

УДК 612.135, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83

И. З. ЧХАИДЗЕ

Половые различия реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной липополисахарид-индуцированной эндотоксинемии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199106, Санкт-Петербург, В. О., 21-я линия, д. 8а

E-mail: chkhaidze_i@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.12.23 г.; принята к печати 05.04.24 г.

Резюме

Ведущая роль в развитии системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации отводится бактериальному липополисахариду (ЛПС). Эндотелиальные клетки, наряду с другими клетками-мишенями, интенсивно акцептируют эндотоксины с развитием эффектов прямой и цитокин-опосредованной цитотоксичности на сосудистую систему, проявляющихся изменениями тонуса сосудов, реологических свойств крови, системы гемостаза вплоть до развития эндотоксического шока. *Цель.* Изучение особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии у самцов и самок крыс. *Материал и методы.* Моделирование эндотоксинемии проводилось внутрибрюшинным введением ЛПС клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* самцам и самкам крыс стока Wistar. Использовали две дозы ЛПС: 50 мг/кг и 10 мг/кг. Методом лазерной доплеровской флоуметрии оценивали перфузию кожи до и после введения ЛПС, изменения кровотока в условиях пробы с локальной контактной гипотермией, вызванной термоэлементом. *Результаты.* Через 48 часов после введения ЛПС наблюдалось снижение кровотока, особенно выраженное при дозе ЛПС 50 мг/кг. При проведении пробы с локальным охлаждением кожи отмечалось изменение кинетики реакции. Редукция кровотока составила 75 % (ЛПС 50 мг/кг) и 51 % (ЛПС 10 мг/кг), статистически значимо отличаясь от контрольных групп. При этом во всех группах с введением ЛПС отсутствовал классический феномен «холодовой вазодилатации», наблюдаемый у контрольных крыс. Максимальная перфузия после восстановления кровотока у самок достигалась в 3 раза быстрее, чем у самцов (ЛПС 10 мг/кг). *Заключение.* При экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии выявлено снижение перфузии кожи, имеющее дозозависимый характер. Получены новые данные об отсутствии выраженной «холодовой вазодилатации» при локальной контактной гипотермии. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении механизмов нейрогенной вазоконстрикции и эндотелийзависимой вазодилатации, отражающем системные расстройства регуляции микроциркуляции. При этом у самок прослеживалась более положительная динамика восстановления кровотока в пробе с локальным охлаждением кожи, свидетельствующая о большем функциональном резерве и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови. Функциональная проба с локальным контактным охлаждением кожи высокоинформативна для оценки реактивности сосудов и сохранности механизма ауторегуляции микроциркуляции при моделировании эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: крыса, локальное охлаждение, кожный кровоток, микроциркуляция, реактивность, липополисахарид, эндотоксинемия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Чхаидзе И. З. Половые различия реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной липополисахарид-индуцированной эндотоксинемии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):74–83. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83.

UDC 612.135, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83

I. Z. CHKHAIDZE

Sex differences in skin microcirculatory vascular reactivity in experimental lipopolysaccharide-induced endotoxemia

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

8a, 21 line, V. O., Saint Petersburg, Russia, 199106

E-mail: chkhaidze_i@mail.ru

Received 28.12.23; accepted 05.04.24

Summary

Bacterial lipopolysaccharide (LPS) plays a leading role in the development of a systemic inflammatory response and endogenous intoxication. However, the sex differences in the functional state of the microcirculatory bed in LPS-induced endotoxemia have been poorly studied. *Objective.* To study the characteristics of skin microcirculatory vascular reactivity in experimental LPS-induced endotoxemia in male and female rats. *Material and methods.* Modeling of endotoxemia

was performed by intraperitoneal injection of LPS of the cell wall of the bacterium *Salmonella enterica* to male and female Wistar stock rats. Two doses of LPS were used: 50 mg/kg and 10 mg/kg. We used laser Doppler flowmetry to evaluate skin perfusion before and after LPS injection, blood flow changes under test conditions with local contact hypothermia caused by a thermoelement. **Results.** 48 hours after LPS injection, a decrease in blood flow was observed, especially pronounced at a dose of LPS 50 mg/kg. During the test with local cooling of the skin, a change in the kinetics of the reaction was noted. Blood flow reduction was 75% (LPS 50 mg/kg) and 51% (LPS 10 mg/kg), statistically significantly different from the control groups. At the same time, the classic phenomenon of “cold vasodilation” observed in control rats was absent in all groups with the injection of LPS. Maximum perfusion after restoration of blood flow in females was achieved 3 times faster than in males (LPS 10 mg/kg). **Conclusion.** In experimental LPS-induced endotoxemia, a dose-dependent decrease in skin perfusion was revealed. We obtained new data on the absence of pronounced “cold vasodilation” at local contact hypothermia. The results of the study indicate a violation of the mechanisms of neurogenic vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation, reflecting systemic disorders of microcirculation regulation. At the same time, the females showed a more positive dynamics of blood flow restoration in the test with local cooling of the skin, indicating a greater functional reserve and a more effective mechanism of autoregulation of the blood microcirculation system. A functional test with local contact cooling of the skin is highly informative for assessing vascular reactivity and preservation of the autoregulation mechanism of microcirculation in modeling endogenous intoxication.

Keywords: rat; local cooling, skin blood flow, microcirculation, reactivity, lipopolysaccharide, endotoxemia, laser Doppler flowmetry

For citation: Chkhaidze I. Z. Sex differences in skin microcirculatory vascular reactivity in experimental lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):74–83. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83.

Введение

Предрасположенность ко многим заболеваниям, особенности течения и исходы нередко связаны с полом и репродуктивным статусом [1–3]. Показано, что эстрогены активируют развитие гуморального иммунного ответа, тестостерон же оказывает супрессорное влияние на функциональную активность клеток врожденного иммунитета [1, 4]. Данные о половых различиях тяжести течения воспалительных заболеваний с выраженными системными проявлениями противоречивы [3, 5–9]. Так, считается, что частота и тяжесть течения инфекционно-воспалительных заболеваний в репродуктивном возрасте выше у мужчин по сравнению с женщинами [3, 7, 8]. Даже неонатальный сепсис чаще встречается у новорожденных мальчиков [10]. Показатель летальности при сепсисе у мужчин составляет 52 %, а у женщин – 36 % [11], вместе с тем отмечено повышение уровня заболеваемости у женщин в постменопаузе по сравнению с репродуктивным периодом [12].

