and MCP-1 in C4-C6 patients may thus reflect a more intense inflammatory background and heightened endothelial activation. However, their loss of statistical significance after simultaneous adjustment for MMP-2, MMP-9, and VEGF suggests that E-selectin and MCP-1 primarily characterize the baseline inflammatory background. In contrast, proteolytic matrix degradation and active angiogenesis drive a more direct, causal association with a severe clinical phenotype. Consequently, while increased E-selectin and MCP-1 reliably indicate active underlying patho-



и ангиогенеза. Следовательно, повышение Е-селектина и MCP-1 может рассматриваться как показатель активности патофизиологических процессов при тяжёлых формах варикозной болезни, однако результаты настоящего исследования не позволяют считать их самостоятельными независимыми предикторами C4-C6.

Важным аспектом настоящего исследования является анализ молекулярно-генетических факторов. Независимая ассоциация полиморфизмов *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012 с тяжёлыми формами варикозной болезни свидетельствует о наличии генетически обусловленных различий, способных модифицировать молекулярные механизмы ангиогенеза и структурного ремоделирования венозной стенки. Особый интерес представляет то, что два выявленных генетических фактора – *VEGFA* rs2010963 и *MMP2* rs243865 – функционально связаны с биохимическими показателями VEGF и MMP-2, которые в настоящем исследовании также продемонстрировали независимую ассоциацию с классами C4-C6. Это позволяет рассматривать полученные генетические и биохимические результаты не как изолированные ассоциации, а как взаимодополняющие уровни единого патогенетического процесса.

Ген *VEGFA* кодирует сосудистый эндотелиальный фактор роста, регулирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, сосудистую проницаемость и процессы ангиогенеза. Полиморфизм *VEGFA* rs2010963 способен влиять на регуляцию экспрессии VEGF, вследствие чего генетически обусловленные различия его продукции потенциально могут модифицировать выраженность эндотелиальной активации и ангиогенного ответа. Выявленная в настоящем исследовании независимая ассоциация *VEGFA* rs2010963 с C4-C6 одновременно с повышением концентрации VEGF у пациентов этой группы позволяет предположить наличие генетико-биохимической взаимосвязи, при которой особенности регуляции ангиогенного ответа могут участвовать в формировании более тяжёлого клинического фенотипа заболевания.

Полиморфизм *MMP2* rs243865 представляет особый интерес с позиции ремоделирования внеклеточного матрикса. Изменение регуляции экспрессии MMP-2 потенциально способно влиять на активность кодируемой им матриксной металлопротеиназы-2 и, соответственно, на интенсивность протеолитического ремоделирования соединительной ткани. В нашем исследовании генетическая ассоциация *MMP2* rs243865 с C4-C6 сочеталась с независимой ассоциацией повышенной концентрации MMP-2 с тяжёлым клиническим фенотипом. Совокупность этих результатов позволяет предположить связь генетической предрасположенности с её функциональной реализацией на белковом уровне, проявляющейся изменением процессов ремоделирования внеклеточного матрикса венозной стенки.

Другим независимым генетическим фактором оказался полиморфизм *COL1A1* rs1800012. Ген *COL1A1* кодирует $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа – одного из основных волокнистых компонентов внеклеточного матрикса, определяющих механические свойства соединительной ткани. Изменения регуляции синтеза и структурной организации коллагена могут влиять на прочность и эластические свойства венозной стенки, создавая морфологическую основу для её патологического ремоделирования. Ассоциация *COL1A1* rs1800012 с классами C4-C6 может поэтому отражать генетически обусловленные особенности структурной организации соединительной ткани, повышающие вероятность формирования тяжёлого клинического фенотипа варикозной болезни.

Следует отметить, что в ряде ранее опубликованных исследований генетические ассоциации при варикозной болезни носи-

physiology in severe varicose veins, this study shows they are not independent predictors of classes C4-C6.

