УДК 611.161; 611.018.74; 612.145; 612.181
DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26

ФЕДОРОВИЧ А. А.[1, 2]

Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
101990, Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации, Институт медико-биологических проблем РАН»
123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.06.17; принята к печати 23.10.17

Реферат

Возможности современных неинвазивных методов исследования микроциркуляции у человека позволяют погрузиться в мир фундаментальных физиологических процессов на противоположном сердцу «полюсе» сердечно-сосудистой системы и получать данные, которые раньше для исследователей были недоступны. Например, лазерная допплеровская флоуметрия и компьютерная капилляроскопия позволяют получать информацию о вазомоторной активности резистивных прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, которые регулируют приток крови к обменному звену сосудистого русла, определять количество функционирующих капилляров и эффективность фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ. Данный механизм обеспечивает обмен водорастворимых и низкомолекулярных веществ и определяется параметрами гемодинамики. В обзоре кратко анализируются основные структурные и функциональные аспекты микрососудистого русла кожи, которые необходимо учитывать при проведении неинвазивных исследований системы микроциркуляции у человека.

Ключевые слова: *микроциркуляция, артериолы, капилляры, венулы, транскапиллярный обмен, лазерная допплеровская флоуметрия, капилляроскопия*

Для цитирования: *Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(4):11–26. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26*

UDC 611.161; 611.018.74; 612.145; 612.181
DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26

FEDOROVICH A. A.[1, 2]

Microcirculation of the human skin as an object of research

[1] National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
101990, Russia, Moscow, Petroverigskiy street, 10, 3
[2] State Scientific Center of Russia Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
123007, Russia, Moscow, Horoshevskaya street, 76A
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Received 26.06.17; accepted 23.10.17

Abstract

The possibilities of modern non-invasive methods of studying microcirculation in humans allow you to immerse yourself in the world of fundamental physiological processes on the opposite heart to the «pole» of the cardiovascular system and to obtain data that were previously inaccessible to researchers. For example, laser Doppler flowmetry and computer capillaroscopy make it possible to obtain information on the vasomotor activity of resistive precapillary arterial and capillary sphincters that regulate the flow of blood to the exchange unit. This mechanism ensures the exchange of water-soluble and low-molecular substances and is determined by parameters of hemodynamics. The review briefly analyzes the main structural and functional aspects of the microvascular bed of the skin, which must be taken into account when conducting non-invasive studies of the microcirculation system in humans.

Key words: *microcirculation, arterioles, capillaries, venules, transcapillary exchange, laser Doppler flowmetry, capillaroscopy*

For citation: *Fedorovich A. A. Microcirculation of the human skin as an object of research. Regional hemodynamics and microcirculation. 2017;16(4):11–26. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26*

Введение

Проблема исследования и клинической оценки микроциркуляторных процессов у человека является важнейшей не только для физиологов и патофизиологов, но и врачей-клиницистов. С одной стороны, параметры микрогемодинамики служат «окном» в мир фундаментальных тканевых физиологических процессов, а с другой, от полноценного функционирования системы микроциркуляции зависят и здоровье, и качество жизни каждого из нас. Поэтому неудивительно, что в настоящее время все бóльший интерес специалистов различных областей медицины привлекает микроциркуляторное сосудистое русло (МЦР), которое первым вовлекается в различные патологические процессы и во многих случаях является основной «мишенью» для самых разных групп фармакологических препаратов.

По мере технического прогресса неинвазивные методы исследования микроциркуляции у человека постоянно совершенствовались. Благодаря бурному развитию микроэлектроники, компьютерных технологий и программного обеспечения к ним в последние 2–3 десятилетия появился целый ряд перспективных методов исследования (компьютерная капилляроскопия, лазерная допплеровская флоуметрия, лазерная спекл-визуализация, высокочастотная ультразвуковая допплерография, фотоплетизмография, инфракрасная спектроскопия и др.), которые позволяют неинвазивно оценивать как структурные, так и функциональные аспекты системы микроциркуляции у человека. Однако для правильной интерпретации получаемых результатов необходимо иметь четкое представление о самом объекте исследования, учитывая все его структурные и функциональные особенности.

Несмотря на существенные органоспецифические различия в ангиоархитектонике, структурная организация МЦР едина и представляет собой сложно организованную систему, которая обеспечивает упорядоченное движение крови, лимфы, тканевых жидкостей, всасывание и выделение биохимических субстратов, метаболитов, физиологически активных веществ. Материальной основой системы микроциркуляции является МЦР, которое построено из повторяющихся функциональных единиц – модулей, каждый из которых представляет собой определенный многокомпонентный комплекс из микрососудов (артериолы, прекапиллярные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, собирательные и другие венулы, артериоло-венулярные анастомозы, лимфатические сосуды), нервных проводников, клеток органа, волокнистых образований и межуточного склеивающего вещества. Данный комплекс функциональных структур обеспечивает поддержание тканевого гомеостаза и гемато-лимфатического равновесия. Важно, что каждый микроциркуляторный модуль отделен от соседнего как структурно, так и функционально, имея изолированные пути притока и оттока крови и продуктов тканевого обмена.

Можно выделить несколько аспектов, которые характерны именно для системы микроциркуляции: 1) исчезает отграниченность сосудов от тканевого субстрата, характерная для магистральных артериальных и венозных сосудов, а адвентициальный слой представлен в основном элементами рыхлой соединительной ткани, что позволяет микрососудам становиться интегральными элементами кровоснабжаемых органов; 2) отсутствует система *vasa-vasorum*; 3) число Рейнольдса становится меньше единицы, что свидетельствует о преобладании вязких сил крови над кинетическими.

Ввиду своей доступности, основными объектами для изучения МЦР у человека являются кожа, глаза (глазное дно и бульбарная конъюнктива), слизистая оболочка ротовой полости. Но наиболее удобным объектом для исследований является кожа, что позволило уже в первой трети XX в. измерить и скорость кровотока (A. Basler, 1919), и уровень гидростатического давления (E. M. Landis, 1930) в капиллярах человека [19, 57]. Большим преимуществом кожи как объекта для исследования является то, что в ней представлены практически все механизмы регуляции микроциркуляторных процессов (местные, нейрогенные симпатические и ноцицептивные, гуморальные и др.) и отражаются не только местные, но и большинство системных процессов как в норме, так и при патологии [17, 48]. Еще одним неоспоримым достоинством кожи является возможность выполнения широкого спектра различных функциональных и фармакологических тестов.

Кожа является крупным (1,5–2 м^2) и одним из наиболее васкуляризированных органов (суммарная площадь обменной поверхности – порядка 40 м^2) и выполняет ряд важнейших функций – защитную (от неблагоприятных воздействий внешней среды), выделительную, эндокринную, иммунобиологическую, терморегуляторную и др. Одной из ведущих функций кожи является поддержание температурного гомеостаза организма, что и обуславливает особенности строения МЦР, которое состоит из двух сосудистых сплетений – поверхностного (в папиллярной дерме) и глубокого (располагается на границы кожи и подкожной клетчатки). Глубокое сплетение формируется из сосудов подлежащих межфасциальных пространств и подкожной жировой клетчатки, боковыми ветвями питает луковицы волосяных фолликулов и потовые железы, а восходящими питающими сосудами формирует поверхностное сосудистое сплетение [22]. Физиологический смысл дублирования МЦР кожи заключается в увеличении площади теплообменной поверхности, что облегчает функционирование основных терморегуляторных механизмов путем теплопроведения, излучения, конвекции и испарения пота.

МЦР, являясь неотъемлемой частью замкнутой сердечно-сосудистой системы (ССС), представляет собой противоположный сердцу «полюс», где не просто происходит переход артериальной системы в венозную, а реализуется основная функция ССС – обменная. Именно на уровне МЦР отмечается тесная взаимосвязь между гемодинамическими параметрами и структурными особенностями строения, что, в конечном итоге, и обеспечивает поддержание тканевого гомеостаза. Есть движение – есть обмен, нет обмена – движение не нужно.

Структурные аспекты обменных процессов

Структура во многом определяет функцию. Наиболее детальное исследование строения и пространственной организации МЦР кожи было выполнено американским ученым Irwin Brawerman (1997). На большом массиве биопсийного материала кожи добровольцев в возрасте от 14 до 90 лет, используя технику микротомных срезов толщиной в 1 микрометр (мкм), электронную микроскопию и компьютерное 3D-моделирование, автором было показано, что 1 мм^3 сосочкового слоя кожи (поверхностное сплетение) в неакральных зонах содержит типичный микрососудистый модуль (рис. 1), который включает одну восходящую из глубины дермы, питающую артериолу диаметром не более 30 мкм, 5 прекапиллярных артериол, формирующих сеть капилляров, переходящих в посткапиллярные венулы, 9 собирательных венул, сливающихся в одну нисходящую дренирующую венулу диаметром не более 50 мкм. Автор обращает внимание, что структурная организация МЦР идентична во всех препаратах, за исключением возрастных различий в количестве обменных микрососудов [22].

Эндотелиальные клетки артериолярных микрососудов диаметром 17–26 мкм окружены двумя слоями гладкомышечных клеток. Внутренний слой имеет продольное направление и большое количество миоэндотелиальных контактов по типу нексусов через «разрывы» в базальной мембране. Наружный мышечный слой ориентирован поперечно в виде спирали. Внутренняя эластическая мембрана, располагаясь между эндотелиальными клетками и внутренним мышечным слоем, представлена из переплетенных по типу «сетки» волокон и также прерывается в области миоэндотелиальных контактов. По мере уменьшения диаметра сосудов эластические элементы смещаются к периферии, истончаются и при достижении сосудом диаметра 10–12 мкм полностью исчезают, что соответствует началу капиллярного русла. Базальная мембрана на протяжении перехода сохраняет свою однородность. В артериолярных сосудах диаметром не более 15 мкм имеется единичная поперечно расположенная гладкомышечная клетка, которая полностью облегает эндотелиальную трубку и, вероятнее всего, выполняет функции капиллярного сфинктера.

Капилляры располагаются перпендикулярно по отношению к поверхности кожи, что не позволяет визуализировать их на всем протяжении в различных областях кожного покрова. Единственной доступной для капилляроскопии областью является ногтевое ложе, где кожа над корнем ногтя истончается и вытягивается, что позволяет оценивать истинные размеры и форму капилляров на всем их протяжении, а также оценивать степень гидратации интерстициального пространства.

Артериальный сегмент капилляра имеет наружный диаметр 10–12 мкм, внутренний – 4–6 мкм. Венозный сегмент на 1–1,5 мкм шире [22]. В зоне перегиба сосочкового капилляра (переходный от артериального к венозному отдел) эндотелий на стороне, обращенной к поверхности кожи, переходит из непрерывного в перфорированный, а затем снова в непрерывный. На противоположной стороне он остается без изменений – непрерывным [15]. Можно предположить, что именно данной структурной особенностью переходного отдела капилляров (ПО) обусловлены изменения по типу «ложных аневризм», которые при капилляроскопии ногтевого ложа довольно часто встречаются у пациентов кардиологического профиля (рис. 2, *в*). Базальная мембрана по мере приближения к венозному отделу начинает приобретать элементы неоднородности, чередуя более плотные участки с менее плотными, а снаружи начинают появляться перициты. Венозные отделы капилляров переходят в посткапиллярные венулы, наружный диаметр которых увеличивается от 12 до 35 мкм. Вокруг эндотелиальной трубки посткапиллярных и собирательных венул перициты формируют 2–3 слоя, в отличие от одного в венозном отделе капилляров, и охватывают до 80 % эндотелиальной поверхности [22].