Известно, что наиболее часто выявляемыми возбудителями при сепсисе являются грамотрицательные микроорганизмы [8, 13, 14]. В развитии системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации (ЭИ) ведущая роль отводится бактериальному липополисахариду (ЛПС) – основному компоненту клеточной стенки грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumonia* и др.) [8, 15, 16]. ЛПС постоянно образуется в просвете желудочно-кишечного тракта при естественной гибели грамотрицательных бактерий. При избыточном росте условно-патогенной или патогенной флоры концентрация эндотоксинов в просвете кишечника и в кровотоке возрастает, индуцируя синтез цитокинов и других медиаторов воспаления [17, 18]. Кроме того, известно о негативном воздействии собственной дисбиотной микробиоты кишечника, при массивном росте которой формируется патологический микробиоценоз, в дальнейшем становящийся источником эндогенной инфекции [18]. Эффекты действия эндотоксина зависят, прежде всего, от его концентрации. В физиологической концентрации от

0,1 до 1,0 ЕУ/мл в сыворотке крови ЛПС бактерий выполняют адаптационную функцию, поддерживают защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают физиологический уровень активности иммунной, свертывающей, нервной систем, в то время как в более высокой концентрации ЛПС приводят к гиперактивации этих систем и способствуют развитию воспалительных реакций [15, 17].

В системном кровотоке ЛПС образует комплекс со специфическим белком, связывающим ЛПС (*lipopolysaccharide-binding protein, LBP*). Далее комплекс ЛПС-LBP связывается с рецепторами *CD14* [15, 19]. Распознавание комплекса антигенных структур происходит с участием *трансмембранных белков семейства Toll-подобных рецепторов (TLR – toll-like receptors)*, насчитывающих 13 типов у млекопитающих, однако специфичным к ЛПС является *TLR4* [15, 16, 20]. Взаимодействие ЛПС с *TLR4* приводит к освобождению и транслокации в ядро *нуклеарного фактора транскрипции Kappa B (NF-κB)*, ответственного за регуляцию более чем 150 генов цитокинов, *NO*-синтазы и других медиаторных белков и регуляторных молекул воспаления [8, 15, 21]. Основными клетками-мишенями для ЛПС являются нейтрофильные гранулоциты, мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки, эндотелиоциты, гепатоциты, эпителиальные клетки кишечника, респираторного и уrogenитального трактов [15, 17, 21]. ЛПС является ключевым активирующим лигандом для *TLR4*, расположенных на поверхности этих клеток-мишеней. Взаимодействие *TLR4* и ЛПС инициирует *NF-κB*-зависимую продукцию провоспалительных цитокинов, которые активируют реакции врожденного иммунитета и воспаления [15, 21, 22]. Гиперактивация этих реакций сопровождается развитием *синдрома системного воспалительного ответа*: диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, респираторного дистресс-синдрома, дистрофических изменений в печени, сердечно-сосудистой недостаточности [23], и клинически проявляется гипер- или гипотермией, тахикардией, тахипноэ, лейкоцитозом или лейкопенией.

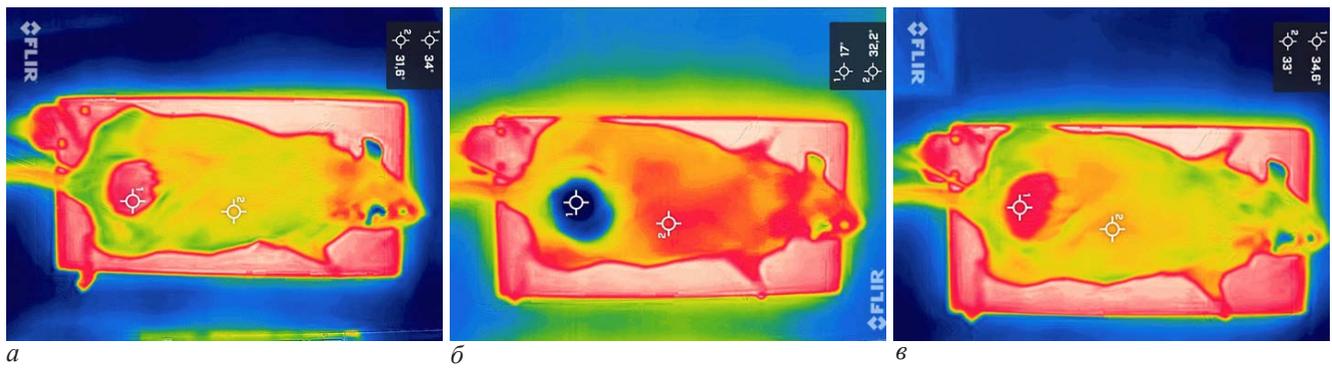


Рис. 1. Термограмма кожи у контрольных и подопытных животных: а – контроль, маркер – температура кожи крысы до начала эксперимента; б – термометрия кожи крысы сразу после локальной контактной гипотермии (10 °С): точка 1 – зона воздействия; 2 – интактная зона; в – термометрия кожи крысы в период восстановления кровотока

Fig. 1. Skin thermogram in control and experimental animals: а – control, marker – rat skin temperature before the beginning of the experiment; б – rat skin thermometry immediately after local contact hypothermia (10 °С): point 1 – exposure zone; 2 – intact zone; в – rat skin thermometry during the period of blood flow recovery

В настоящее время существует множество экспериментальных моделей для воспроизведения острой и хронической ЭИ [16, 24–28]. Основной отличительной чертой для моделирования хронического процесса является длительность, кратность и доза введения различных препаратов. Существуют модели с внутрибрюшинным (интраперитонеальным), подкожным, ингаляционным, внутривенным, внутрикишечным, интратрахеальным, внутрикраниальным введением ЛПС [16, 26–30], выбор которых непосредственно влияет на скорость развития и выраженность патогенного действия токсина. Исследователи преимущественно использовали штаммы *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, при этом концентрация интраперитонеально вводимого ЛПС варьировала от 0,2 до 20 мг/кг массы экспериментального животного [16, 22]. Несмотря на огромный исследовательский интерес к нарушениям системной микрогемодинамики при эндогенной интоксикации, половые различия функционального состояния микроциркуляторного русла при ЛПС-индуцированной эндотоксинемии мало изучены.

Цель исследования – изучение особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии у самцов и самок крыс.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на половозрелых (возраст – 3 месяца) крысах (самках и самцах) стока Wistar весом 260±40 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» в соответствии с директивой ЕС (The European Council Directive (86/609/ЕЕС)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Протокол исследований был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (№ 100_ПФ1_092023/26_160 от 5 ноября 2023 г.). Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс К-120 фирмы «Информкорм», Россия) и воды при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет:темнота). Температура воздуха поддерживалась в пределах 22–25 °С, от-

носительная влажность – 50–70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла не менее 14 дней.