An important aspect of this study is integrating molecular genetic factors into the prognostic framework. The independent associations of the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms with severe forms of varicose veins suggest genetically determined differences that can modify baseline rates of angiogenesis and structural venous wall remodeling. Notably, two of the identified genetic risk factors – *VEGFA* rs2010963 and *MMP2* rs243865 – are functionally linked to the biochemical markers VEGF and MMP-2, which also showed independent associations with classes C4-C6 in this study. This convergence allows us to view the genetic and biochemical results not as isolated associations, but as complementary, multi-level expressions of a single, unified pathogenetic process.

The *VEGFA* gene encodes vascular endothelial growth factor, a crucial regulator of vascular permeability and endothelial dynamics. The *VEGFA* rs2010963 polymorphism can alter the transcriptional regulation of VEGF expression, resulting in genetically determined differences in protein production that potentially amplify endothelial activation and the subsequent angiogenic response. The independent association of *VEGFA* rs2010963 with C4-C6, combined with the elevated circulating VEGF concentrations observed in this group, strongly suggests a genetic-biochemical axis in which inherited variations in angiogenic regulation accelerate the development of a severe clinical phenotype.

Similarly, the *MMP2* rs243865 polymorphism is of particular interest regarding extracellular matrix remodeling. Altered regulation of MMP-2 expression can enhance the activity of the encoded matrix metalloproteinase-2, thereby accelerating proteolytic degradation of connective tissue. In our cohort, the genetic association of *MMP2* rs243865 with advanced disease stages was directly mirrored by the independent association of elevated MMP-2 protein concentrations with the same severe phenotype. Taken together, these results demonstrate a clear link between an inherited genetic predisposition and its functional expression at the protein level, culminating in defective extracellular matrix homeostasis within the venous wall.

Finally, we identified the *COL1A1* rs1800012 polymorphism as an independent genetic risk factor. The *COL1A1* gene encodes the $\alpha 1$ chain of type I collagen, one of the primary structural fibrous elements of the extracellular matrix that dictates the mechanical and tensile properties of vascular tissue. Genetic variations affecting collagen synthesis or its structural assembly can critically weaken the structural integrity and elasticity of the venous wall, providing a clear morphological foundation for pathological dilation and failure under hemodynamic stress. Therefore, the strong association of *COL1A1* rs1800012 with CEAP classes C4-C6 likely reflects genetically determined structural vulnerabilities in connective tissue organization, significantly increasing an individual's susceptibility to a severe, progressive clinical course of varicose veins.

Several previously published studies reported contradictory genetic associations in varicose veins. These inconsistencies may reflect differences in study populations, the selection of individual polymorphisms, and the evaluation of genetic factors in isolation from their functional relationship to the patient's biochemical status [7, 17, 18]. In the present study, we analyzed genetic and biochemical parameters together, enabling us to identify several interrelated pathogenetic levels. *VEGFA*, *MMP2*, and *COL1A1* polymorphisms can determine individual characteristics of angio-

ли противоречивый характер, что может быть связано с различиями исследуемых популяций, выбором отдельных полиморфизмов и оценкой генетических факторов вне их функциональной связи с биохимическим статусом пациента [7, 17, 18]. В настоящей работе генетические и биохимические показатели анализировались совместно, что позволило выявить несколько взаимосвязанных патогенетических уровней. С одной стороны, полиморфизмы *VEGFA*, *MMP2* и *COL1A1* могут определять индивидуальные особенности ангиогенеза и структурного ремоделирования соединительной ткани; с другой – повышение VEGF, MMP-2 и MMP-9 отражает функциональную активность соответствующих ангиогенных и протеолитических процессов. При этом E-селектин и MCP-1 характеризуют эндотелиальную активацию и воспалительный компонент заболевания. Современные данные также свидетельствуют о комплексном участии генетических факторов, воспаления, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса в патогенезе хронических заболеваний вен [19-21]. В совокупности, полученные результаты формируют патогенетическую последовательность, включающую генетическую предрасположенность, эндотелиальную активацию и воспаление, патологический ангиогенез, протеолитическое ремоделирование внеклеточного матрикса и формирование структурных и трофических изменений, характерных для C4-C6.