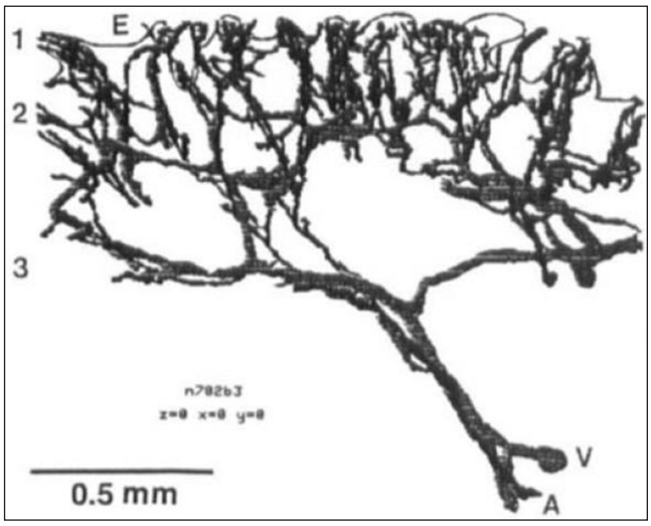


Рис. 1. Микрососудистый модуль (МЦР) в неакральных отделах кожи человека по I. M. Braverman (оригинальный рисунок из статьи *Braverman I. M.* The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997;4(3):329–340. Figure 5, p. 336). Компьютерная 3D-реконструкция сосудов папиллярной дермы. Зона 1–2 содержит дермальные капиллярные петли. Зона 2–3 содержит сосуды поверхностного горизонтального сплетения. E – эпидермис; A – восходящая артериола, дающая пять ветвей (прекапиллярных артериол); V – сопровождающая артериолу нисходящая венула, формирующаяся из слияния девяти собирательных посткапиллярных венул

Fig. 1. Microvascular module of skin in the nonacral parts of I. M. Braverman (original Figure from Braverman I. M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997;4(3): 329–340., Figure 5, p. 336). Computer 3D-reconstruction of vessels in papillary dermis. Zone 1–2 contains dermal capillary loops. Zone 2–3 contains vessels of horizontal plexus. E – epidermis; A – ascending arteriole with five immediate branches (precapillary arterioles); V – accompanying descending venule formed by nine converging postcapillary venules

Столь малые размеры внутреннего просвета капилляров кожи, вероятнее всего, обусловлены особенностями морфометрии биопсийного материала. В прижизненных условиях, по данным флуоресцент-

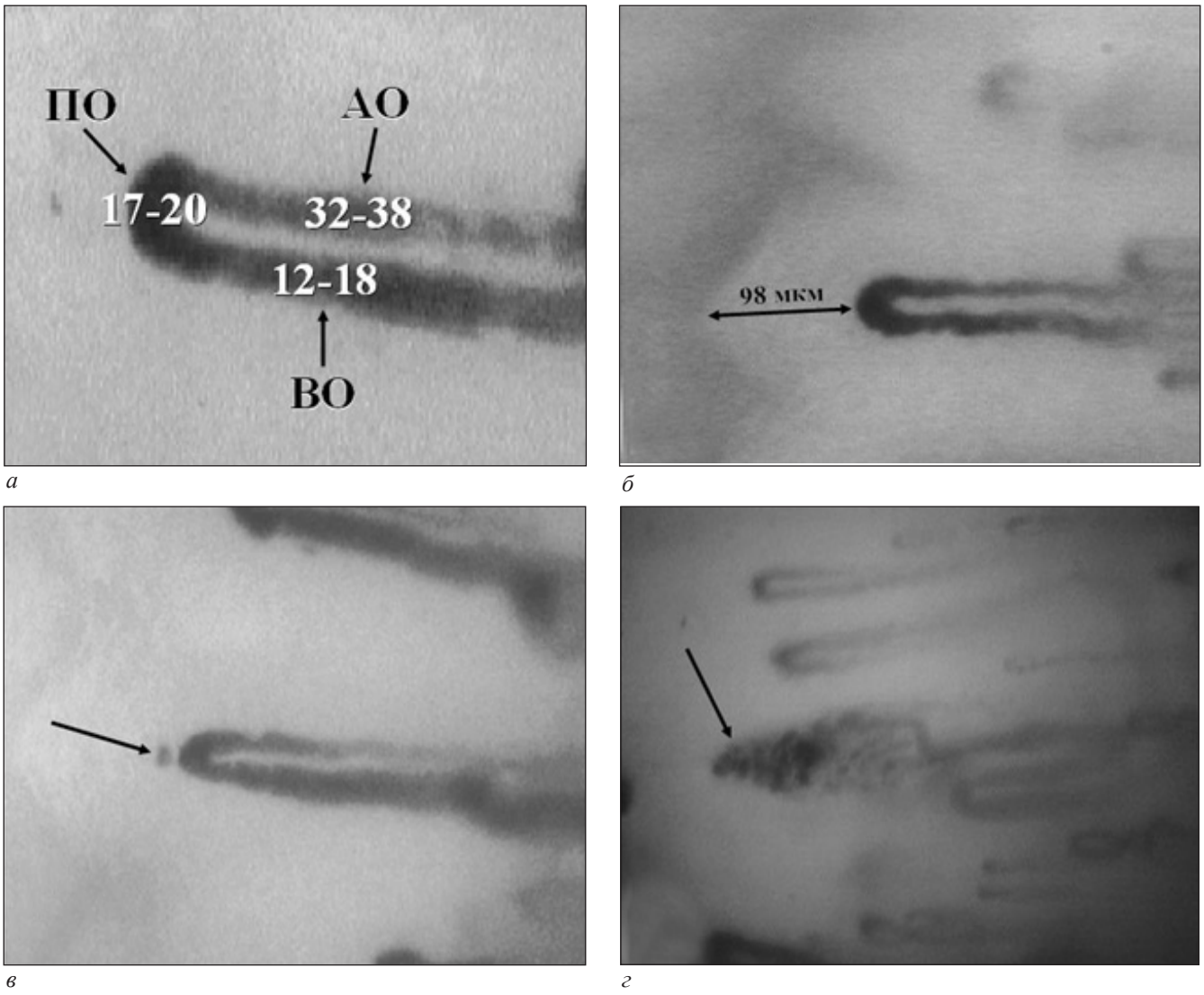


Рис. 2. Капилляроскопия: *а* – значения давления крови (мм рт. ст.) в артериальном (АО), переходном (ПО) и венозном (ВО) отделах капилляра; *б* – перикапиллярная зона (мкм); *в* – дефект эндотелия капилляра в области ПО по типу «ложной аневризмы»; *г* – диапедез эритроцитов в перикапиллярное пространство

Fig. 2. Capillaroscopy: *а* – blood pressure values (mmHg) in the arterial section (AO), summit of loop (ПО) and venous (BO) section of the capillary; *б* – pericapillary zone (мкм – μm); *в* – defect of the endothelium of the capillary in the area of the software as a "false aneurysm"; *г* – diapedesis of erythrocytes in pericapillary space

ной капилляроскопии, средний диаметр артериального отдела капилляров ногтевого ложа человека составляет 10,8±3,0 мкм, а венозного – 12,1±2,7 мкм. И это только видимая часть просвета капилляра – ширина эритроцитарного столбика, так как в норме при оптической капилляроскопии эндотелиальные клетки капилляров не визуализируются. Истинный диаметр капилляра в артериальном отделе составляет 15,0±2,5 мкм, в венозном – 16,7±3,0 мкм, а между столбиком эритроцитов и эндотелием капилляра имеется пристеночный слой плазмы толщиной около 2 мкм [62].

Из всего сосудистого объема 1 мм^3 кожи активная вазомоторная регуляция возможна только на прекапиллярном (артериолярном) уровне, где есть гладкомышечные клетки, а бóльшая часть сосудов микрососудистого модуля кожи состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, что является структурной предпосылкой для участия данных сосудов непосредственно в обменных процессах. Физиологическая роль перицитов сегодня до конца не определена, и, несмотря на наличие элементов сократительного аппарата, их непосредственное участие в регуляции кровотока на уровне МЦР не доказано.

Гемодинамические аспекты обменных процессов

Из трех основных механизмов обмена веществ (диффузионный, фильтрационно-реабсорбционный, везикулярный) от параметров гемодинамики самым непосредственным образом зависит фильтрационно-реабсорбционный, который обеспечивает двухсторонний трансэндотелиальный транспорт воды, водорастворимых и низкомолекулярных веществ за счет разницы гидростатического и коллоидно-осмотического давлений крови. Данный механизм обмена веществ описывается уравнением Старлинга и зависит от суммарного действия следующих переменных: 1) гидростатического давления в различных отделах капилляра; 2) гидростатического давления интерстициальной жидкости; 3) онкотического дав-

ления плазмы крови в капилляре; 4) онкотического давления межклеточной тканевой жидкости; 5) коэффициента фильтрации эндотелия капилляров. Большинство компонентов данного уравнения являются величинами переменными, изменяясь в зависимости от условий трансорганной гемоциркуляции и местного метаболизма.

Несмотря на уникальность и трудоемкость прямого (инвазивного) измерения давления в капиллярах кожи человека, сегодня, по данным литературы, можно набрать суммарно около 250 измерений в каждом из отделов капилляров – артериальном, переходном и венозном [27, 31, 32, 36, 41–45, 52, 57, 58, 60, 61, 64–66, 69, 80–82, 88, 90, 91]. Полученные результаты демонстрируют, что в капиллярах ногтевого ложа человека отмечается перепад среднего гидростатического давления от 32–38 мм рт. ст. в артериальном отделе до 17–20 мм рт. ст. в переходном и 12–18 мм рт. ст. в венозном отделах капилляра (рис. 2, *а*). Если коллоидно-осмотическое давление цельной крови принять за величину в 25 мм рт. ст., то эффективное фильтрационное и реабсорбционное давления в артериальном и венозном отделах капилляров кожи будет составлять порядка 7–13 мм рт. ст., что полностью соответствует основным положениям уравнения Старлинга.

Из данных прямого измерения давления крови в капиллярах следует, что точка равновесия между процессами фильтрации и реабсорбции (≈25 мм рт. ст.) смещена в сторону артериального отдела. Данный феномен можно объяснить функциональной гетерогенностью эндотелия в пределах единичного капилляра, что обусловлено различиями его гидравлической проводимости. Исследования показали линейное, обратно пропорциональное соотношение между величиной гидравлической проводимости и силами фильтрации – проводимость экспоненциально возрастает, начиная с артериального отдела капилляра к венозному, а эффективное давление, напротив, уменьшается в такой же зависимости. Гидравлическая проводимость по показателю «фильтрация/реабсорбция» может колебаться на протяжении единичного капилляра в соотношении от 1:3 до 1:7, а площадь эндотелия, направленного на фильтрацию, приблизительно в 5½ раз меньше площади поверхности, которая обеспечивает процессы реабсорбции [1, 37, 40, 49, 94]. Подобный градиент проводимости в сочетании с падением гидростатического давления приводит к тому, что в норме фильтрация осуществляется лишь в начальной части капилляра, и то в ограниченном объеме, а в остальных отделах капилляра интерстициальная жидкость реабсорбируется обратно в сосудистое русло [40]. Смещение точки равновесия между процессами фильтрации и реабсорбции в ту или иную сторону будет неизбежно приводить к изменению степени гидратации интерстициального пространства, которую можно оценить при капилляроскопии по размеру перикапиллярной зоны (рис. 2, *б*). Данный параметр не просто свидетельствует о степени гидратации интерстициального пространства (как показатель эффективности функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ), но и отражает дистанцию «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов обмена, что может служить суррогатным маркером состояния тканевого гомеостаза.