Перед началом эксперимента животных наркотизировали путем внутримышечного введения препаратов «Золетил 100» (*Virbac*, Франция) 29,3 мг/кг + «Ксила» (*Interchemie*, Эстония) 5,87 мг/кг. Крыс помещали на термостатируемый столик ТСАТ-2LV (*Physitemp*, США), с ректальным датчиком температуры для контроля и поддержания постоянной температуры тела в период проведения эксперимента (36,9–37,4 °С).

Кожу спины крыс в зоне исследования микроциркуляции очищали от шерсти механическим путем. Маркером по трафарету, с учетом костных ориентиров, отмечали зону оценки кожного кровотока. Температуру кожи (в зоне лазерной флоуметрии) в ходе эксперимента измеряли бесконтактным инфракрасным термометром AND DT-635 (Япония). Распределение температурных полей оценивали с помощью тепловизора FLIR ONE Pro (*FLIR Systems Inc.*, США) с диапазоном рабочих температур от –20 до 120 °С, точностью ±5 % и тепловой чувствительностью 100 мК (рис. 1).

Для локальной контактной гипотермии использовали прибор с охлаждаемым до 10 °С элементом площадью 1,5 см² (термоэлектрический преобразователь – элемент Пельтье), с регулируемым термостатом собственной сборки. Исследуемую зону кожи животных охлаждали в течение 5 минут. Площадь зоны максимального охлаждения кожи составила 2,25 см².

Для оценки тканевой перфузии в коже использовали лазерный доплеровский флоуметр Laser Doppler Monitor BLF21 (*Transonik Systems Inc.*, США), подключенный к компьютеру с программным обеспечением для анализа полученных данных. Мощность диодного источника излучения с длиной волны 780 нм не более 2,0 мВт. Диаметр датчика – 0,78 см². Флоуметр позволяет регистрировать перфузию от 0 до 100 мл/мин на 100 г ткани, на глубину до 1 мм. Результаты в виде показателя микроциркуляции (ПМ) приводятся в перфузионных единицах (пф. ед.).

Моделирование эндотоксинемии проводилось внутрибрюшинным (в/б) введением ЛПС клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica*. Использовали

Показатели перфузии кожи крыс (пф. ед.) с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией

Table 1

Rat skin perfusion indices (пф. ед.) with experimental LPS-induced endotoxemia

Группа животных	Пол	Показатели перфузии кожи, пф. ед.	
		Исходный ПМ, до введения ЛПС/буфера	ПМ через 48 часов после введения ЛПС/буфера
1А (ЛПС 50 мг/кг)	Самцы	4,22±0,84	1,41±0,32*#
1Б (ЛПС 10 мг/кг)	Самцы	4,38±0,61	3,34±0,55*
2А (ЛПС 50 мг/кг)	Самки	4,02±0,39	1,42±0,44*#
2Б (ЛПС 10 мг/кг)	Самки	3,83±0,38	2,62±0,14*
Самцы (фосфатно-солевой буфер), контроль	Самцы	4,06±0,54	4,1±0,3
Самки (фосфатно-солевой буфер), контроль	Самки	3,71±0,42	3,82±0,5

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

две дозы ЛПС: 50 мг/кг и 10 мг/кг. Растворитель – раствор фосфатно-солевого буфера (рН=7,4). В качестве контроля использовали животных с в/б введением фосфатно-солевого буфера.

Животных разделили на 4 группы:

I группа – самцы (n=18) с экспериментальной эндотоксинемией: подгруппа 1А (ЛПС 50 мг/кг), подгруппа 1Б (ЛПС 10 мг/кг);

II группа – самки с экспериментальной эндотоксинемией (n=18): подгруппа 2А (ЛПС 50 мг/кг), подгруппа 2Б (ЛПС 10 мг/кг);

III группа – контрольные самцы (n=8) (фосфатно-солевой буфер);

IV группа – контрольные самки (n=8) (фосфатно-солевой буфер).

Во всех группах животных оценивали исходную перфузию кожных покровов в исследуемой зоне и ее динамику в условиях проведения функциональной пробы с локальным охлаждением.

Схема проведения экспериментов: 1) регистрация исходного кровотока, ректальной и кожной температуры до введения ЛПС; 2) регистрация кровотока, ректальной и кожной температуры через 48 часов после введения ЛПС и далее после локального охлаждения кожи. Процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) выражается как $Q_{\% \text{сниж}} = (Q_{\text{исх}} - Q_{\text{мин}}) / Q_{\text{исх}} \times 100$, где $Q_{\text{исх}}$ – исходный кровоток в коже, $Q_{\text{мин}}$ – минимальный кровоток в коже.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 10.0 (Stat Soft) for Windows, Microsoft Excel 2019 (MSO). Расчеты данных основаны на проведении непараметрической статистической обработки в условиях небольшой выборки внутри каждой группы крыс (U-критерий Манна-Уитни). Нормальность распределения определялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные описаны средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки динамики показателей в качестве фоновых значений использовали данные измерений, полученные за 48 часов до моделирования ЛПС-индуцированной эндотоксинемии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У контрольных животных в течение двух суток вес увеличился на 2,8–3,4 % ($p > 0,05$). У опытных животных после введения ЛПС отмечали снижение массы тела: в подгруппах 1А и 2А (ЛПС 50 мг/кг) вес снизился на 15–17 % ($p < 0,05$), в подгруппах 2А и 2Б (ЛПС 10 мг/кг) – на 8,5–12,5 % ($p < 0,05$) независимо от пола животного. При этом регистрировали гибель животных в период от 12 до 48 часов после введения ЛПС: через 12 часов погибло 1 животное (2,7 %); к концу первых суток – 3 (8,3 %); через 48 часов – 4 (11,1 %). Всего погибли 8 животных (22,2 %), из них 5 самцов и 3 самки.

Кровоток в сосудах микроциркуляторного русла кожи исследуемой зоны у самцов и самок крыс контрольных групп до и после введения фосфатно-солевого буфера статистически значимо не отличался ($p > 0,05$) и был примерно одинаковым в обеих группах, как и при наших предыдущих исследованиях [31].

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в группах животных с экспериментальной эндотоксинемией через 48 часов после введения ЛПС наблюдалось значимое снижение кровотока, особенно выраженное при дозе ЛПС 50 мг/кг (табл. 1).

