

И.А.ТИХОМИРОВА, А.А.КОРШУНОВА, В.А.ЛЕМЕХОВА

Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования«Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области

«Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Россия

150054, Россия, г. Ярославль, пр. Октября, д. 67

E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.08.24 г.; принята к печати 11.10.24 г.

Резюме

Цель исследования – оценка диагностических возможностей разных модификаций портативных анализаторов ЛАЗМА-ПФ при изучении состояния микрогемодикуляции в зависимости от поставленных задач. **Материалы и методы.** Синхронная оценка состояния микроциркуляции нижних конечностей с использованием распределенной системы одноканальных анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» выполнена у пациентов с односторонним коксартрозом (n=37) в исходном состоянии и после эндопротезирования тазобедренного сустава. У пациентов с колоректальным раком (n=27) и в группе здорового контроля (n=30) проведена сравнительная оценка состояния микрокровотока и окислительного метаболизма с применением мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ», сочетающего две диагностические технологии – лазерную доплеровскую флоуметрию и флуоресцентную спектроскопию. **Результаты.** Сниженный на 57 % (p<0,01) уровень перфузии в пораженной конечности у пациентов с односторонним коксартрозом в сравнении с контрлатеральной конечностью поддерживался за счет значительного напряжения регуляторных механизмов микроциркуляции, о чем свидетельствует более чем двухкратный (p<0,001) рост коэффициента вариации и повышенные амплитуды регуляторных ритмов микроциркуляции (от 21 % до 30 %, p<0,05). В послеоперационном периоде в интактной конечности отмечено уменьшение перфузии на 10 % (p<0,05) за счет усиления нейрогенных влияний и угнетения колебаний эндотелиального генеза на 24 %, p<0,05. У пациентов с колоректальным раком зафиксированы сниженные перфузия (на 23 %, p<0,05), вариабельность микрокровотока (на 21 %, p<0,05) и амплитуды тонусформирующих (от 36 % до 52 %, p<0,05) и респираторных (на 29 %, p<0,05) ритмов микрокровотока, отмечено уменьшение нутритивного кровотока (на 40 %, p<0,01) и окислительного метаболизма (на 43 %, p<0,01) в сравнении с нормой. **Заключение.** Применение портативных лазерных анализаторов на симметричных областях тела позволило выявить снижение перфузии в пораженной конечности при одностороннем коксартрозе и перераспределение микрокровотока в пользу оперированной конечности после эндопротезирования сустава. При использовании мультимодального анализатора у пациентов с колоректальным раком зафиксировано нарушение микроциркуляции по типу ишемии и снижение окислительного метаболизма тканей.

Ключевые слова: лазерная доплеровская флоуметрия, флуоресцентная спектроскопия, микроциркуляция, регуляторные механизмы, окислительный метаболизм

Для цитирования: Тихомирова И. А., Коришунуова А. А., Лемехова В. А. Возможности портативных лазерных анализаторов в оценке состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(4):105–113. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113.

IRINA A. TIKHOMIROVA, ALEXANDRA A. KORSHUNOVA,
VICTORIA A. LEMEHOVA**Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms**¹ Yaroslavl State Pedagogical University named after K. D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia

108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000

² State Institution of Healthcare of Yaroslavl Region «Regional oncology hospital», Yaroslavl, Russia

67, Oktyabrya ave., Yaroslavl, Russia, 150054

E-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Received 14.08.24; accepted 11.10.24

Summary

Introduction. The aim of the study was to evaluate the diagnostic capabilities of various modifications of portable analyzers LAZMA-PF when studying the state of microcirculation depending on the tasks set. **Materials and methods.** Synchronous assessment of lower extremity microcirculation using a distributed system of single-channel analyzers LAZMA-PF, was