Как и в органах спланхнической области, где имеет место эффект «ауторегуляторного ускользания» резистивных микрососудов с сохранением относительного постоянства капиллярного давления и при электрической стимуляции симпатических нервов, и при рефлекторных реакциях системы кровообращения, среднее давление в капиллярах кожи человека также демонстрирует относительную стабильность и при охлаждении [45], и на фоне действия простагландина E1 [43].

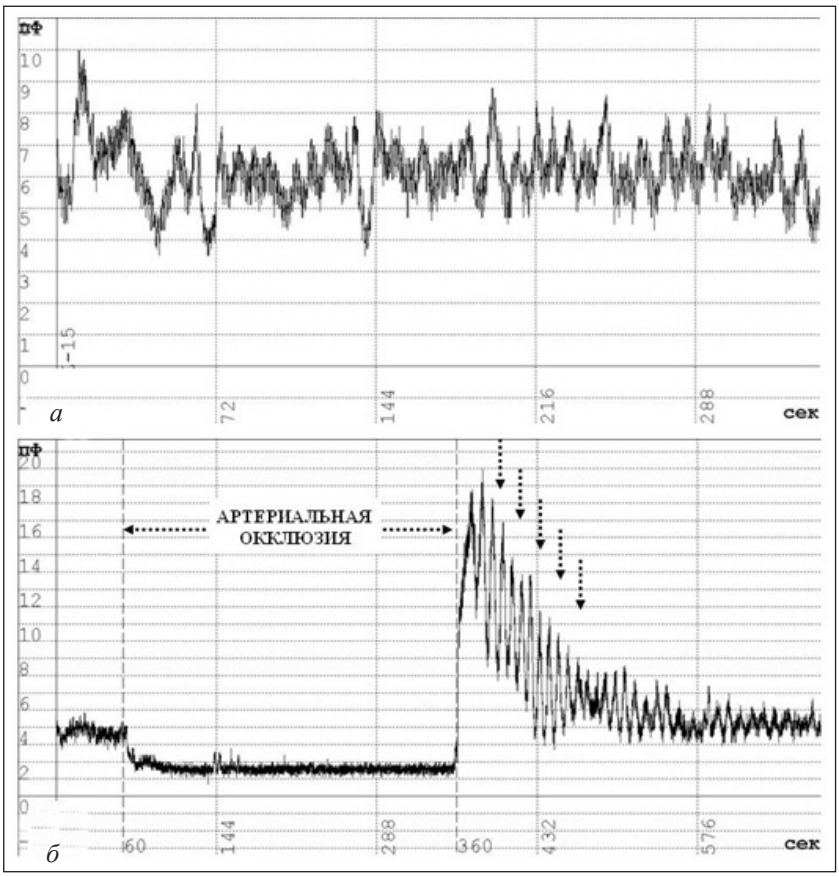


Рис. 3. Лазерная допплеровская флоуметрия (ЛДФ): *а* – колебания кровотока в 1 мм³ кожи на протяжении 6 мин; *б* – проба с 5-минутной артериальной окклюзией. Пунктирными стрелками указаны высокоамплитудные миогенные вазомоции в период восстановления кровотока

Fig. 3. Laser Doppler flowmetry (LDF): *a* – fluctuations of blood flow in 1 mm³ of the skin for six minutes; *б* – a test with a five-minute arterial occlusion. Dashed arrows indicate high-amplitude myogenic vasomotions in the period of blood flow restoration

Давление в капиллярах кожи носит пульсирующий характер, а форма пульсовой волны практически идентична по форме в лучевой артерии и отличается от последней только амплитудой пульсовых колебаний. Скорость распространения пульсовой волны от лучевой артерии до капилляра ногтевого ложа составляет порядка 10 мс, а на протяжении капилляра – в среднем 7,2 см/с$^{-1}$ с уменьшением амплитуды по ходу капилляра примерно на 30 % [91]. Выделяют несколько характерных форм изменения давления. Прежде всего, это пульсовые колебания с амплитудой давления в среднем 1–2 мм рт. ст., но при расслаблении капиллярного сфинктера амплитуда увеличивается примерно вдвое. Вторая форма – нерегулярные изменения давления длительностью 15–20 с в пределах 3–5 мм рт. ст. Изменения давления третьего типа являются более значительными (до 10 мм рт. ст.) и продолжительными (5–8 мин) [93]. В результате этого в капиллярах кожи отмечаются колебания давления от 14 до 71 мм рт. ст. в артериальном отделе капилляра и от 11 до 52 мм рт. ст. в венозном [61].

Минимальные изменения пульсового давления приводят к заметным изменениям скорости капиллярного кровотока (СКК), а более существенные изменения давления сопровождаются еще более выраженной динамикой со стороны СКК, причем между амплитудой пульсовых колебаний давления и СКК отмечается высокая ($R^2 = 0,81$) корреляционная зависимость [42, 44]. По данным литературы, средняя СКК в капиллярах кожи человека в термонейтральных условиях находится в пределах 400–900 мкм/с [4, 19, 21, 24, 27, 33, 35, 42–45, 51, 63, 69, 74, 89] и также носит колебательный характер, что определяется функционированием докапиллярных механизмов регуляции кровотока.

Прежде чем перейти к рассмотрению артериолярных (прекапиллярных) механизмов регуляции капиллярного кровотока, необходимо отдельно заострить внимание на таком важном параметре, как уровень гидростатического давления в капиллярах. Среди клиницистов часто встречается представление о том, что капилляры тонкостенны и поэтому давление крови выше 40 мм рт. ст. является губительным для их целостности. И действительно, расчетная величина эффективного модуля упругости стенки капилляра-трубки в равновесном состоянии многократно превышает суммарное значение модуля Юнга плазматических мембран эндотелиоцитов и базальной мембраны, и поэтому такие капилляры должны быть легко растяжимыми и обладать высокой степенью эластичности [25]. Однако прижизненные наблюдения этого не подтверждают. Ни один из исследователей ни разу не описывал разрыва капиллярной стенки даже при значениях давления в 200 мм рт. ст. При этом изменения диаметра капилляров столь малы, что *in vivo* не могут быть измерены точно. A. C. Burton (1966) определил, что капилляры брыжейки лягушки растяжимы значительно меньше, чем на 0,08–0,2 % на 1 мм рт. ст. [23], а B. W. Zweifach и M. Intaglietta (1968) при изолированной окклюзии капилляров брыжейки крысы и брыжейки кролика установили, что измеримых изменений диаметра капиллярных сосудов не существует [94]. Иными словами, капилляр ведет себя как жесткая трубка, и в 1966 г. Y. C. Fung предложил концепцию, из которой следует, что капилляры подобны туннелям в геле, изучать поведение которых нельзя независимо от окружающего их основного вещества и интерстициального пространства, образующих с сосудами единое целое [38]. Дальнейшие исследования показали, что окружающая среда обуславливает до 99 % жесткости капилляров, а механические свойства эндотелия и базальной мембраны определяют менее 1 % их жесткости [39]. Еще в 1934 г. основоположник микроинъекционной техники E. M. Landis показал, что частицы коллоидного угля (по размеру сопоставимы с молекулой фибриногена) начинают выходить из просвета капилляров только при достижении в них давления в 55 мм рт. ст. и выше, и только в определенных местах (можно предположить, что это межэндотелиальные контакты). А вот в условиях воспаления данный процесс начинает развиваться при уровне давления уже в 20–25 мм рт. ст. [56]. Вероятнее всего, именно фактор воспаления определяет целостность капиллярной стенки, и это довольно часто можно наблюдать при капилляроскопии в виде различной степени выраженности диапедеза эритроцитов в перикапиллярное пространство у молодых и исходно клинически полностью здоровых людей, но находящихся на стадии реконвалесценции после перенесенного ОРВИ (рис. 2, *г*). Таким образом, капилляр-туннель представляет собой слабо растяжимый и не спадающийся канал в интерстициальном пространстве. Изменения его диаметра и/или длины если и происходят, то только вместе с изменениями физико-химических свойств периваскулярного пространства, как, например, при воспалении, когда капилляры начинают подвергаться различным вариантам пространственной трансформации.

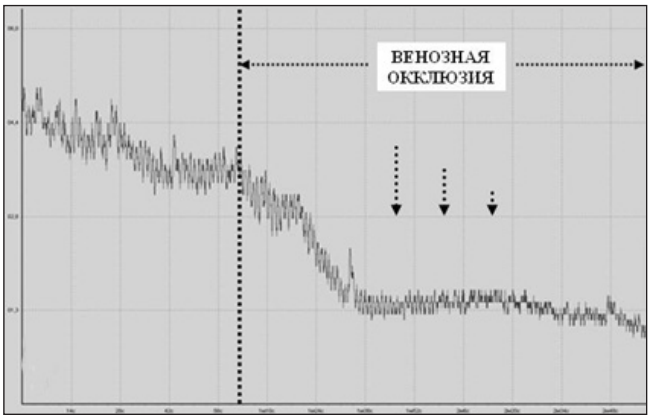
Прекапиллярные механизмы регуляции кровотока. Вазомоции

Фундаментальной особенностью прекапиллярных артериол является их высокая вазомоторная активность. Артериолы находятся в постоянном движении, изменяя тонус и величину своего просвета, что проявляется в виде вазомоций [26] с соответствующими изменениями перфузии ткани (рис. 3, *а*).