С целью оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи проведены функциональные пробы с локальной контактной гипотермией. В динамике проведения холодной пробы регистрировались поминутные изменения ПМ у самцов (рис. 2) и самок крыс (рис. 3) с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией:

Как видно из данных, представленных на рисунках 2 и 3, реакция сосудов кожи крыс на холодную пробу имела фазный характер, согласуясь с полученными нами ранее данными [31], однако обращает на себя внимание наблюдаемое изменение кинетики реакций: **I фаза** – при охлаждении кожи и подлежащих тканей в зоне контакта с охлаждаемым элементом прибора на ЛДФ-записи регистрировался резкий спад кривой и снижение ПМ, что можно объяснить вазоконстрикцией артериол в исследуемой

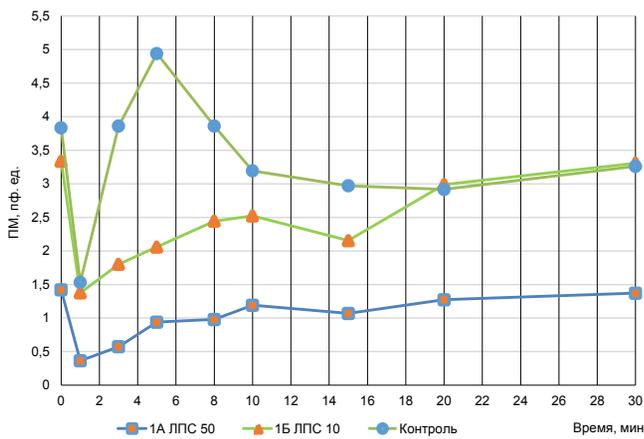


Рис. 2. Динамика кожного кровотока при локальной контактной гипотермии у самцов крыс

Fig. 2. Dynamics of skin blood flow in response to local cooling test in male rats

зоне. Процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) при введении ЛПС в дозе 50 мг/кг у самцов и самок крыс статистически значимо не отличался, составив 75 % от исходных значений. При этом $Q_{\%}$ у контрольных самцов составил 54 %, у самок – 47 % от исходных значений; **II фаза** – постепенное повышение ПМ, что объясняется увеличением локальной температуры кожи и дилатацией сосудов [32–35]. Возврат ПМ к исходным значениям наблюдался на 30-й минуте после локальной гипотермии кожи у самцов и на 20-й минуте – у самок. Однако при этом отсутствовал феномен «холодовой вазодилатации», наблюдаемый в контрольной группе: максимальная перфузия после восстановления кровотока на 5-й минуте у самцов и на 3-й минуте у самок, составившая 147 % и 150 % соответственно [31]; **III фаза** – в контрольной группе животных отмечается постепенный спад кривой и снижение ПМ после регистрации проявлений феномена «холодовой вазодилатации», который вовсе отсутствовал в группах с ЛПС-индуцированной эндотоксинемией.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в группах животных с экспериментальной эндотоксинемией через 48 часов после введения меньшей дозы ЛПС также наблюдалось статистически значимое снижение кровотока.

При локальном охлаждении процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) в **I фазе** у самцов с ЛПС-индуцированной эндотоксинемией (группа 1Б) составил 40,6 %, у самок (группа 2Б) – 51 % от исходных значений. **II фаза** – постепенное повышение ПМ. При этом, как и в группах с большей дозой введенного ЛПС (1А и 2А), также отсутствовал классический феномен «холодовой вазодилатации», наблюдаемый в контрольной группе: максимальная перфузия после восстановления кровотока у самок (группа 2Б) отмечена на 3-й минуте, не достигая при этом исходных значений (77 % от исходного ПМ), а у самцов (группа 1Б) – только на 10-й минуте (72 % от исходного ПМ). **III фаза** – постепенное восстановление ПМ с возвратом к исходным значениям на 20-й минуте у самок и 30-й минуте – у самцов (рис. 2, 3).

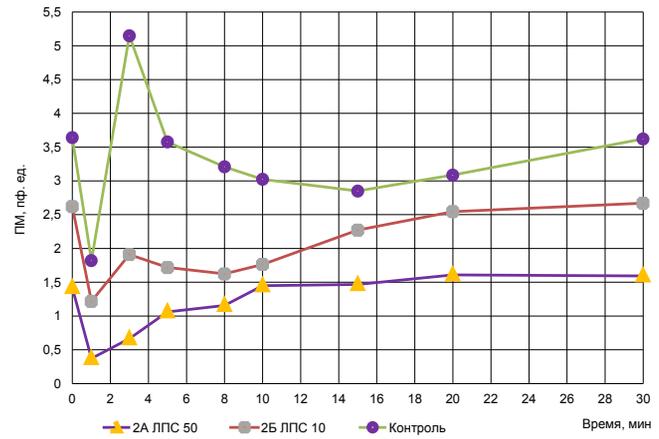


Рис. 3. Динамика кожного кровотока при локальной контактной гипотермии у самок крыс

Fig. 3. Dynamics of skin blood flow in response to local cooling test in female rats

Полученные в ходе проведения холодных проб данные свидетельствуют, что исходная перфузия (до введения ЛПС) у самцов и самок крыс с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией статистически значимо не отличались. Через 48 часов в группах животных **1А** и **2А** с введением высоких доз ЛПС (50 мг/кг) кровотоки статистически значимо не отличались (1,41 и 1,42 пф. ед. соответственно), однако снизился на 67 % у самцов и 65 % – у самок по сравнению с контрольными группами. В группах животных **1Б** и **2Б** с введением ЛПС в дозе 10 мг/кг через 48 часов ПМ у самцов был несколько выше, чем у самок (3,34 и 2,62 пф. ед. соответственно) и статистически значимо отличался от ПМ в контрольных группах, снизившись на 24 % и 31 % соответственно. При этом следует отметить, что при локальном охлаждении кожи максимальная перфузия после восстановления кровотока у самок группы 2Б достигалась быстрее (на 3-й минуте), чем у самцов группы 1Б (на 10-й минуте), отражая тем самым наибольший функциональный резерв микрососудов и более эффективный механизм ауторегуляции системы микроциркуляции крови у самок крыс.