performed in patients with unilateral coxarthrosis ($n=37$) in the initial state and after hip joint replacement. In patients with colorectal cancer ($n=27$) and in the healthy control group ($n=30$), a comparative assessment of microcirculation and oxidative metabolism was performed using a multimodal analyzer LAZMA-PF combining two diagnostic technologies – laser Doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy. *Results.* The perfusion level in the damaged limb in patients with unilateral coxarthrosis, reduced by 57 % ($p<0.01$) compared to the contralateral limb, was maintained due to a significant tension on the regulatory mechanisms of microcirculation, as evidenced by a more than twofold ($p<0.001$) increase in the coefficient of variation and increased amplitudes of regulatory rhythms of microcirculation (from 21 % up to 30 %, $p<0.05$). In the postoperative period, a decrease in perfusion by 10 % ($p<0.05$) was noted in the intact limb due to increased neurogenic influences and suppression of endothelial oscillations by 24 %, $p<0.05$. In patients with colorectal cancer, decreased perfusion (by 23 %, $p<0.05$), microcirculation variability (by 21 %, $p<0.05$) and amplitudes of tone-forming (from 36 % up to 52 %, $p<0.05$) and respiratory (by 29 %, $p<0.05$) microcirculation rhythms were recorded; a decrease in nutritive blood flow (by 40 %, $p<0.01$) and oxidative metabolism (by 43 %, $p<0.01$) in comparison with the norm were fixed. *Conclusion.* The use of portable laser analyzers on symmetrical areas of the body made it possible to identify a decrease in perfusion in the affected limb with unilateral coxarthrosis and redistribution of microcirculation in favor of the operated limb after hip joint endoprosthesis. When using a multimodal analyzer in patients with colorectal cancer, microcirculation violation of ischemia type and decrease in oxidative metabolism of tissues were recorded.

Keywords: laser Doppler flowmetry, fluorescence spectroscopy, microcirculation, regulatory mechanisms, oxidative metabolism

For citation: Tikhomirova I. A., Korshunova A. A., Lemehova V. A. Capabilities of portable laser analyzers in assessing the state of microcirculation and its regulatory mechanisms. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(4):105–113. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-105-113.

Введение

Важность системы микроциркуляции в реализации жизненно важных функций и процессов жизнедеятельности, обеспечивающих работу всех систем организма как в норме, так и в условиях патологии, не подлежит сомнению. Это обуславливает необходимость разработки методов адекватной оценки состояния микрокровоотока, его регуляторных механизмов, адаптационных резервов и возможных нарушений. Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), уверенно вошедший в исследовательскую практику и пока не нашедший широкого клинического применения, является одним из интенсивно развивающихся методических направлений в современной биологии и медицине.

Начало применения ЛДФ с целью оценки функционирования системы микроциркуляции было положено в 70-е гг. XX века [1]. Неинвазивность, возможность количественной оценки, доступная стоимость приборной базы и отсутствие необходимости постоянных затрат на расходные материалы сделали метод ЛДФ привлекательным для научного и клинического использования. Технические особенности метода (зона обследования, глубина проникновения лазерного излучения) обусловили выбор первого объекта исследования – им стала кожа, и метод оказался востребованным в первую очередь в дерматологии [2, 3]. Со временем стало понятно, что этот метод может быть применим и для оценки микроциркуляции других органов и тканей. Поскольку все ткани в организме человека имеют морфофункциональные особенности, обусловленные их физиологическими функциями, строго говоря некорректно говорить о «микроциркуляции вообще», микроциркуляция всегда будет органоспецифична. Однако, учитывая общие принципы строения микроциркуляторного русла в разных тканях и органах, схожесть функций и регуляторных механизмов управления микрокровоотомом, а также единство цели микрогемоциркуляции – капиллярно-тканевой обмен, был сделан вывод о возможности использования кожи как удобного объекта неинвазивного изучения периферического кровотока [4].

Кожа является наиболее доступным объектом исследования, в ней представлены основные механизмы регуляции микрокровоотока (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 [5]. Еще одним преимуществом кожи как объекта исследования является возможность применения различных функциональных и фармакологических тестов [3].

Как и любой метод, ЛДФ имеет свои преимущества и недостатки, ограничения в применении. Проблемными моментами принято считать пространственную гетерогенность микрососудистого русла и временную изменчивость перфузии тканей, которые обуславливают значительную вариабельность ЛДФ-сигнала [6], дискуссионными остаются вопросы стандартизации показателей ЛДФ-метрии и интерпретации полученных данных с точки зрения регуляторных влияний [7]. Высказывалось мнение, что ЛДФ-метрия имеет диагностическую ценность лишь в динамических наблюдениях (например, на разных этапах лечения) [8], но и здесь остаются вопросы, связанные со сложностью точной фиксации световодного датчика строго в одной и той же точке [4].