Полученные данные имеют значение и для персонализированной оценки риска. Возраст отражает накопленное воздействие клинических и гемодинамических факторов; уровни MMP-2, MMP-9 и VEGF характеризуют текущую активность процессов ремоделирования и ангиогенеза; полиморфизмы *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012 отражают относительно стабильный генетически обусловленный компонент индивидуальной предрасположенности. Совместная оценка этих параметров позволяет учитывать различные уровни патогенеза заболевания и потенциально обладает большей информативностью, чем использование отдельного генетического или биохимического показателя.

С практической точки зрения интерпретация полученных результатов должна осуществляться последовательно и с учётом клинического контекста. На первом этапе оценивается клинический класс заболевания по CEAP и возраст пациента. На втором этапе анализируются биохимические показатели, отражающие текущую активность патологических процессов: MMP-2 и MMP-9, как маркёры ремоделирования внеклеточного матрикса, и VEGF, как показатель ангиогенной и эндотелиальной активности. На третьем этапе учитывается генетически обусловленный компонент индивидуальной предрасположенности, представленный полиморфизмами *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012.

Наибольшее значение имеет комплексная интерпретация указанных факторов, поскольку генетические варианты характеризуют относительно стабильную предрасположенность, тогда как биохимические показатели могут изменяться под влиянием активности заболевания, сопутствующей патологии, образа жизни и проводимой лекарственной терапии. Поэтому изменение концентрации биохимических маркёров на фоне лечения не должно интерпретироваться изолированно, как изменение генетически обусловленного риска. Выявление сочетания неблагоприятных генетических вариантов с повышенными уровнями MMP-2, MMP-9 и VEGF может служить основанием для отнесения пациента к группе повышенного риска тяжёлого клинического фенотипа и более тщательного динамического наблюдения. При этом применение данного подхода для прогнозирования последующего перехода C2-C3 в C4-C6 требует проспективной валидации.

genesis and connective tissue remodeling; conversely, increased circulating VEGF, MMP-2, and MMP-9 proteins reflect the current functional activity of the corresponding angiogenic and proteolytic processes. At the same time, E-selectin and MCP-1 characterize endothelial activation and the broader inflammatory component of the disease. Current literature also supports the complex, integrated involvement of genetic factors, inflammation, endothelial dysfunction, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling in the pathogenesis of chronic venous diseases [19-21]. Taken together, these results form a distinct pathogenetic cascade spanning genetic predisposition, endothelial activation, local inflammation, pathological angiogenesis, and proteolytic remodeling of the extracellular matrix, ultimately culminating in the structural and trophic changes characteristic of classes C4-C6.

The obtained data also have important implications for personalized risk assessment. Patient age reflects the cumulative impact of clinical and hemodynamic stressors over time; MMP-2, MMP-9, and VEGF levels characterize the current biological activity of remodeling and angiogenesis; and the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms reflect a stable, genetically determined component of individual predisposition. A combined assessment of these parameters allows for the simultaneous consideration of multiple levels of disease pathogenesis. It is potentially far more informative than using a single genetic or biochemical indicator in isolation.

From a practical standpoint, clinicians should translate these results systematically and within the appropriate clinical context. In the first stage, clinicians assess the disease class according to the CEAP classification and the patient's age. In the second stage, clinicians analyze biochemical parameters reflecting current pathological activity: MMP-2 and MMP-9 serve as markers of active extracellular matrix degradation, while VEGF indicates angiogenic and endothelial activation. In the third stage, the hardwired genetic component of individual predisposition is considered, represented by the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms.

A comprehensive interpretation of these overlapping factors is crucial, since genetic variants reflect a permanent, stable predisposition, whereas biochemical parameters fluctuate with disease activity, comorbidities, lifestyle, and pharmacological therapy. Therefore, changes in biochemical marker concentrations during treatment should not be interpreted in isolation as variations in baseline genetic risk. Identifying a combination of unfavorable genetic variants alongside elevated levels of MMP-2, MMP-9, and VEGF may provide a reliable basis for classifying a patient as at increased risk for a severe clinical phenotype, thereby justifying more rigorous clinical follow-up. However, deploying this approach to predict subsequent longitudinal progression from early (C2-C3) to advanced (C4-C6) stages requires future prospective validation.