В наших экспериментах одновременно с регистрацией динамики ПМ в ходе холодной пробы у животных проводилось измерение ректальной и кожной температуры. В течение эксперимента ректальная температура оставалась постоянной и составляла $37,2 \pm 0,3$ °C. Исходная температура кожи и распределение температурных полей у самцов и самок крыс статистически значимо не отличались. Локальная контактная гипотермия в группах животных **1А** и **2А** с введением высоких доз ЛПС сопровождалась значимым снижением температуры кожи и ПМ (в зоне лазерной флоуметрии) сразу после воздействия, достигая на первой минуте после проведения холодной пробы $17,6$ °C у самцов (рис. 4) и $17,8$ °C у самок (рис. 5), с последующим увеличением температуры кожи и ПМ, достигающих исходных значений к 10-й минуте у животных обоих полов. Локальное охлаждение кожи в группах животных **1Б** и **2Б** с введением меньшей дозы ЛПС сопровождалось снижением температуры кожи и ПМ (в зоне лазерной флоуметрии)

Показатели перфузии кожи (пф. ед.) в ходе локальной контактной гипотермии ($M \pm SD$) у крыс с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией (ЛПС 10 мг/кг)

Table 2

Rat skin perfusion indices (пф. ед.) in response to local cooling test ($M \pm SD$) in rats with experimental LPS-induced endotoxemia (LPS 10 mg/kg)

Время, мин	Показатели перфузии кожи, пф. ед.			
	Самцы 1Б	Самки 2Б	Самцы, контроль	Самки, контроль
1	1,38±0,09*#	1,22±0,58*#	1,53±0,42	1,82±0,38
3	1,80±0,32*#	1,91±0,23*#	3,86±1,68	5,15±1,77
5	2,06±0,37*#	1,72±0,42*#	4,94±1,4	3,58±1,23
8	2,44±0,4*#	1,62±0,37*#	3,86±0,41	3,21±0,93
10	2,52±0,36*#	1,76±0,25*#	3,19±0,29	3,03±0,98
15	2,15±0,55*#	2,27±0,19*#	2,97±0,4	2,85±0,71
20	2,99±0,34*	2,54±0,15*	2,92±0,26	3,09±0,92
30	3,31±0,26*	2,67±0,11*	3,26±0,16	3,62±0,9

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями до начала пробы; # – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

сразу после воздействия, достигая на первой минуте после проведения холодной пробы 19°C в обеих группах, с последующим увеличением температуры кожи и ПМ (рис. 4, 5). Статистически значимых различий у самцов и самок крыс с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией не наблюдалось ($p > 0,05$).

Примечательно, что в отличие от самцов у самок крыс групп 2А и 2Б динамика температуры кожи в зоне локального охлаждения статистически значимо отличалась от контрольной группы: на первой минуте после проведения холодной пробы в группе 2А достигала $17,8^\circ\text{C}$, в группе 2Б – $18,6^\circ\text{C}$, в контрольной же – $22,7^\circ\text{C}$ (рис. 5).

Известно, что температура кожи различных участков поверхности тела определяется особенностями кровоснабжения тканей, уровнем метаболизма в них и различиями в теплопроводности подкожных структур, преимущественно обусловленными разным развитием жировой клетчатки [33–35]. При небольшой площади охлаждения восстановление температуры кожи в основном происходит за счет конвекционной формы переноса тепловых потоков – путем контакта и конвекции с током теплой крови по сосудам, при этом вклад контактной передачи тепла подкожными тканями и переноса тепловых потоков в виде инфракрасного излучения малозначимы [33–35]. Охлаждение кожи ведет к рефлекторной симпатической констрикции артерий, резистивных микрососудов, артериоло-веноулярных анастомозов – шунтов, что приводит к снижению величины общей перфузии ткани [34]. Хирургическая симпатэктомия или блокада высвобождения медиатора из адренергических нервных окончаний устраняет вазоконстрикторную реакцию на охлаждение тела [33, 35]. Холодовая проба вызывает раздражение холодových рецепторов тканей с последующей выраженной активацией адренергических симпатических нервных волокон. Доминирующую роль в сосудосуживающем отве-

те на прямое локальное охлаждение кожи играют α_2 -адренорецепторы кожи [33]. В условиях нашего эксперимента, с учетом расположения наркотизированных животных на термостолике в ходе проведения холодной пробы, вклад кровотока в изменение температуры кожи крыс оказался невысоким. Даже редуцированный кровоток вследствие ЛПС-индуцированной эндотоксинемии не нарушил тепловой баланс кожи – ауторегуляция кожной температуры сохранилась.

Центральную роль в сужении сосудов в ответ на локальное охлаждение кожи наряду с рефлекторной активацией адренергических симпатических нервных волокон играет ингибирование NOS (NO-синтаза) и снижение образования оксида азота [36]. Так, было показано, что одновременная блокада обеих систем полностью подавляла сосудосуживающую реакцию на медленное локальное охлаждение кожи [33, 36]. Таким образом, когда NOS не функционирует, вазоконстрикция осуществляется только за счет активации α_2 -адренорецепторов; когда симпатическая иннервация подавлена, вазоконстрикция достигается за счет ингибирования NOS. Когда обе системы заблокированы, вазоконстрикция в ответ на местное охлаждение устраняется.

Серия ранних исследований показала, что первоначальная вазоконстрикция при холодной пробе постепенно устраняется, а уровень тканевой перфузии повышается с последующим ее снижением, несмотря на продолжение действия холодого раздражителя [32]. Эти колебания кровотока во время локального охлаждения кожи называют «холодовой вазодилатацией». Компенсаторная реакция («холодовая вазодилатация»), предохраняющая ткани от переохлаждения, известна сравнительно давно, но физиологические механизмы ее возникновения до настоящего времени не имеют единого объяснения. Дилаторный эффект при холодом воздействии ряд авторов объясняет угнетением миоцитов сосудистой стенки, в результате чего

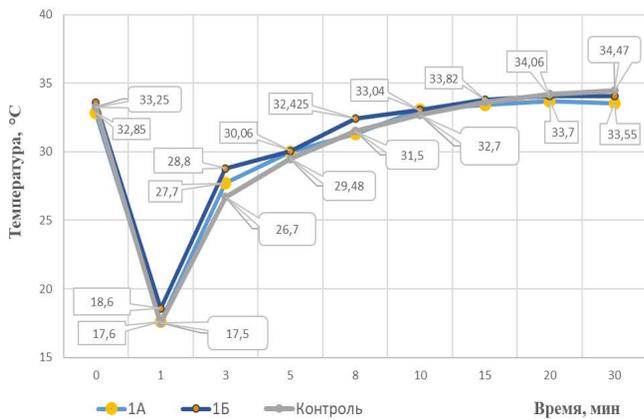


Рис. 4. Динамика температуры кожи у самцов крыс в зоне локальной контактной гипотермии по данным тепловизора FLIR ONE Pro

Fig. 4. Dynamics of skin temperature in male rats in the zone of local contact hypothermia according to the thermal imaging camera FLIR ONE Pro

они теряют способность сокращаться, расширяются и превращаются в пассивное сосудистое ложе [32–34]. Другие исследователи рассматривают возможность центральной регуляции вазодилатации. Так, острое охлаждение кисти одной стороны вызывает рефлекторную сосудодвигательную реакцию в контралатеральной [37] с одновременным повышением системного артериального давления [38]. Последнее, в свою очередь, по принципу обратной связи тормозит симпатический и активизирует парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, что может приводить к расширению артериол.