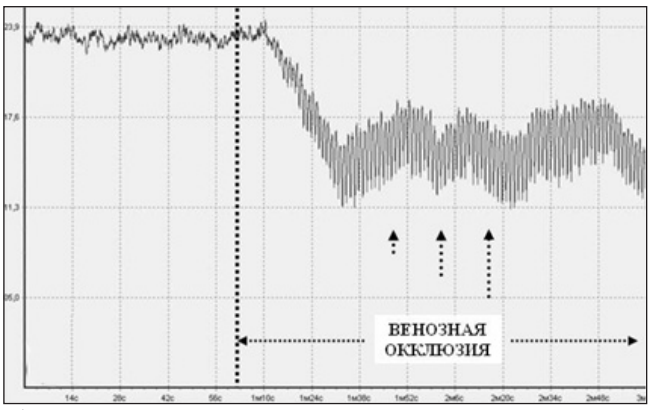
Вазомоции артериолярных сосудов обусловлены тем, что гладкомышечные клетки обладают собственным базальным тонусом и спонтанной сократительной активностью, сокращаясь и расслабляясь в среднем 6 раз в минуту. Именно миогенное сопротивление на уровне капиллярного сфинктера является последним звеном контроля кровотока непосредственно перед обменными сосудами. Миогенные вазомоции отчетливо проводятся в капиллярное русло кожи человека [68], а их амплитуда положительно взаимосвязана с числом функционирующих капилляров [9]. Особенно наглядно это проявляется при лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) в первые 2 мин восстановления кровотока после 3-минутной артериальной окклюзии, когда отмечается наиболее высокая амплитуда миогенных вазомоций

[87], что указывает на высокую степень раскрытия капиллярных сфинктеров и поступление крови непосредственно в капиллярное русло, являясь необходимым условием для восстановления тканевого гомеостаза после ишемии (рис. 3, *б*). Тонус и вазомоторная активность гладкомышечных клеток на прекапиллярном уровне регулируются гистомеханическими, гистометаболическими и кислородзависимыми механизмами. Высокая чувствительность гладкомышечных клеток к растяжению отчетливо проявляется при функциональной пробе с венозной окклюзией (рис. 4). При нарушении венозного оттока давление в капиллярах и в прекапиллярных артериолах растет, что приводит к миогенному ауторегуляторному сокращению миоцитов по закону Остроумова–Бейлиса. Сокращение от капиллярного сфинктера распространяется в проксимальном направлении только в пределах прекапиллярных артериол или до первого артериоло-венулярного анастомоза (АВА), что на фоне сохраняющегося артериального притока препятствует избыточному повышению давления в капиллярах. Венуло-артериолярный констрикторный ответ, который еще называют противоотечным, развивается без вовлечения симпатической нервной системы, которая при нарушении венозного дренажа, наоборот, приводит к дилатации артериол кожи, что свидетельствует о снижении констрикторной активности симпатической системы в данной ситуации. Это наглядно видно при одновременном проведении ЛДФ в подушечке ногтевой фаланги пальца, где имеется большое количество поверхностно расположенных АВА, и в области предплечья, где АВА залегают значительно глубже досягаемости лазерного излучения (рис. 4). На рис. 4, *а* видно, как при венозной окклюзии на предплечье сокращение капиллярных сфинктеров и прекапиллярных артериол приводит к уменьшению уровня тканевой перфузии и соответствующему уменьшению амплитуды пульсовых колебаний, а в области подушечки пальца (рис. 4, *б*) снижение перфузии не столь значительное и сопровождается существенным увеличением амплитуды пульсовых колебаний на фоне отчетливо видимых вазомоций нейрогенного генеза. При капилляроскопии ногтевого ложа нарушение венозного оттока приводит сначала к заполнению всех имеющихся капилляров, а затем кровоток в них останавливается, что позволяет проводить подсчет количества капилляров с оценкой элементов функциональной и структурной рарефикации.

В более проксимальных сегментах артериолярного отдела МЦР вазомоторная активность гладкомышечных клеток модулируется со стороны внутреннего просвета артериол эндотелиальными факторами, а со стороны наружной поверхности – нейрогенными факторами различной природы. Каждый из регуляторных механизмов функционирует в своем частотном диапазоне, что сегодня можно легко оценивать при помощи амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока. На современном этапе по данным ЛДФ в МЦР кожи человека выделяют до восьми не перекрывающихся частотных диапазонов колебаний кровотока: 1) 0,005–0,0095 Гц (0,3–0,6 колеб./мин) – эндотелиальный, не связанный с продукцией NO (предположительно-эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) или простагландины); 2) 0,0095–0,2 Гц (0,6–1,2 колеб./мин) – эндотелиальный NO-зависимый; 3) 0,02–0,046 Гц (1,2–2,8 колеб./мин) – нейрогенный симпатический адренергический; 4) 0,047–0,069 Гц (2,8–4,1 колеб./мин) – нейрогенный сенсорный пептидергический; 5) 0,07–0,145 Гц (4,2–8,7 колеб./мин) – собственно миогенный (базальный); 6) 0,16–0,18 Гц (9,6–10,8 колеб./мин) – холинергический парасимпатический; 7) 0,2–0,5 Гц (12–30 колеб./мин) – респираторно обусловленный (венулярный); 8) 0,8–1,6 Гц (48–96 колеб./мин) – пульсовой (артериолярный) [7, 11, 26, 53–55, 70].



а



б

Рис. 4. Двухканальная ЛДФ при пробе с двухминутной венозной окклюзией (60 мм рт. ст.): *а* – констрикторная реакция в коже правого предплечья; *б* – констрикторная реакция в коже подушечки указательного пальца правой кисти. Пунктирными стрелками схематично показана динамика амплитуды пульсовых колебаний в процессе развития венуло-артериолярной констрикторной реакции

Fig. 4. Two-channel LDF with a sample with a two-minute (венозная окклюзия) venous occlusion (60 mmHg): *а* – constriction in the skin of the right forearm; *б* – constriction in the skin of the index finger of the right hand. Dashed arrows schematically reflect the dynamics of the amplitude of pulse oscillations during the development of the venous-arteriolar constrictor reaction

Амплитуда пульсовых колебаний отражает приток артериальной крови в МЦР. Активные механизмы регуляции просвета артериол (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) реализуют свою деятельность

через гладкомышечные клетки, модулируя притекающий объем артериальной крови до оптимальных для транскапиллярного обмена значений в данном месте в данное время. Амплитуда респираторно обусловленных колебаний, в свою очередь, отражает состояние путей оттока крови от капиллярного русла (степень венулярного полнокровия). В процессе самоорганизации микрокровотока все регуляторные механизмы взаимодействуют между собой по принципу положительных и отрицательных обратных связей, направленных на поддержание тканевого гомеостаза. Диагностическое значение различных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока подробно изложено в соответствующих руководствах [8, 10, 11].

Иннервация МЦР кожи

Микрососуды кожи имеют соматическую чувствительную (афферентную) и вегетативную симпатическую (эфферентную) иннервацию. Непосредственное участие парасимпатической нервной системы в регуляции кожного кровотока на сегодняшний день можно считать доказанным только для кожи лица [29, 50].

Симпатическая иннервация

Плотность симпатической иннервации сосудов кожи превышает аналогичную для сосудов мышц, а плотность иннервации артериального отдела выше, чем венозного. Симпатическая нейроэффекторная функция осуществляется через сосудистый нервно-мышечный синапс и в зависимости от вида основного нейротрансмиттера подразделяется на адренергическую и холинергическую. Холинергический вид регуляции уступает адренергическому, на что указывает количество холинергических нейронов в паравертебральных ганглиях, которое не превышает 10–15 % от общего их количества в узле [12].

Количество адренергических окончаний на гладких мышцах микрососудов неоднородно. В крупных артериолах, где хорошо выражен мышечный слой, иннервируемыми (ключевыми) могут быть до половины всех клеток, а остальные миоциты являются связанными с ключевыми электротонически посредством нексусов или возбуждаются медиаторами, диффундирующими к ним из нервных терминалей. По мере уменьшения диаметра сосудов количество синапсов уменьшается, а количество нексусов возрастает. На уровне капиллярного сфинктера наличие нервно-мышечного синапса в литературе не описано. По мере старения отмечается возрастная инволюция сосудистых адренергических сплетений с уменьшением количества нервно-мышечных синапсов [16].

Основным медиатором симпатических адренергических окончаний является норадреналин (НА), а также множество котрансмиттеров – АТФ, нейропептид Y (НY), серотонин, вазопрессин, энкефалин-динорфин, соматостатин и др. Основными котрансмиттерами НА являются АТФ и НY, которые в совокупности способствуют более эффективному и экономному управлению сокращениями миоцитов [13].

Одной из важнейших функций симпатической адренергической системы иннервации МЦР кожи является ее участие в процессах терморегуляции. При температуре окружающего воздуха ниже +18 °С активность адренергической системы возрастает, что приводит к сужению микрососудов кожи и уменьшению теплоотдачи, а при значениях температуры выше +27 °С наблюдается противоположный эффект – вазоконстрикторная активность симпатической адренергической системы снижается [76], что приводит к раскрытию не только всех микрососудов, но и АВА. Перфузия кожных покровов увеличивается через все сосудистые сплетения, что способствует более эффективной теплоотдаче с сохранением температуры внутреннего ядра тела на постоянном уровне.

Функционирование симпатического терморегуляторного механизма диктует необходимость строгого соблюдения определенных условий при проведении исследований микроциркуляции в коже. Температура в помещении (лаборатории) должна находиться в пределах +20+24 °С (наиболее оптимальной является +23±1 °С), влажность воздуха – 40–60 %. Обязательным является соблюдение периода адаптации в положении, в котором проводится исследование (сидя или лежа), в течение 15–30 мин для достижения пациентом состояния физического и психического покоя. Соблюдение данных условий является крайне важным и позволяет получать наиболее корректные результаты.

Основным медиатором симпатической холинергической системы является ацетилхолин (АцХ), а в качестве котрансмиттеров выступают вазоинтестинальный пептид (ВИП), пептид гистидин-изолейцин и др. В отличие от адренергической системы, которая посредством синаптических связей иннервирует непосредственно сосуды МЦР, холинергическая иннервирует в основном потовые железы, а описаний прямого ее взаимодействия с сосудами кожи в литературе найти не удалось. Роль холинергической иннервации кожи определяется ее участием непосредственно в процессах терморегуляции и более значимо для неакральных отделов кожного покрова при общем нагреве тела. До определенных значений температуры окружающего воздуха температурный гомеостаз организма поддерживается симпатической адренергической системой, выключение констрикторного влияния которой приводит к расширению всех микрососудов кожи практически до максимально возможного уровня и способствует теплоотдаче. Однако при значениях температуры воздуха выше +33 ºС включается дополнительный и более эффективный механизм теплоотдачи посредством потоотделения, функционирование которого обусловлено «подключением» к процессам терморегуляции симпатической холинергической системы. Дополнительная симпатическая холинергическая вазодилатация при тепловом стрессе является важным гемодинамическим механизмом, который способствует сдвигу параметров гемодинамики в сторону преобладания процессов фильтрации, что является необходимым условием для образования дополнительного объема влаги – пота. Холинергическая вазодилатация, вероятнее всего, достигается за счет диффузии основных трансмиттеров и котрансмиттеров холинергической регуляции к микрососудам, которые обладают

не только самостоятельным сосудорасширяющим действием, но и способствуют запуску целого ряда других механизмов вазодилатации (релизинг эндотелием NO, выработка дилататорных простаноидов, дегрануляция тучных клеток и др.).

Сенсорная (*чувствительная*) *пептидергическая иннервация*

Характерной особенностью чувствительных рецепторов МЦР является то, что они никогда не принадлежат только сосуду, а всегда охватывают своими разветвлениями и участок окружающей соединительной ткани. Рецептор системы ноцицепции представляет собой обширное образование в виде концевого «кустика» или «деревца», охватывающего конечные артериолы, венулы и все капилляры (т. е. все элементы микроциркуляторного сосудистого модуля) вместе со специфической тканью органа. Это очень важная черта, когда рецептор принадлежит не только стенкам сосудов, но, выходя за его пределы, иннервирует и окружающее тканевое пространство. Такие рецепторы с полным правом можно назвать сосудисто-тканевыми. Более того, для МЦР сосудисто-тканевые рецепторы являются типичными [3].