A combined assessment of clinical, demographic, biochemical, and genetic parameters demonstrated high discriminatory power in this cohort: the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) was 0.91, yielding a sensitivity of 81% and a specificity of 88%. These metrics show a strong ability to differentiate patients with clinical classes C2-C3 from those with C4-C6 based on the specific combination of factors studied. The potential clinical utility of this approach lies in identifying patients with an unfavorable molecular genetic profile early in varicose veins, who may benefit most from closer dynamic monitoring and aggressive, individualized preventive strategies. Neverthe-

Комбинированная оценка клинико-демографических, биохимических и генетических параметров продемонстрировала высокую дискриминирующую способность: площадь под ROC-кривой составила 0,91 при чувствительности 81% и специфичности 88%. Эти показатели свидетельствуют о возможности достаточно точного разграничения пациентов с клиническими классами C2-C3 и C4-C6 на основании совокупности исследованных факторов. Потенциальное клиническое значение данного подхода заключается в выделении среди пациентов с начальными формами варикозной болезни лиц с неблагоприятным молекулярно-генетическим профилем, которым может быть показано более тщательное динамическое наблюдение и индивидуализация лечебно-профилактической тактики. Вместе с тем, возможность использования полученных показателей именно для прогнозирования последующего перехода заболевания из C2-C3 в C4-C6 требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Ограничения исследования. При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать ряд ограничений. Исследование носило наблюдательный сравнительный характер и включало пациентов с уже сформированными клиническими классами C2-C3 и C4-C6, поэтому выявленные взаимосвязи следует рассматривать как ассоциации, не позволяющие непосредственно оценить причинно-следственные отношения и динамику прогрессирования заболевания.

Исследуемые группы различались по некоторым исходным характеристикам, включая возраст и ИМТ, что могло оказывать модифицирующее влияние на полученные результаты. Для уменьшения влияния потенциальных смешивающих факторов применялся многофакторный регрессионный анализ, однако полностью исключить влияние неучтённых факторов при наблюдательном дизайне невозможно. Биохимические показатели определялись однократно и могли зависеть от сопутствующих заболеваний и других приобретённых факторов.

Молекулярно-генетическое исследование было ограничено анализом 13 предварительно отобранных однонуклеотидных полиморфизмов и не охватывало всего спектра наследственных факторов варикозной болезни. Исследование выполнено в рамках одной популяции, а внешняя валидация полученных результатов на независимой выборке не проводилась. В связи с этим, возможность применения выявленных ассоциаций для индивидуального прогнозирования требует подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях с динамической оценкой биохимических показателей и внешней валидацией полученных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования показали наличие взаимосвязи тяжёлых клинических форм ВБВНК (C4-C6 по CEAP) с рядом клинико-демографических, биохимических и молекулярно-генетических факторов. Независимая ассоциация с классами C4-C6 установлена для возраста, уровней MMP-2, MMP-9 и VEGF, а также полиморфизмов *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865 и *COL1A1* rs1800012. Совокупность выявленных ассоциаций отражает участие процессов протеолитического ремоделирования внеклеточного матрикса, ангиогенеза и генетически обусловленных особенностей структурно-функционального состояния венозной стенки в формировании тяжёлого клинического фенотипа заболевания.

С клинической точки зрения предложенный подход может использоваться для персонализированной оценки риска у пациентов с начальными стадиями варикозной болезни. Это открывает

less, longitudinal prospective studies must confirm the feasibility of using these indicators to predict progression from early to advanced disease.

Study limitations. Several limitations must be considered when interpreting these results. First, the study design was observational and comparative, cross-sectionally evaluating patients with established clinical classes C2-C3 and C4-C6. Therefore, the identified relationships should be considered statistical associations, not direct evidence of cause and effect or real-time disease progression dynamics.

Second, the study groups differed in several baseline characteristics, including age and BMI, which may have modified the results. Although multivariate logistic regression controlled for these potential confounders, it cannot fully exclude the influence of unmeasured or unaccounted variables inherent to an observational design. Furthermore, biochemical parameters were measured at a single time point and could have been transiently influenced by underlying comorbidities or other acquired, non-venous factors.