Полученные нами в ходе проведения холодовых проб данные свидетельствуют, что исходная перфузия и перфузия после восстановления кровотока у самцов и самок крыс контрольных групп статистически значимо не отличались. При ЛПС-индуцированной эндотоксинемии на фоне примерно одинаково выраженной интоксикации, учитывая сходные показатели потери веса у самцов и самок, наблюдались изменения микроциркуляции крови и реактивности микрососудов кожи, которые можно рассматривать как проявления системных нарушений микрогемодинамики. Кровоток в коже через 48 часов после введения ЛПС снижался у животных обоих полов, причем отмечалась выраженная дозозависимость. Так, в группах животных с экспериментальной эндотоксинемией с введением высоких доз ЛПС (1А и 2А) кровоток статистически значимо не отличался, однако достоверно снизился на 66 % у самцов и 65 % – у самок по сравнению с исходными показателями. При этом возврат ПМ к исходным значениям после локальной гипотермии кожи у самок происходил в 3 раза быстрее, чем у самцов. В группах животных с введением меньших доз ЛПС (1Б и 2Б) ПМ достоверно снизился относительно исходных значений (на 24 % у самцов, 32 % – у самок), однако восстановление кровотока быстрее происходило так же у самок.

Максимальная перфузия и резерв капиллярного кровотока у самок оказался выше по сравнению с самцами – вероятно, ввиду влияния эстрогенов на состояние сосудистого тонуса. На протяжении

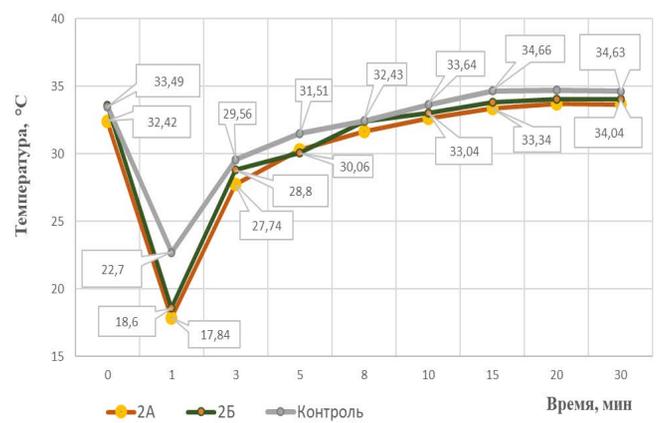


Рис. 5. Динамика температуры кожи у самок крыс в зоне локальной контактной гипотермии по данным тепловизора FLIR ONE Pro

Fig. 5. Dynamics of skin temperature in female rats in the zone of local contact hypothermia according to the thermal imaging camera FLIR ONE Pro

эстрального цикла у самок концентрация эстрогенов и прогестерона варьирует, а у самцов содержание женских половых гормонов ниже, чем у самок, что, по-видимому, вносит вклад в различия чувствительности и резистентности к патогенам, тяжести течения острых или хронических вирусных и бактериальных заболеваний. Биологическое и клиническое значение влияния эстрогенов на сердце и сосуды не вызывает сомнений [39]. Однако до сих пор не существует единого мнения о механизмах противовоспалительного действия эстрогенов на уровне внутриклеточных посредников. В частности, описано ингибирующее влияние эстрадиола на NF- κ B через геномный и негеномный пути [40]. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что эстрогены ингибируют ЛПС-индуцированную провоспалительную активацию перитонеальных макрофагов [39], а также интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, 6) и ФНО- α в макрофагах (МФ) селезенки. Данный противовоспалительный эффект объясняют ингибирующим влиянием на NF- κ B [41]. Передача сигналов через ER β активирует индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и выработку оксида азота, при этом ER α подавляет этот ответ [42, 43].

Гормональный профиль оказывает разнонаправленное влияние на иммунный ответ, тем самым определяя половые различия его проявлений. Однако механизмы взаимодействия половых стероидов с иммунокомпетентными клетками определяются многими факторами, в частности зависят от возраста, фазы эстрального цикла, возбудителя, формы заболевания, что затрудняет интерпретацию разнообразных литературных данных. Так, в работах А. М. Косыревой показано, что у самцов крыс всех возрастных групп ЛПС-индуцированные системные проявления воспаления более выражены, чем у самок, что, по-видимому, связано с уровнем экспрессии генов иммунного ответа, расположенных в половых хромосомах, а не с различиями в содержании эстрадиола и тестостерона, концентрация которых изменяется с возрастом [22, 44]. У новорожденных самцов, в сыворотке крови которых содержание эстрадиола ниже, чем у самок, воспалительный процесс в легких протекал тяжелее.

Также в группах самок разных возрастных групп наиболее выраженные воспалительные изменения выявлены у особей в препубертатном периоде, который характеризовался низким содержанием эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с новорожденными и половозрелыми самками [22, 44]. Показано, что высокое содержание эстрадиола в сыворотке крови имеет материнское происхождение, и в препубертатном периоде его концентрация постепенно снижается. Пик же половых стероидных гормонов у особей обоих полов наблюдается в период полового созревания. В препубертатном периоде у самцов и самок физиологические концентрации эстрадиола и тестостерона не различаются, и они низкие. Но, несмотря на это, тяжесть воспалительного процесса в печени и легких самцов была более выражена, чем у самок [22, 44].

Половой диморфизм тяжести течения системной эндотоксинемии и сепсиса может быть обусловлен различиями уровня циркулирующего в крови эндотоксина. Выявлено, что уровень эндотоксина в крови у самок крыс с экспериментально индуцированным сепсисом значительно ниже, чем у самцов [45]. В клинических исследованиях A. Koch et al. [46] на ранних этапах развития сепсиса уровень эндотоксина коррелирует со скоростью и выраженностью тромбообразования, что в последующем приводит к развитию ДВС-синдрома, патологическим изменениям в органах-мишенях и полиорганной недостаточности [23]. Более высокий уровень эндотоксина в сыворотке крови у половозрелых самцов по сравнению с самками, по-видимому, определяет более выраженные патологические изменения в печени [44]. Несмотря на изменения содержания эстрадиола и тестостерона во всех возрастных группах – у новорожденных, препубертатных и половозрелых самцов крыс Wistar – воспалительные проявления в печени и легких у самцов более выражены, чем у самок.