Выделяют две популяции сенсорных волокон. К первой относят афферентные нервы, которые составляют от 70 до 90 % общего числа. В их окончаниях очень мало везикул и много митохондрий, а основная их функция заключается в проведении чувствительных импульсов в высшие нервные центры и участии в поддержании вегетативных сосудистых рефлексов. Ко второй популяции относятся сенсорно-мотороные волокна пептидергических чувствительных нейронов (10–30 % от общего числа сенсорных терминалей), которые содержат в своих окончаниях много везикул с вазоактивными нейропептидами, выделяющихся антидромно нервному импульсу по паракринному безимпульсному аксон-рефлекторному механизму. В везикулах окончаний сенсорно-моторных волокон содержится не менее 12 различных медиаторов, но доминирующими и наиболее значимыми для регуляции микроциркуляторных процессов в коже являются субстанция Р (СР) и кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП). По степени вазодилатирующего эффекта данные медиаторы практически сопоставимы, но существенно отличаются по ряду других параметров. Вазодилатация в ответ на СР очень кратковременна и сопровождается увеличением проницаемости микрососудов для воды и крупномолекулярных веществ. Дилататорная реакция на КГРП развивается постепенно и, достигая максимума, продолжается длительное время без существенных изменений проницаемости. Площадь рецепторного поля, которое в коже человека может быть вовлечено в аксон-рефлекс, составляет около 2 см^2, что необходимо учитывать при проведении функциональных тестов, при которых активируется сенсорная пептидергическая система иннервации (электростимуляция, локальные температурные пробы и др.).

Роль системы ноцицепции в регуляции микрогемодинамических/метаболических процессов у человека наглядно продемонстрирована при использовании местных анестетиков. M. Arildsson et al. показали, что уже через 20 мин после нанесения на кожу анестезирующего крема EMLA (лидокаин + прилокаин) из кожного кровотока выключается более 25 % капилляров, через 40 мин – 35 %, через 60, 120 и 180 мин – 58–59–61 % соответственно [18]. Из полученных результатов следует, что выключение системы ноцицепции приводит к уменьшению площади обменной поверхности МЦР более чем в 2 раза.

Физиологическая роль сенсорной пептидергической регуляции заключается в постоянном «мониторинге» любых изменений физико-химических свойств в местах интимного соприкосновения паренхимы органа с кровеносными сосудами, обеспечивая сбалансированность между метаболическими потребностями и параметрами кровотока. В физиологической интеграции сенсорная пептидергическая иннервация (преобладает вазодилатация) противостоит симпатической системе регуляции МЦР (доминирует вазоконстрикция), а нарушение их баланса является основным компонентом многих патологических процессов [6].

Эндотелиальные механизмы регуляции

Вышеописанные нейрогенные механизмы осуществляют свою регуляторную деятельность через гладкомышечные клетки – экстравазально, а со стороны внутреннего просвета сосудов модуляцию тонуса и вазомоторной активности миоцитов контролирует эндотелий через миоэндотелиальные контакты – интравазальный механизм регуляции. Эндотелий выделяет целый ряд важнейших регуляторных веществ как дилататорного, так и констрикторного механизма действия (NO, гиперполяризующий эндотелиальный фактор (EDHF), эндотелины, тромбоксан, простагландины, простациклин и др.), а секреторная активность стимулируется несколькими факторами.

К первым можно отнести гистомеханические, когда кровоток оказывает непосредственное воздействие на эндотелий сразу в двух направлениях – по оси сосуда (напряжение сдвига, shear stress) и перпендикулярно потоку крови (радиальная растягивающая сила бокового давления, mechanical strain or stretch). Чувствительность эндотелия к напряжению сдвига существенно зависит от его локализации, и чем меньше диаметр сосуда, тем выше чувствительность эндотелия к напряжению сдвига.

В последние годы появилось большое количество работ, в которых показано, что электрические сигналы (гиперполяризация) могут передаваться эндотелиоцитами не только миоцитам через миоэндотелиальные контакты, но и распространяться между эндотелиальными клетками в ретроградном (восходящем) по отношению к потоку крови направлении, т. е. от более мелких микрососудов к более крупным (восходящий ответ, propagated responses) или от равных к равным [30, 78, 79]. Восходящие ответы распространяются на расстояния до нескольких сотен микрометров, перекрывая возможное расстояние диффузии медиаторов. С точки зрения физиологии, данный феномен является крайне необходимым для поддержания тканевого гомеостаза, так как питающие артериолы должны обеспечивать изменяющиеся метаболические по-

требности соответствующим объемом притекающей к обменному звену артериальной крови.

Сегодня миоэндотелиальное взаимодействие активно изучается с позиций возможности контроля эндотелиальными клетками эффектов симпатической системы на миоцит и корректировки данных эффектов с позиции метаболической целесообразности. Если данные предположения верны, то получается, что гладкомышечные клетки МЦР выполняют двойную роль: 1) находясь под двойным контуром регуляции (dual regulation), они являются основными эффекторами модуляции кровотока до оптимального для транскапиллярного обмена уровня; 2) роль своеобразного проводника/передатчика между эндотелиальной и нейрогенной (адренергической) системами регуляции [77].

Кроме гистомеханического типа стимуляции секреторной активности эндотелия, не менее важным является и гистохимический (гуморальный, гормональный и др.) механизм. На эндотелии микрососудов выявлены рецепторы к катехоламинам, аргинин-вазопрессину, семейству адреномедуллин/КГРП, аденозину, калликреин-кининовой системе, тахикининам, гистамину, эйказаноидам и др. Например, из всего семейства адренергических рецепторов эндотелия вазоконстрикцию обуславливают α_1- и α_2-рецепторы, прямую мышечную дилатацию – β_1-, β_2- и β_3-, эндотелийзависимую вазодилатацию – α_2-, β_2- и β_3-, пролиферацию сосудов – α_{1A}- и α_{2B}- [10]. В этом плане весьма показательной является работа Yu-Ying-Cheng и K. Tyml (1997), которые показали, что СКК в отдельном капилляре изменяется под действием вазоактивных препаратов при локальной микроионофоретической аппликации. Было установлено, что исходная СКК при подведении к стенке микрососуда α-адреномиметиков снижалась в зависимости от дозы на 12–89 %, а агонисты β-адренорецепторов увеличивали СКК эритроцитов в зависимости от дозы на 17–174 % [92].

Гистохимический механизм регуляции микроциркуляторного кровотока – это отдельный и очень обширный раздел, достойный отдельной публикации. Главное, что многие из механизмов в норме участия в поддержании тканевого гомеостаза не принимают, а проявляют свою функциональную активность только при определенных физиологических условиях или при патологии. Это нужно учитывать при планировании исследовательских работ. Необходимо учитывать и тот факт, что многие медиаторы, кроме прямого вазомоторного эффекта (констрикция/дилатация), способны оказывать влияние и на проницаемость эндотелия, что приводит к сдвигам фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ с изменением условий тканевого гомеостаза.

Венуло-артериолярный механизм регуляции

Помимо эндотелиального восходящего механизма регуляции, который позволяет координировать функциональное состояние путей притока в зависимости от метаболических потребностей перфузируемого региона, существует еще один механизм регуляции вазомоторной активности приносящих артериол, который зависит от метаболизма и реализуется через венуло-артериолярное взаимодействие сопряженных сосудов (сосуды-спутники).

Сам по себе венулярный отдел заслуживает особого внимания. В чем физиологическая целесообразность столь значительного преобладания сосудистого объема в венулярном отделе МЦР (пути оттока) над артериолярным (пути притока)? Структура во многом определяет функцию, и если природа так сформировала, значит, в этом есть определенный физиологический смысл. Очевидно, что такое дублирование необходимо для выполнения целого ряда функций. Одна заключается в том, что тучные клетки располагаются в основном в непосредственной близости от венул диаметром 40–80 мкм. Эта защитная система реагирования на действие попавших в системный кровоток различных повреждающих агентов химической или биологической природы, и располагается она именно в венулярном отделе. Посткапиллярные венулы принимают участие в обмене крупномолекулярных веществ и веществ, которые в кровотоке связываются с белками посредством везикулярного транспорта. Распознавание, фиксация, дефрагментация и процесс формирования транспортных везикул требуют определенного времени, чему способствуют гемодинамические условия – в венулярном отделе МЦР самые низкие скорости кровотока во всей ССС. При этом венулярный отдел занимает в ССС «стратегическое положение», так как первым через кровь получает информацию метаболического характера.

В процессе исследований выяснилось, что любые изменения в венулярном отделе МЦР отражаются на функциональном состоянии питающей сопряженной артериолы, причем эффекты отмечаются на расстоянии до 12 мм от примененного стимула. Выявлены констрикторные реакции артериол на внутривенулярное введение норадреналина [86], дилаторные ответы на ацетилхолин [34], аденозин [47], АТФ [46], дилататорные простаноиды [67] и даже при использовании метаболического стимулятора 2,4-динитрофенола [75]. В ответ на увеличение напряжения сдвига эндотелий венул вырабатывает NO, что приводит к соответствующему расширению сопряженной артериолы [20]. Есть мнение, что артериолярный уровень NO определяется его концентрацией в венулах, базальный уровень которого поддерживается секреторной активностью эндотелия венул [71].

Эндотелий венозного русла чувствителен и к газовому составу крови. Б. И. Ткаченко было показано, что при насыщении венозной крови O_2 меньше 68 % симпатическая стимуляция приводит к сокращению мышечных венозных сосудов (диаметром больше 100 мкм), когда O_2 находится в диапазоне от 68 до 85 % реакция может быть как констрикторной, так и дилататорной, а вот при значения насыщения крови >85 % симпатическая стимуляция вызывает только дилатацию венозных сосудов [14].

Осмоконформационный эндотелиальный механизм регуляции

Еще один эффективный и очень тонкий механизм регуляции кровотока на уровне МЦР выявлен отече-

ственными учеными [5], которые показали, что во всех местах ветвления безмышечных микрососудов (капилляры, посткапиллярные венулы, собирательные венулы и др.) имеются специализированные эндотелиальные клетки (СЭК), которые проявляют свойства осмоконформеров, пассивно изменяя свой объем в зависимости от колебаний осмолярности интерстициальной жидкости. СЭК способны к мгновенному (0,5–2 с) гидропическому набуханию с увеличением своего объема более чем в 300 раз, что может приводить к полной обтурации просвета микрососудов диаметром до 60 мкм и более (рис. 5, *а*, *б*). Таким образом, СЭК выполняют роль внутрисосудистого эндотелиального сфинктера, хотя здесь будет более уместным определение «эндотелиального окклюдера».

Колебания уровня осмолярности интерстициальной жидкости (как одна из функций фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ) изменяют объем СЭК в областях слияния венулярных сосудов (рис. 5, *в, г*), что приводит к изменению перфузии и величины гидростатического давления в целой группе капилляров, которые дренируются данной венулой. СЭК, располагающиеся и взаимодействующие на входе и выходе каждого капилляра (рис. 5, *д, е*), обеспечивают работу капилляра по всей его длине либо в режиме фильтрации, либо в режиме реабсорбции. При этом авторы полагают, что такая фазная деятельность характерна не только для капилляров, но и для посткапилляров и даже венул. Колебания осмолярности интерстициальной жидкости, изменяя объем СЭК и величину просвета различных микрососудов микроциркуляторного модуля, определяют условия перфузии и величину гидростатического давления в них, руководствуясь принципом метаболической целесообразности для тканевого региона в данный момент времени. Этот механизм сохранения Старлинговского равновесия особенно эффективен при функциональной гиперемии и гипопротеинемии.