Finally, the molecular genetic phase of the study was limited to analyzing 13 preselected single-nucleotide polymorphisms. It did not cover the full, genome-wide spectrum of hereditary factors associated with varicose veins. Additionally, the study was conducted in a single homogeneous population and did not externally validate the predictive model in an independent sample. Consequently, the clinical applicability of these identified associations for individual patient prognosis requires confirmation in future prospective studies featuring dynamic, serial assessments of biochemical parameters and external validation across diverse cohorts.

CONCLUSION

This study demonstrates a significant association between severe clinical forms of VVLE (CEAP classes C4-C6) and a distinct constellation of clinical, demographic, biochemical, and molecular genetic factors. We established robust independent associations between advanced disease stages and patient age, circulating MMP-2, MMP-9, and VEGF levels, as well as the *VEGFA* rs2010963, *MMP2* rs243865, and *COL1A1* rs1800012 polymorphisms. Together, these markers highlight a multilevel pathogenic cascade involving accelerated proteolytic remodeling of the extracellular matrix, pathological angiogenesis, and hardwired genetic vulnerabilities in the structural and functional integrity of the venous wall that drive a severe clinical phenotype.

From a clinical perspective, this integrated multi-marker approach can be utilized for personalized risk stratification in patients presenting with early-stage varicose veins. By identifying individuals with an unfavorable molecular and genetic profile before advanced symptoms manifest, this model enables more informed decisions about patient monitoring, optimizing the timing of surgical intervention, and implementing aggressive, individualized preventive measures to prevent the development of debilitating trophic disorders.

возможности для более обоснованного выбора тактики наблюдения и лечения, оптимизации сроков хирургического вмешательства

и проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития трофических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin N Am*. 2018;98(2):337-47. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002>
- Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС, Камаев АА. Влияние уровня магния на концентрацию матричных металлопротеиназ у пациентов с варикозной болезнью. *Флебология*. 2016;10(4):171-5. <https://doi.org/10.17116/flebo2016104171-175>
- Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: A population study. *Eur Heart J*. 2021;42(40):4157-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495>
- Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, et al. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*. 2018;138(25):2869-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>
- Климакова ЮР, Пшенников АС, Поваров ВО, Камаев АА. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы). *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):241-56. <https://doi.org/HMJ2023112241-256>
- Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroroberto P, Bracale UM, et al. Molecular determinants of chronic venous disease: A comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1928. <https://doi.org/10.3390/ijms24031928>
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380-93. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131>
- Калинин РЕ, Сучков ИА, Макаев ДА. Клиническая эффективность биофлавоноидов в лечении вторичной лимфедемы нижних конечностей. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021;29(2):245-50. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283>
- Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(10):1964-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.07.018>
- Сучков ИА, Мжаванадзе НД, Калинин РЕ, Шулькин АВ, Камаев АА, Никифоров АА, и др. Влияние комбинации биофлавоноидов гесперидина и диосмина в Стандартизированных дозировках На показатели ремоделирования венозной стенки у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей: результаты проспективного контролируемого исследования «СТАНДАРТ». *Флебология*. 2024;18(4):293-301. <https://doi.org/10.17116/flebo2024180412938>
- Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, Guillaume G, Van Quickenborne D, Staelens I. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: The final results of the Vein Consult Program. *Angiology*. 2018;69(9):779-85. <https://doi.org/10.1177/0003319718759834>
- Mazuchová J, Halašová E, Mazuch J, Šarlinová M, Valentová V, Franecková M, et al. Investigation of association between genetic polymorphisms of MMP2, MMP8, MMP9 and TIMP2 and development of varicose veins in the Slovak population – Pilot study. *Physiol Res*. 2021;443-54. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934597>
- Fraile-Martínez O, García-Montero C, Gomez-Lahoz AM, Sainz F, Bujan J, Barrera-Blázquez S, et al. Evidence of inflammatory network disruption in chronic venous disease: An analysis of circulating cytokines and chemokines. *Biomedicine*. 2025;13(1):150. <https://doi.org/10.3390/biomedicine13010150>
- Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: Mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28(26):34121-53. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14109-9>
- Senra Barros B, Kakkos SK, De Maeseneer M, Nicolaides AN. Chronic venous disease: From symptoms to microcirculation. *Int Angiol*. 2019;38(3):211-8. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04116-6>
- Raffetto JD. Pathophysiology of chronic venous disease and venous ulcers. *Surg Clin N Am*. 2018;98(2):337-47. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.11.002>
- Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Kamaev AA. Vliyaniye urovnya magniya na kontsentratsiyu matriksnykh metalloproteinaz u patsientov s varikoznoy boleznyu [The influence of the magnesium level on the concentration of matrix metalloproteinases in the patients presenting with primary varicose veins]. *Flebologiya*. 2016;10(4):171-5. <https://doi.org/10.17116/flebo2016104171-175>
- Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: A population study. *Eur Heart J*. 2021;42(40):4157-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab495>
- Fukaya E, Flores AM, Lindholm D, Gustafsson S, Zanetti D, Ingelsson E, et al. Clinical and genetic determinants of varicose veins. *Circulation*. 2018;138(25):2869-80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584>
- Klimakova YuR, Pshennikov AS, Povarov VO, Kamaev AA. Rol' endotelial'noy disfunktsii i vospaleniya pri khronicheskom zabolevanii ven nizhnikh konechnostey (obzor literatury) [The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic lower limb vein disease (literature review)]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(2):241-56. <https://doi.org/HMJ2023112241-256>
- Costa D, Andreucci M, Ielapi N, Serraino GF, Mastroroberto P, Bracale UM, et al. Molecular determinants of chronic venous disease: A comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1928. <https://doi.org/10.3390/ijms24031928>
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:380-93. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.131>
- Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Klinicheskaya effektivnost' bioflavonoidov v lechenii vtorichnoy limfedemy nizhnikh konechnostey [Clinical effectiveness of bioflavonoids in the treatment of secondary lower limb lymphedema]. *Rossiiskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2021;29(2):245-50. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283>
- Ligi D, Mosti G, Croce L, Raffetto JD, Mannello F. Chronic venous disease – Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(10):1964-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.07.018>
- Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Kalinin RE, Shchulkin AV, Kamaev AA, Nikiforov AA, i dr. Vliyaniye kombinatsii bioflavonoidov gesperidina i diosmina v Standartizirovannykh dozirovkaKh Na pokazateli remodirovaniya venoznoy stenki u patsientov s varikoznoy boleznyu nizhnikh konechnostey: rezul'taty prospektivnogo kontroliruemogo issledovaniya «STANDART» [The effect of standardized doses of hesperidin and diosmin on venous wall remodeling in patients with primary varicose veins: A prospective controlled study "STANDARD"]. *Flebologiya*. 2024;18(4):293-301. <https://doi.org/10.17116/flebo2024180412938>
- Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, Guillaume G, Van Quickenborne D, Staelens I. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: The final results of the Vein Consult Program. *Angiology*. 2018;69(9):779-85. <https://doi.org/10.1177/0003319718759834>
- Mazuchová J, Halašová E, Mazuch J, Šarlinová M, Valentová V, Franecková M, et al. Investigation of association between genetic polymorphisms of MMP2, MMP8, MMP9 and TIMP2 and development of varicose veins in the Slovak population – Pilot study. *Physiol Res*. 2021;443-54. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934597>
- Fraile-Martínez O, García-Montero C, Gomez-Lahoz AM, Sainz F, Bujan J, Barrera-Blázquez S, et al. Evidence of inflammatory network disruption in chronic venous disease: An analysis of circulating cytokines and chemokines. *Biomedicine*. 2025;13(1):150. <https://doi.org/10.3390/biomedicine13010150>
- Donia T, Khamis A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases: Mechanisms and challenges. *Environ Sci Pollut Res*. 2021;28(26):34121-53. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14109-9>
- Senra Barros B, Kakkos SK, De Maeseneer M, Nicolaides AN. Chronic venous disease: From symptoms to microcirculation. *Int Angiol*. 2019;38(3):211-8. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04116-6>

16. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
17. Lee ML, Liang C, Chuang CH, Lee PS, Chen TH, Sun S, et al. A genome-wide association study for varicose veins. *Phlebology.* 2022;37(4):267-78. <https://doi.org/10.1177/02683555211069248>
18. Grant Y, Onida S, Davies A. Genetics in chronic venous disease. *Phlebology.* 2017;32(1):3-5. <https://doi.org/10.1177/0268355515624030>
19. Ahmed WUR, Kleeman S, Ng M, Wang W, Auton A, Lee R, et al. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins. *Nat Commun.* 2022;13(1):3065. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30765-y>
20. Gwozdinski L, Pieniazek A, Gwozdinski K. Factors influencing venous remodeling in the development of varicose veins of the lower limbs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1560. <https://doi.org/10.3390/ijms25031560>
16. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>
17. Lee ML, Liang C, Chuang CH, Lee PS, Chen TH, Sun S, et al. A genome-wide association study for varicose veins. *Phlebology.* 2022;37(4):267-78. <https://doi.org/10.1177/02683555211069248>
18. Grant Y, Onida S, Davies A. Genetics in chronic venous disease. *Phlebology.* 2017;32(1):3-5. <https://doi.org/10.1177/0268355515624030>
19. Ahmed WUR, Kleeman S, Ng M, Wang W, Auton A, Lee R, et al. Genome-wide association analysis and replication in 810,625 individuals with varicose veins. *Nat Commun.* 2022;13(1):3065. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30765-y>
20. Gwozdinski L, Pieniazek A, Gwozdinski K. Factors influencing venous remodeling in the development of varicose veins of the lower limbs. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1560. <https://doi.org/10.3390/ijms25031560>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Камаев Алексей Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Scopus ID: 57193426180
ORCID ID: 0000-0002-3979-1271
SPIN-код: 9351-7209
Author ID: 792147
E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

Калинин Роман Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Researcher ID: M-1554-2016
Scopus ID: 24331764400
ORCID ID: 0000-0002-0817-9573
SPIN-код: 5009-2318
Author ID: 528201
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

Сучков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Researcher ID: M-1180-2016
Scopus ID: 56001271800
ORCID ID: 0000-0002-1292-5452
SPIN-код: 6473-8662
Author ID: 446567
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Пшениников Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Scopus ID: 56001098500
ORCID ID: 0000-0002-1687-332X
SPIN-код: 3962-7057
Author ID: 712619
E-mail: pshennikov1610@rambler.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

AUTHORS' INFORMATION

Kamaev Aleksey Andereevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Scopus ID: 57193426180
ORCID ID: 0000-0002-3979-1271
SPIN: 9351-7209
Author ID: 792147
E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

Kalinin Roman Evgenievich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Researcher ID: M-1554-2016
Scopus ID: 24331764400
ORCID ID: 0000-0002-0817-9573
SPIN: 5009-2318
Author ID: 528201
E-mail: kalinin-re@yandex.ru

Suchkov Igor Aleksandrovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Researcher ID: M-1180-2016
Scopus ID: 56001271800
ORCID ID: 0000-0002-1292-5452
SPIN: 6473-8662
Author ID: 446567
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Pshennikov Aleksandr Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
Scopus ID: 56001098500
ORCID ID: 0000-0002-1687-332X
SPIN: 3962-7057
Author ID: 712619
E-mail: pshennikov1610@rambler.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Камаев Алексей Андреевич

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9

Тел.: +7 (951) 1012123

E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kamaev Aleksey Andereevich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Cardiovascular Surgery, Endovascular Surgery and Diagnostic Radiology, Ryazan State Medical University

390026, Russian Federation, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9

Тел.: +7 (951) 1012123

E-mail: kamaev.rgmu@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КРЕ, СИА, ПАС

Сбор материала: КАА

Статистическая обработка данных: КАА

Анализ полученных данных: КАА

Подготовка текста: КАА

Редактирование: КРЕ, СИА, ПАС

Общая ответственность: КАА, КРЕ, СИА, ПАС

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KRE, SIA, PAS

Data collection: KAA

Statistical analysis: KAA

Analysis and interpretation: KAA

Writing the article: KAA

Critical revision of the article: KRE, SIA, PAS

Overall responsibility: KAA, KRE, SIA, PAS

Поступила 23.01.26

Принята в печать 27.08.26

Submitted 23.01.26

Accepted 27.08.26