Заключение

Таким образом, при экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии у самцов и самок крыс выявлено снижение перфузии кожи, имеющее дозозависимый характер. Получены новые данные об отсутствии выраженной «холодовой вазодилатации» при локальной контактной гипотермии. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении механизмов нейрогенной вазоконстрикции и эндотелийзависимой вазодилатации, которые, как нам представляется, отражают системные расстройства регуляции микроциркуляции. При этом у самок прослеживалась более положительная динамика восстановления кровотока в пробе с локальным охлаждением кожи, свидетельствующая о большем функциональном резерве и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови. Функциональная проба с локальным контактным охлаждением кожи высокоинформативна для оценки реактивности сосудов и сохранности механизма ауторегуляции микроциркуляции при моделировании эндогенной интоксикации. Полученные данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav.* 2017;88:95-105. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.017.
2. Lakbar I, Luque-Paz D, Mege J-L, Einav S, Leone M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0241827. Doi: 10.1371/journal.pone.0241827.
3. Thompson K, Hammond N, Bailey M, Darvall J, Low G, McGloughlin S, Modra L, Pilcher D. Sex differences in long-term survival after intensive care unit treatment for sepsis: A cohort study. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281939. Doi: 10.1371/journal.pone.0281939.
4. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol.* 2018;9:794. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00794.
5. Marcolini EG, Albrecht JS, Sethuraman KN, Napolitano LM. Gender Disparities in Trauma Care: How Sex Determines Treatment, Behavior, and Outcome. *Anesthesiol Clin.* 2019;37(1):107-117. Doi: 10.1016/j.anclin.2018.09.007.
6. López-Mestanza C, Andaluz-Ojeda D, Gómez-López JR, Bermejo-Martín JF. Clinical factors influencing mortality risk in hospital-acquired sepsis. *J Hosp Infect.* 2018;98(2):194-201. Doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.022.
7. Lakbar I, Munoz M, Pauly V, Orleans V, Fabre C, Fond G, Vincent J-L, Boyer L, Leone M. Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(3):101082. Doi: 10.1016/j.accpm.2022.101082.
8. Lakbar I, Einav S, Lalevée N, Martin-Loeches I, Pastene B, Leone M. Interactions between Gender and Sepsis-Implications for the Future. *Microorganisms.* 2023;11(3):746. Doi: 10.3390/microorganisms11030746.
9. Ko RE, Kang D, Cho J, Na SJ, Chung CR, Lim SY, Lee YJ, Park S, Oh DK, Lee SY, Park MH, Lee H, Lim CM, Suh GY; Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Influence of gender on age-associated in-hospital mortality in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multi-center cohort study. *Crit Care.* 2023;27(1):229. Doi: 10.1186/s13054-023-04515-5.
10. Shin YJ, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatr Int.* 2009;51(2):225-232. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02685.x.
11. O'Brien Z, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Bellomo R, Mårtensson J; RENAL Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group. Sex and mortality in septic severe acute kidney injury. *J Crit Care.* 2019;49:70-76. Doi: 10.1016/j.jcrc.2018.10.017.
12. Vrachnis N, Zygouris D, Iliodromiti Z, Daniilidis A, Valsamakis G, Kalantaridou S. Probing the impact of sex steroids and menopause-related sex steroid deprivation on modulation of immune senescence. *Maturitas.* 2014;78(3):174-178. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.014.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss R S, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.

14. Zhang MQ, Macala KF, Fox-Robichaud A, Mendelson AA, Lalu MM. Sepsis Canada National Preclinical Sepsis Platform. Sex- and Gender-Dependent Differences in Clinical and Preclinical Sepsis. *Shock*. 2021;56(2):178-187. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001717.
15. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия: гемостаз и общая патология. – Москва: «Наука», 2021. – 184 с. [Iakovlev MYu. Sistemnaia endotoksinemiia: gemostaz i obshchaia patologii. Moskva, Nauka, 2021:184. (In Russ.)].
16. Калашникова С.А., Полякова Л.В. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях // *Вестн. новых мед. технол.* – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 209–219. [Kalashnikova SA, Poliakova LV. Ispol'zovanie bakterial'nogo lipopolisakharida dlia modelirovaniia patologicheskikh protsessov v mediko-biologicheskikh issledovaniiaakh. *J New Med Technol*. 2017;24(2):209-219. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258.
17. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека // *Бюлл. Оренбургского науч. центра УрО РАН.* – 2012. – № 3. – С. 1–6. [Bondarenko VM, Likhoded VG. Rol endotoksina kischechnoy mikroflory v fiziologii i patologii cheloveka. *Vyulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2012;(3):1-6. (In Russ.)].
18. Вишневецкая О.Н., Рыбальченко О.В., Ларионова И.В. и др. Сравнительный анализ плотных контактов эпителия тощей кишки крыс при действии липополисахарида и холерного токсина // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2016. – № 2. – С. 3–9. [Vishnevskaya ON, Rybalchenko OV, Larionov IV, Orlova OG, Markov AG. Comparative analysis of tight junctions of epithelium of rats jejunum under the effect of lipopolysaccharide and cholera toxin. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2016;(2):3-9. (In Russ.)].
19. Wei L, Yang J, He X, Mo G, Hong J, Yan X, Lin D, Lai R. Structure and function of a potent lipopolysaccharide-binding antimicrobial and anti-inflammatory peptide. *J Med Chem*. 2013;56(9):3546-3556. Doi: 10.1021/jm4004158.
20. Park BSL, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med*. 2013;45(12):e66. Doi: 10.1038/emm.2013.97.
21. Wei L, Yang J, He X, Mo G, Hong J, Yan X, Lin D, Lai R. Structure and function of a potent lipopolysaccharide-binding antimicrobial and anti-inflammatory peptide. *J Med Chem*. 2013;56(9):3546-3556. Doi: 10.1021/jm4004158.
22. Половые и возрастные различия системной воспалительной реакции при экспериментальной эндотоксинемии / Косырева А.М., Макарова О.В., Михайлова Л.П., Кактурский Л.В. // *Иммунология.* – 2019. – Т. 40, № 3. – С. 28–40. [Kosyreva AM, Makarova OV, Mikhailova LP, Kakturskiy LV. Sex and age differences of the systemic inflammatory response in experimental endotoxinemia. *Immunology*. 2019;40(3):28-40. (in Russ.)]. Doi: 10.24411/0206-4952-2019-13004.
23. Мишнев О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе // *Международ. журн. прикладных и фундамент. исслед.* – 2017. – № 8. – С. 267–271. [Mishnev OD, Tumanova UN, Schegolev AI. Pathology of the liver in sepsis. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017;(8):267-271. (in Russ.)].
24. Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol*. 2019;10:1687. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01687.
25. Mai SHC, Sharma N, Kwong AC, Dwivedi DJ, Khan M, Grin PM, Fox-Robichaud AE, Liaw PC. Body temperature and mouse scoring systems as surrogate markers of death in cecal ligation and puncture sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):20. Doi: 10.1186/s40635-018-0184-3.
26. Murando F, Peloso A, Cobianchi L. Experimental abdominal sepsis: sticking to an awkward but still useful translational model. *Mediators Inflamm*. 2019;8971036:1-8. Doi: 10.1155/2019/8971036.
27. MengQi Zh, Fergusson DA, Sharma R, Khoo C, Mendelson A A, McDonald B, Macala KF, Sharma N, Gill SE, Fiest KM, Lehmann C, Shorr R, Jahandideh F, Bourque SL, Liaw PC, Fox-Robichaud A, Lalu MM. Canadian Critical Care Translational Biology Group, the Sepsis Canada National Preclinical Sepsis Platform. Sex-based analysis of treatment responses in animal models of sepsis: a preclinical systematic review protocol. *Syst Rev*. 2023;12(1):50. Doi: 10.1186/s13643-023-02189-2.
28. Sharma N, Chwastek D, Dwivedi DJ, Schlechte J, Yu IL, McDonald B, Arora J, Cani E, Eng M, Engelberts D, Kuhar E, Medeiros SK, Bourque SL, Cepinskas G, Gill SE, Jahandideh F, Macala KF, Panahi S, Pape C, Sontag D, Sunohara-Neilson J, Fergusson DA, Fox-Robichaud AE, Liaw PC, Lalu MM, Mendelson AA; National Preclinical Sepsis Platform, Sepsis Canada. Development and characterization of a fecal-induced peritonitis model of murine sepsis: results from a multi-laboratory study and iterative modification of experimental conditions. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11(1):45. Doi: 10.1186/s40635-023-00533-3.
29. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С. и др. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // *Биомедицина.* – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 84–89. [Pugach VA, Tyunin MA, Ilnskiy NS, Levchuk EV, Strokina EI, Eltsov AA. An Experimental Model of Direct Acute Lung Injury in Rats Caused by Intratracheal Administration of Lipopolysaccharide from *Salmonella enterica*. *J Biomed*. 2021;17(3):84-89. (In Russ.)]. Doi: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89.
30. Пугач В.А., Чефу С.Г., Тюнин М.А. и др. Экспериментальная оценка показателей капиллярного кровотока, гемореологии и гемостаза на модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 86–95. [Pugach VA, Chefu SG, Tyunin MA, Strokina EI, Faizullina DR, Petrishchev NN. Eksperimental'naya otsenka pokazateley kapillyarnogo krovotoka, gemoreologii i gemostaza na modeli ostrogo respiratornogo distress-sindroma u krys. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(3):86-95. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95.
31. Чхайдзе И.З. Гендерные особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 58–66. [Chkhaidze IZ. Gender specificity of reactivity rat skins microvessels according to laser doppler flowmetry. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):58-66. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.
32. Shepherd JT, Rusch NJ, Vanhoutte PM. Effect of cold on the blood vessel wall. *Gen Pharmacol*. 1983;14(1):61-64. Doi: 10.1016/0306-3623(83)90064-2.
33. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DLJ. Cutaneous Vasodilator and Vasoconstrictor Mechanisms in Temperature Regulation. *Compr Physiology*. 2014;4(1):33-89. Doi: 10.1002/cphy.c130015.
34. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.)].