Еще более интересным является тот факт, что СЭК всегда локализуются в строгом соответствии с местами отрыва потока. Увеличиваясь в объеме, СЭК профилируют поверхность разветвления микрососудов, препятствуя возникновению микровихрей и гемодинамических потерь, что крайне важно для кровотока на уровне МЦР, где кинетическая энергия крови, скорость кровотока и значения числа Рейнольдса минимальны. Особого внимания заслуживает и тот факт, что процесс гидропического набухания СЭК и обратного спадения воспроизводится одной клеткой с минутным интервалом до 50 раз подряд. Это свидетельствует об очень низкой энергозатратности данного механизма регуляции, что полностью соответствует основному принципу физиологии – максимум функции при минимальных энергетических затратах.

Артериоло-венулярные анастомозы

Артериоло-венулярные анастомозы (АВА) являются одним из важнейших структурных элементов МЦР кожи, обеспечивая поток крови в обход капиллярного русла. АВА представляют собой короткие сосуды (200–500 мкм), но с очень толстой стенкой. При внутреннем диаметре от 10 до 150 мкм толщина мышечного слоя в них достигает 40–60 мкм, что значительно превышает толщину стенки артериол, от которых они отходят. Внутренний мышечный слой располагается продольно, а наружные слои – поперечно. АВА очень богато иннервированы исключительно симпатическими адренергическими волокнами, и практически все их гладкомышечные клетки являются ключевыми [28]. Это обуславливает характер их функционирования – АВА изменяют свой диаметр с частотой 2–3 раза в минуту, констрикция развивается очень быстро (в течение 2–4 сердечных циклов), а АВА во всех участках кожи функционируют одновременно и синхронно [59, 84].

АВА присутствуют во всех участках кожи, но их количественное распределение существенно зависит от области. В неакральных участках кожи (тело, проксимальные участки конечностей) их количество не столь значительно, как в акральных участках кожи конечностей, лишенных волосяного покрова (ладонная и подошвенная поверхность), где плотность АВА может достигать 600 на 1 см^2 в области ногтевых фаланг пальцев, а области ладоней и ступней – до 100 на 1 см^2 [73]. Это необходимо учитывать при выборе объекта исследования и интерпретации получаемых результатов, так как функционирование АВА может оказывать существенное влияние на параметры гемодинамики. Например, при температуре окружающего воздуха +31±1 ºС, когда констрикторная функция симпатической адренергической системы минимальна, а активность АВА максимальна, поток через все анастомозы конечностей может достигать 500 мл и более, что составляет порядка 10 % ОЦК взрослого человека, а перепады среднего АД в пальцевых артериях достигают 15 мм рт. ст. [59].

Функциональная роль АВА кожи является исключительно терморегуляторной. При низких значениях температуры окружающей среды все АВА закрыты. Когда организму необходимо избавиться от избыточного тепла, АВА открываются и все венозные сплетения кожи заполняются горячей артериальной кровью, что способствует теплоотдаче посредством теплопроведения, ковекции и излучения. По определению N. A. Taylor et al., кожа дистальных конечностей рук и ног выполняет в организме физиологическую роль изолятора, радиатора и испарителя [83]. Однако в условиях патологии, особенно когда развиваются различные варианты полинейропатии, нарушения нейрогенного контроля вазомоторной активности АВА могут приводить к существенному усугублению течения заболевания за счет артериоло-венулярного обкрадывания капиллярного русла.

Лимфатическая система кожи

Рассматривая микроциркуляторное русло кожи как универсальную и доступную модель для исследования различных механизмов регуляции кровотока и сопряженного с ним фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ у человека нельзя не упомянуть и о лимфатической системе кожи. Лим-

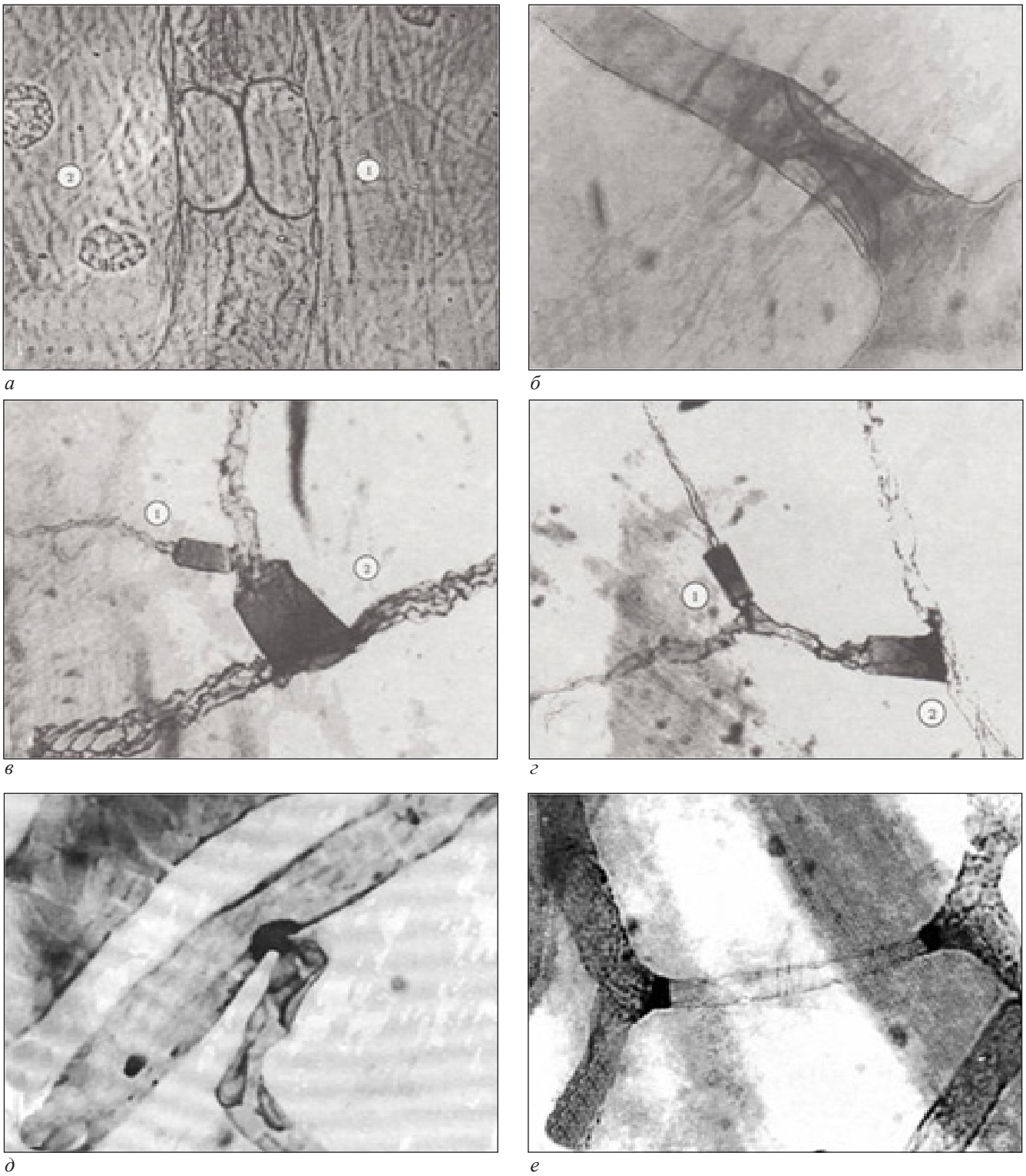


Рис. 5. Специализированные осмоконформационные эндотелиальные клетки (СЭК) (оригинальные рисунки из: Модульная и локальная осморегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками/ В. И. Кошев, Е. С. Петров, В. Д. Иванова, А. Н. Волобуев. Самара: Офорт, 2004. 188 с.): *а* – рис. 21А, стр. 105 – набухшие СЭК, перекрывающие просвет венулы 60 мкм (*1*), тучные клетки (*2*); *б* – рис. 20Б, стр. 104 – отложение сульфида кобальта в устье посткапилляра, блокированного набухшими СЭК; *в* – рис. 44, стр. 123 – эндотелиальный сфинктер в устье посткапилляра 18 мкм (*1*) и в устье перицитарной венулы 60 мкм (*2*); *г* – рис. 45, стр. 123 – эндотелиальный сфинктер в устье посткапилляра 14 мкм (1) и в устье венулы 28 мкм (*2*); *д* – рис. 59А, стр. 139 – мышечно-эндотелиальный капиллярный сфинктер с пятью СЭК; *е* – рис. 8, стр. 93 – СЭК с обоих концов капилляра

Fig. 5. Specialized osmoconformation endothelial cells (SECs) (original drawings from: Koshev V. I., Petrov E. S., Ivanova V. D., Volobuev A. N. Modular and local osmoregulation of capillary blood flow by specialized endothelial cells. Samara: Ofort Ltd., 2004. 188 p.): *a* – Fig. 21A, p. 105 – swollen SECs, overlapping lumen venules 60 μm (*1*), mast cells (*2*); *б* – Fig. 20B, p. 104 – deposition of cobalt sulphide at the mouth of the postcapillary blocked by swollen SECs; *в* – Fig. 44, p. 123 – endothelial sphincter in the mouth of postcapillary 18 μm (*1*) and in the mouth of pericytal venule 60 μm (*2*); *г* – Fig. 45, p. 123 – endothelial sphincter at the mouth of postcapillary 14 μm (*1*) and in the veins of venules 28 μm (*2*); *д* – Fig. 59A, p. 139 – muscular-endothelial capillary sphincter with five SECs; *e* – Fig. 8, p. 93 – SECs from both ends of the capillary

фатическая система в коже образует поверхностную и глубокую сети. Поверхностная лимфатическая сеть начинается в сосочковом слое слепыми закругленными расширенными капиллярами, между которыми имеются многочисленные анастомозы. Вторая сеть лимфатических сосудов располагается в нижней части дермы, где в ней уже появляются клапаны. Это широкопетлистая капиллярная сеть, образующая лимфатическое сплетение, которое глубже переходит в лимфатические сосуды со слабо развитым мышечным и клапанным аппаратом. Лимфатическая система периодически дренирует небольшой объем интерстициальной жидкости, который содержит вещества с антигенной информацией, белки и крупномолекулярные вещества, которые не могут реабсорбироваться обратно в кровоток. Суточная производительность всей лимфатической системы взрослого человека в норме составляет не более 2–3 л в сутки [2]. То есть за сутки через лимфатическую систему проходит объем циркулирующей плазмы, но всего один раз. Лимфатическая сосудистая система с каскадом лимфатических узлов выполняет очень специфическую дренирующую и, главное, иммунонадзорную функции, и ее активное участие в фильтрационно-реабсорбционном механизме обмена веществ является незначимым. Однако нередко встречаются пациенты с различной степенью выраженности нарушением лимфатического дренажа конечностей (лимфостаз различной этиологии), что всегда необходимо учитывать при исследованиях микроциркуляции в коже человека.