35. Воловик М.Г., Долгов И.М., Хрипковский Д.Н. Функциональные пробы в медицинском тепловидении. – М.: Дигнозис, 2023. – 130 с. [Volovik MG, Dolgov IM, Khripkovskii DN. *Funktsionalnye probny v medicinskom teplovidenii*. Moscow, Dignosis, 2023:130. (in Russ.)].
36. Hodges GJ, Zhao K, Kosiba WA, Johnson JM. The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. *J Physiol*. 2006; 574(Pt 3):849-857. Doi: 10.1113/jphysiol.2006.109884.
37. Райгородская Т.Г., Анисимов А.И. Исследование реакции сосудов кистей рук на непрямоe охлаждение // Физиол. человека. – 1996. – Т. 22, № 1. – С. 138–139. [Raigorodskaya TG, Anisimov AI. *Issledovanie reakcii sosudov kistei ruk na nepriamoe okhlazhdenie*. *Fiziologiya cheloveka*. 1996;22(1):138-139. (in Russ.)].
38. LeBlanc J. Factors Affecting Cold Acclimation and Thermogenesis in Man. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20(5 Suppl):S193-S196. Doi: 10.1249/00005768-198810001-00018.
39. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов / Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Иванов Н.В. // Артер. гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 349–355. [Shishkin AN, Khudyakova NV, Pchelin IYu, Ivanov NV. *Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens*. *Arter Hypertens*. 2015;21(4):349-355. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4.
40. Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let 7a and miR 125b in primary human macrophages. *J Immunol*. 2010;184(9):5029-5037. Doi: 10.4049/jimmunol.0903463.
41. Biswas DK, Singh S, Shi Q, Pardee AB, Iglehart JD. Crossroads of estrogen receptor and NF-kappaB signaling. *Sci STKE*. 2005;2005(288):pe27. Doi: 10.1126/stke.2882005pe27.
42. Tsutsumi S, Zhang X, Takata K, Takahashi K, Karas RH, Kurachi H, Mendelsohn ME. Differential regulation of the inducible nitric oxide synthase gene by estrogen receptors 1 and 2. *J Endocrinol*. 2008;199(2):267-273. Doi: 10.1677/JOE-07-0292.
43. Di Florio DN, Sin J, Coronado MJ, Atwal PS, Fairweather D. Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. *Redox Biol*. 2020;31:101482. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101482.
44. Косырева А.М., Макарова О.В. Половые различия морфофункциональных изменений иммунной системы у крыс Вистар разных возрастных групп при экспериментальной эндотоксинемии // Человек и его здоровье. – 2020. – № 2. – С. 65–73. [Kosyreva AM, Makarova OV. *Sex differences in morphofunctional changes in the immune system in Wistar rats of different age groups with experimental endotoxemia*. *Humans Their Health*. 2020;(2):65-73. (In Russ.)]. Doi: 10.21626/vestnik/2020-2/09.
45. Erikoğlu M, Sahin M, Ozer S, Avunduk MC. Effects of gender on the severity of sepsis. *Surg Today*. 2005;35(6):467-472. Doi: 10.1007/s00595-004-2958-3.
46. Koch A, Meesters MI, Scheller B, Boer C et al. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R198. Doi: 10.1186/cc12892.

Информация об авторе

Чхайдзе Ия Зурабовна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

Information about authors

Chkhaidze Iya Z. – Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Institute of Medicine, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.