Заключение

Микрососудистое русло, находясь на противоположном сердцу «полюсе» ССС, выполняет свою основную функцию – обменную. Именно на уровне МЦР проявляется взаимосвязь тканевого метаболизма и гемодинамики, которая определяет функционирование фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ. На уровне МЦР гемодинамика и метаболизм не просто взаимосвязаны, но и взаимозависимы. Для поддержания тканевого гомеостаза в МЦР присутствует большое количество регуляторных механизмов, которые различными путями по принципу положительных и отрицательных обратных связей регулируют вазомоторную активность микрососудов в пределах микроциркуляторного модуля, обеспечивая поддержание равновесия фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

При смещении изосфигмической точки равновесия между процессами фильтрации и реабсорбции эндотелий артериального отдела капилляров за счет восходящего механизма регуляции способен оказывать влияние на вазомоторную активность прекапиллярных артериол. При изменении осмолярности интерстициального пространства в любом сегменте микроциркуляторного модуля эндотелий способен локально регулировать капиллярную гемодинамику с помощью СЭК, выравнивая фильтрационно-реабсорбционный гомеостаз в данном сегменте. Сенсорные нервные окончания постоянно «мониторят» состояние кислотно-щелочного равновесия и других показателей тканевого метаболизма и по аксон-рефлекторному механизму регулируют площадь обменной поверхности и вазомоторную активность прекапиллярных артериол. На уровне посткапиллярных и собирательных венул эндотелий, исходя из биохимического состава оттекающей от капилляров крови, за счет венуло-артериолярного взаимодействия приводит к быстрой, скоординированной и локализованной корректировке сосудистого сопротивления на уровне артериол. Все приведенные механизмы направлены на обеспечение фильтрационно-реабсорбционного гомеостаза. Микроциркуляторный модуль является самодостаточной функциональной единицей, способной регулировать и поддерживать гомеостаз независимо от соседних модулей. При однонаправленном сдвиге гомеостаза в ту или иную сторону в большинстве микроциркуляторных модулей происходит «перенастройка» эфферентной (симпатической) системы регуляции тонуса в интересах всего сосудистого региона, органа или целого организма.

Человеческий организм на 70–80 % состоит из воды, поэтому важность фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ переоценить сложно. Современные методы исследования (ЛДФ и ККС) позволяют неинвазивно оценивать у человека большое количество показателей, которые характеризуют состояние микрогемодинамики и эффективность функционирования фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена в пределах единичного микроциркуляторного модуля кожи. Учитывая результаты работы C. E. Thorn et al. (2011), которые показали взаимосвязь между эндотелиальными вазомоциями и уровнем дезоксигемоглобина [85], можно говорить о том, что ЛДФ позволяет оценивать не только вазомоторную функцию прекапиллярных артериол, направленную на обеспечение обмена водорастворимых и низкомолекулярных веществ, но еще и оценивать диффузионный механизм обмена веществ, отвечающий за трансэндотелиальный транспорт по градиенту концентраций жирорастворимых веществ (O_2, CO_2).

Современные методы исследования микроциркуляции открывают широкие возможности в области изучения физиологии и патофизиологии микрогемодинамики у человека. Позволяют, исходя из исходного статуса резистивного звена сосудистого русла, осуществлять индивидуальный подбор оптимальных схем фармакотерапии и контролировать эффективность их применения в процессе лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / The author declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Банин В. В. Влияние интерстициальных факторов на параметры, определяющие транспорт жидкости через стенку кровеносных микрососудов брыжейки кошки // Физиологический журнал СССР. – 1986. – Т. 72. – № 9. – С. 1213–1222. [Banin VV. Vliyanie interstitsial'nykh faktorov na parametry, opredelyayushchie transport zhidkosti cherez stenku krovenosnykh mikrososudov bryzheiki koshki. Phyziologicheskiy gurnal USSR. 1986;72(9):1213-1222. (In Russ)].

2. Гайтон А. К., Холл Д. Э. В кн.: Медицинская физиология. – М., 2008. – С. 196–211. [Gayton AC, Hall DE. In: Meditsinskaya fiziologiya. Moscow; 2008. p. 196-211. (In Russ)].

3. Григорьева Т. А. Иннервация кровеносных сосудов. – М.: Медицина, 1954. – 376 с. [Grigorieva TA. Innervatsiya krovenosnykh sosudov. Moscow; 1954. 376 p. (In Russ)]

4. Гурфинкель Ю. И., Макеева О. В., Острожинский В. А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // Функциональная диагностика. – 2010. – № 2. – С. 18–25. [Gurfinkel UI, Makeeva OV, Ostrozhinsky VA. Peculiarity of micro circulation, endothelium function and pulse wave spread velocity in patient with early stages of arterial hypertension. Functional diagnostics. 2010;2:18-25. (In Russ)].

5. Кошев В. И., Петров Е. С., Иванова В. Д., Волобуев А. Н. Модульная и локальная осморегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками. – Самара: Офорт, 2004. – 188 с. [Koshev VI, Petrov ES, Ivanova VD, Volobuyev AN. Modul'naya i lokal'naya osmoregulyatsiya kapillyarnogo krovotoka spetsializirovannymi endotelial'nymi kletkami. Samara; 2004. 188 p. (In Russ)].

6. Крупаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Научный мир, 2003. –328 с. [Krupatkin AI. Klinicheskaya neiroangiofiziologiya konechnostei (perivaskulyarnaya innervatsiya i nervnaya trofika). Moscow; 2003. 328 p. (In Russ)].

7. Крупаткин А. И. Новые возможности оценки иннервации микрососудов кожи с помощью спектрального анализа колебаний микрогемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3. – № 4. – С. 52–59. [Krupatkin AI. New possibilities of microvasculature innervation study with spectral analysis of skin blood flow oscillations. Regional hemodynamics and microcirculation. 2004; 3(4):52–59. (In Russ)].

8. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow; 2005. 256 p. (In Russ)].

9. Крупаткин А. И., Сидоров В. В., Федорович А. А. и др. Колебательный контур регуляции числа функционирующих капилляров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – № 3. – С. 54–58. [Krupatkin AI, Sidorov VV, Fedorovich AA. et al. The oscillatory circuit for the control of functional capillaries number. Regional hemodynamics and microcirculation. 2006;5(3):54-58. (In Russ)]

10. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. – М.: Либриком, 2013. – 496 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem. Kolebaniya, informatsiya, nelineinost'. Moscow; 2013. 496 p. (In Russ)].

11. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13. – № 1 (49). – С. 83–99. [Krupatkin A.I. Blood flow oscillations – new diagnostic language in microvascular research. Regional hemodynamics and microcirculation. 2014;13(1):83-99. (In Russ)].

12. Ноздрачев А. Д. Химическая структура периферического автономного (висцерального) рефлекса // Успехи физиологических наук. – 1996. – Т. 27. – № 2. – С. 28–60. [Nozdrachev AD. Khimicheskaya struktura perifericheskogo avtonomnogo (vistseral'nogo) refleksa. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1996;27(2):28-60. (In Russ)].

13. Поленов С. А., Дворецкий Д. П., Чернявская Г. В. Вазомоторные эффекты нейропептидов // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1995. – № 6 (81). – С. 29–47. [Polenov SA, Dvoretsky DP, Chernyavskaya GV. Vazomotornye effekty neiropeptidov. Fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova. 1995;6(81):29-47. (In Russ)].

14. Ткаченко Б. И. Венозное кровообращение. – Л.: Медицина, 1979. – 224 с. [Tkachenko BI. Venoznoe krovoobrashchenie. L.: Medicine; 1979. 224 p. (In Russ)].

15. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 456 с. [Chernukh AM, Aleksandrov PN, Alekseev OV. Mikrotsirkulyatsiya. Moscow, 1984. 456 p. (In Russ)].

16. Швалев В. Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и значение синтетазы оксида азота в норме и при патологии // Кардиология. – 2007. – Т. 47. – № 5. – С. 67–72. [Shvalev V.N. Age related changes of regulatory mechanisms of cardio-vascular system and significance of nitric oxide oxide synthase in the norm and pathology. Cardiology. 2007;5(47):67-72. (In Russ)].

17. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC. et al. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. J. Investig. Dermatol. 2006;126:1697-1704. doi: 10.1038/sj.jid.5700104.

18. Arildsson M, Asker CL, Salerud EG, Strömberg T. Skin capillary appearance and skin microvascular perfusion due to topical application of analgesia cream. Microvasc. Res. 2000;59:14-23. doi: 10.1006/mvre.1999.2206.

19. Basler A. Über die bestimmung der strömungsgeschwindigkeit in den blutkapilallen der menschlichen haut. Muench. Med. Wocheschr. 1919;13:347-348.

20. Boegehold MA. Shear-dependent release of venular nitric oxide: effect on arteriolar tone in rat striated muscle. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 1996;271:H387-H1395.

21. Bollinger A, Butti P, Barras JP. et al. Red blood cell velocity in nailfold capillaries of man measured by a television microscopy technique. Microvasc. Res. 1974;7(1):61-72. doi: https://doi.org/10.1016/0026-2862(74)90037-5.

22. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. Microcirc. 1997;4(3):329-340.

23. Burton AC. Role of geometry size and shape in the microcirculation. Fed. Proc. 1966;25:1753-1760.

24. Butti P, Intaglietta M, Reimann H. et al. Capillary red blood cell velocity measurements in human nailfold by videodensitometric method. Microvasc. Res. 1975;10(2):1-8. doi: https://doi.org/10.1016/0026-2862(75)90010-2.

25. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. The mechanics of the circulation. Second Edition. Cambridge University Press; 2012. 524 p.

26. Chambers R, Zweifach BW. Functional activity of blood capillary bed, with special reference to visceral tissue. Ann. NY Acad. Sci. 1944;46:683-694.

27. DeGraff JC, Ubbink DT, Lagard SM, Jacobs MJ. The feasibility and reliability of capillary blood pressure measurements in the fingernail fold. Microvasc. Res. 2002; 63(3):270-278. doi: 10.1006/mvre.2001.2388.

28. Donadio V, Nolano M, Provitera V. et al. Skin sympathetic adrenergic innervation: An immunofluorescence confocal study. Ann. Neurol. 2006;59:376-381. doi: 10.1002/ana.20769.

29. Drummond PD. The effect of sympathetic blockade on facial sweating and cutaneous vascular responses to painful stimulation of the eye. Brain. 1993;116:233-241.

30. Duling BR, Berne RM. Propagated vasodilation in the microcirculation of the hamster cheek pouch. Circ. Res. 1970;26:163-170. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.26.2.163.

31. Eichna LW. Capillary blood pressure in man. Direct measurements in the digits during arterial hypertension induced by paredrinol sulfate. J. Clin. Invest. 1942;21(6):711–729. doi: 10.1172/JCI101348.

32. Eichna LW, Bordeley J. Capillary blood pressure in man. Comparison of direct and indirect methods of measurement. J. Clin. Invest. 1939;18(6):695-704. doi: 10.1172/JCI101085.

33. Fagrell B, Fronek A, Intaglietta M A microscope television system for studying flow velocity in human skin capillaries. Am. J. Physiol. 1977;233:318-321.

34. Falcone JC, Bohlen HG EDRF from rat intestine and skeletal muscle venules causes dilation of arterioles. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 1990;258:H1515-H1523.

35. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. Microvasc. Res. 2012;84:86-93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011.

36. Fegan PG, Tooke JE, Googing KM. et al. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy. Hypertens. 2003;41(5):1111-1117. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000068200.09187.1E.

37. Fraser PA, Smaje LH, Verrinder A. Microvascular pressures and filtration on coefficients in the cat mesentery. J. Physiol. (London). 1978;283:439-456. doi: 10.1113/jphysiol.1978.sp012511.

38. Fung YC. Microscopic blood vessels in the mesentery in Biomechanics a proceeding. New York, ASME; 1966. p.151-166.

39. Fung YC. Theoretical considerations of the elasticity of red cells and small blood vessels. Fed. Proc. 1966;25:1761-1772.

40. Gore RW. Fluid exchange across single capillaries in rat intestinal muscle. Am. J. Physiol. 1982;242:268-287.

41. Hahn M, Hahn C, Bräuer K, Jünger M. Skin thermoregulation during local cooling in healthy volunteers and patients with systemic sclerosis – synchronous assessment of capillary red blood cell velocity, laser Doppler flux and skin temperature. Vasa. 1998;27(1):3-9.

42. Hahn M, Heubach T, Steins A, Jünger M. Hemodynamics in nailfold capillaries of patients with systemic scleroderma: synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity. J. Invest. Dermatol. 1998;110(6):982-985. doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00190.x.

43. Hahn M, Jünger M, Shore AC. The effect of prostaglandin E1 on nailfold capillary blood pressure and red blood cell velocity in humans. Clin. Hemorheol. Micocirc. 2004;31(3):227-234.

44. Hahn M, Klyscz T, Jünger M. Synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity in capillaries of human skin. J. Invest. Dermatol. 1996;106(6):1256-1259.

45. Hahn M, Shore AC. The effect of rapid local cooling on human finger nailfold capillary blood pressure and blood cell velocity. J. Physiol. 1994;478(1):109-114. doi: 10.1113/jphysiol.1994.sp020234.

46. Hammer LW, Ligon AL, Hester RL. ATP-mediated release of arachidonic acid metabolites from venular endothelium causes arteriolar dilation. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 2001;280:H2616-H2622.

47. Hester RL. Venular-arteriolar diffusion of adenosine in hamster cremaster microcirculation. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 1990;258:H1918-H1924.

48. Holovatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function. J. Appl. Physiol. 2008;105:370-372. doi: 10.1152/japplphysiol.00858.2007.

49. Intaglietta M. Pressure Permeability relations in capillaries of the rabbit omentum. Bidl. Anat. (Basel). 1969; 10:238-240.

50. Izumi H. Nervous control of blood flow in orofacial region. Pharmacol. Ther. 1999;81:141-161. doi: https://doi.org/10.1016/S0163-7258(98)00040-0.

51. Jacobs M, Slaaf D, Lemmens J, Reneman R. The use of hemorheological and microcirculatory parameters in evaluating the affect of treatment in Raynaud's phenomenon. Vasc. Surg. 1987;21:9-15.

52. James MA, Tullett J, Hemsley AG, Shore AC. Effects of aging and hypertension on the microcirculation. Hypertens. 2006;47(5):968-974. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000209939.05482.61.

53. Kastrup J, Bulow J, Lassen NA. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry. Int. J. Microcirc. 1989;8:205-215.

54. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A. et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. Microvasc. Res. 2006;72(3):120-127. doi: 10.1016/j.mvr.2006.05.006.

55. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M. et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins. Microvasc. Res. 2003;65:160-171. doi: https://doi.org/10.1016/S0026-2862(03)00006-2.

56. Landis EM. Capillary pressure and capillary permeability. Physiol. Rev. 1934;14:404-481.

57. Landis EM. Micro-injection studies of capillary blood pressure in human skin. Heart. 1930;15:209–228.

58. Lewick JR, Michel CC. The effects of position and skin temperature on the capillary pressures in the fingers and toes. J. Physiol. 1978;274:97-109. doi: 10.1113/jphysiol.1978.sp012136.

59. Lossius K, Eriksen M, Walloe L. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. J. Physiol. 1993;460:641-655. doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019491.

60. Mahler F, Muheim MH, Intaglietta M. Continuous measurement of pressure in human nailfold capillaries. Bibl. Anat. 1977;16(2):109-111.

61. Mahler F, Muheim MH, Intaglietta M. et al. Blood pressure fluctuations in human nailfold capillaries. Am. J. Physiol. 1979;236(6):H888-H893.

62. Mahler F, Nagel G, Saner H, Kneubühl F. In vivo comparison of the nailfold capillary diameters as determined by using the erythrocyte column and FITC-labelled albumin. Int. J. Microcirc.: Clin. Exp. 1983;2:147-183.

63. Mahler F, Sanner H, Annaheim M, Linder HR. Capillaroscopic evaluation of erythrocyte flow velocity in patients with Raynaud's syndrome by means of a local cold exposure test. Prog. Appl. Microcirc. 1986;11:47-59.

64. Mahy IR, Shore AC, Smith LD, Tooke JE. Disturbance of peripheral microvascular function in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Cardiovasc. Res. 1995;30(6):939-944.

65. Mahy IR, Shore AC, Smith LD, Tooke JE. The peripheral microcirculation in atrial fibrillation: preservation of capillary pressure and filtration coefficient. Cardiovasc. Res. 1994;28(10):1555-1558.

66. Mahy IR, Tooke JE, Shore AC. Capillary pressure during and after incremental venous pressure elevation in man. J. Physiol. 1995;485(1):213-219. doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020725.

67. McKay MK, Gardner AL, Boyd D, Hester R. Influence of venular prostaglandin release on arteriolar diameter during functional hyperemia. Hypertension. 1998;31(2):213-217. doi: https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.1.213.

68. Meyer MF, Rose CJ, Hülsmann JO. et al. Impaired 0.1-Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes. Microvasc. Res. 2003;65(2):88-95. doi: https://doi.org/10.1016/S0026-2862(02)00015-8.

69. Morris SJ, Kunzek S, Shore AC. The effect of acetylcholine on finger capillary pressure and capillary flow in healthy volunteers. J. Physiol. 1996;494(1):307-313. doi: 10.1113/jphysiol.1996.sp021493.

70. Muck-Weymann ME, Tritt K, Hornstein OP. et al. Rhythmical changes of the cutaneous blood flow in the forehead region under the condition of hypnoid relaxation. Vasa. 1998;27(4):220-223.

71. Nellore K, Harris NR. Nitric oxide measurements in rat mesentery reveal disrupted venulo-arteriolar communication in diabetes. Microcirc. 2004;11:415-423. doi: 10.1080/10739680490457809.

72. Östergren J, Fagrell B, Svedman P. The influence of venous and arterial occlusion on skin capillary blood flow on transcutaneous oxygen tension in fingers. Int. J. Microcirc.: Clin. Exp. 1983;2:315-324.

73. Popoff NW. The digital vascular system – With reference to the state Glomus in inflammation Arteriosclerotic gangrene, diabetic gangrene trombo-angiitis obliterans and supernumerary digits in man. Arch. Pathol. 1934;18:295-330.

74. Richardson D. Relationship between digital artery and nailfold capillary flow velocities in human skin. Microcirc. 1982;2:283-296.

75. Saito Y, Eraslan A, Hester RL. Importance of venular flow in control of arteriolar diameter in hamster cremaster muscle. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 1993;265:H1294-H1300.

76. Schmid-Schonbein H, Zied S, Rutten W, Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by Laser Doppler anemometry. Vasa 1992;34:38-47.

77. Segal SS. Integration and modulation of intercellular signaling underlying blood flow control. J. Vasc. Res. 2015;52(2):136-157. doi: 10.1159/000439112.

78. Segal SS, Damon DN, Duling BR. Propagation of vasomotor responses coordinates arteriolar resistances. Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.) 1989;256:H832-H837.

79. Segal SS, Duling BR. Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction. Sciene. 1986;234:868-870. doi: 10.1126/science.3775368.

80. Shore AC, Jaap AJ, Tooke JE. Capillary pressure in patients with NIDDM. Diabetes. 1994;43(10):1198-1202. doi: https://doi.org/10.2337/diab.43.10.1198.

81. Shore AC, Sandeman DD, Tooke JE. Capillary pressure, pulse pressure amplitude, and pressure waveform in healthy volunteers. Am. J. Physiol. 1995;268(1):H147-H154.

82. Shore AC, Sandeman DD, Tooke JE. Effect of an increase in systemic blood pressure on nailfold capillary pressure in humans. Am. J. Physiol. 1993;265(3):H820-H823.

83. Taylor NA, Machado-Moreira CA, van den Heuvel AM, Caldwell JN. Hands and feet: physiological insulators, radiators and evaporators. Eur. J. Appl. Physiol. 2014;114:2037-2060. doi: 10.1007/s00421-014-2940-8.

84. Thoresen M, Walloe L. Skin blood flow in humans as a function of environmental temperature measured by ultrasound. Acta Physiol. Scand. 1980;109:333-341. doi: 10.1111/j.1748-1716.1980.tb06604.x.

85. Thorn CE, Kyte H, Slaff DW, Shore AC. An association between vasomotion and oxygen extraction. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011;301:H442–H449. doi: 10.1152/ajpheart.01316.2010.

86. Tigno XT, Ley K, Pries AR, Haehtgens P. Venulo-arteriolar communication and propagated response. A possible mechanism for local control of blood flow. Pflügers Arch (Eur. J. Physiol). 1989;414:450-456.

87. Tikhonova IV, Tankanag AV, Chemeris NK. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human. Microvasc. Res. 2010;80:58-64. doi: 10.1016/j.mvr.2010.03.010.

88. Tooke JE. A capillary pressure disturbance on young diabetics. Diabetes. 1980;29(10):815-819. doi: https://doi.org/10.2337/diacare.20.10.815.

89. Tooke JE, Ostergren J, Fagrell B. Synchronous assessment of human skin microcirculation by laser Doppler flowmetry and dynamic capillaroscopy. Int. J. Microcirc.: Clin. Exp. 1983;2(4):277-284.

90. Tooke JE, Tindall H, McNicol GP. The influence of a combined oral contraceptive pill and menstrual cycle phase on digital microvascular haemodynamics. Clin. Sci. (Lond). 1991;61(1):91-95. doi: 10.1042/cs0610091.

91. Williams SA, Wasserman S, Rawlinson DW. et al. Dynamic measurement of human capillary blood pressure. Clin. Sci. (Lond.). 1988;74(5):507-512. doi: 10.1042/cs0740507.

92. Yu-Ying-Cheng, Tyml K. Capillary adrenoreceptors in rat skeletal muscle. Microvasc. Res. 1997;53(3):235-244. doi: https://doi.org/10.1006/nvre.1997.2009.

93. Zweifach BW. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels. Circ. Res. 1974;34:858-866. doi: https://doi.org/10.1161/01.RES.34.6.858.

94. Zweifach BW, Intaglietta M. Mechanics of fluid movement across single capillaries in the rabbit. Microvasc. Res. 1968;1(1):83-101. doi: https://doi.org/10.1016/0026-2862(68)90008-3.

Информация об авторе

Федорович Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник Лаборатории физиологии и биомеханики кардио-респираторной системы ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН», e-mail: faa-micro@yandex.ru

Author information

Fedorovich Andrey A. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher Division of Fundamental and Applied Aspects of Obesity Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Senior Researcher Laboratory Physiology and Biomechanics Cardio-respiratory System State Scientific Center of Russia Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, e-mail: faa-micro@yandex.ru