Тем не менее в ряде исследований доказана эффективность ЛДФ-метрии в оценке базального микрокровоотока, так В. И. Козлов и др. с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии определили нормативные показатели состояния микроциркуляции в коже головы, туловища и основных сегментов верхней и нижней конечностей [9]. В проведенных нами ранее проспективном и одномоментном исследованиях состояния гемомикроциркуляции на этапах второго детства и на разных этапах зрелого возраста были выявлены основные особенности функционирования системы микроциркуляции, обусловленные уровнем метаболической активности организма [10]. В клинических исследованиях показана информативность ЛДФ в оценке нарушений микроциркуляции при разных нозологиях: при са-

харном диабете [11], дерматологических заболеваниях [12], артериальной гипертензии [13], хронической сердечной недостаточности [14] и т. д.

В настоящее время на смену стационарным аппаратам с оптоволоконными зондами приходят портативные анализаторы микроциркуляции, которые имеют ряд неоспоримых преимуществ в сравнении со своими предшественниками. Это касается удобства использования (небольшая масса портативного анализатора, минимальные габариты, простота и надежность крепления прибора, отсутствие оптоволоконного зонда, чувствительного к движениям тела) и новых возможностей дистанционного применения для мониторинга в режиме 24/7 благодаря беспроводной передаче данных с анализатора (с помощью технологий Wi-Fi или Bluetooth) на любое принимающее устройство (ноутбук, планшет, смартфон). При этом полностью сохраняется опция по оценке функционирования регуляторных влияний на состояние микроциркуляции и возможность применения функциональных проб.

Портативные (носимые) анализаторы имеют определенные конструктивные особенности (глубина зондирования ткани, длина волны лазерного излучения), которые следует учитывать при сравнении полученных с их помощью данных с результатами ЛДФ-метрии, выполненной на стационарных аппаратах [15].

Опубликованы результаты пилотных исследований по применению носимых анализаторов в оценке возрастных особенностей микроциркуляции [16], у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [17], COVID-19 [18, 19] и в условиях космического полета [20], демонстрирующие перспективность развития данного направления диагностики.

Отечественные портативные анализаторы «ЛАЗМА-ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия) выпускаются в двух модификациях – одноканальной, обеспечивающей контроль микрогемодинамики и температуры кожи области исследований, и двухканальной (мультимодальной), в которой совмещены две диагностические технологии – лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия, что позволяет оценивать не только кожную температуру и состояние микрокровотока, но и параметры окислительного метаболизма области исследований.

Целью настоящего исследования была оценка диагностических возможностей разных модификаций (одноканального и мультимодального) портативных анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» при изучении состояния микрогемодинамики в зависимости от поставленных задач.

Материалы и методы исследования

Характеристика групп обследуемых и дизайн исследования. Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.) и состояло из двух этапов: на первом из них выполнялась оценка диагностических возможностей применения распределенной системы одноканальных анализаторов на симметричных областях тела, на втором этапе изучались диагностические возможности мульти-

модального портативного анализатора с опцией оценки окислительного метаболизма тканей.

Применение распределенной системы одноканальных анализаторов имело целью одновременную сравнительную оценку состояния микрокровотока в пораженной и интактной конечностях при одностороннем эндопротезировании тазобедренного сустава, когда необходимо отследить не только степень нарушения кровоснабжения в больной конечности, но и особенности состояния микроциркуляции в раннем послеоперационном периоде, позволяющие прогнозировать успешность лечения.

Предполагалось, что использование мультимодального анализатора с функцией контроля окислительного метаболизма тканей может быть полезно в условиях с высокой вероятностью формирования тканевой гипоксии (например, при злокачественных новообразованиях), когда важно иметь информацию не только о состоянии перфузии и ее регуляторных механизмов, но и о возможных нарушениях метаболической активности тканей.

Применение распределенной системы анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» на симметричных областях тела. Исследование выполнено на базе ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Ярославля. В исследование после получения добровольного информированного согласия были включены 37 пациентов с первичным эндопротезированием тазобедренного сустава (19 мужчин и 18 женщин, средний возраст $62,3 \pm 10,7$ лет). Критериями исключения были наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации и субкомпенсации, тромботические события в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа, анемия.

Состояние микроциркуляции и функционирования ее регуляторных механизмов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью двух одинаковых одноканальных портативных анализаторов «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Анализаторы фиксировали симметрично в области средней трети голени и одновременно в течение 10 минут проводили запись сигнала с обеих конечностей в положении лежа после 15-минутного периода адаптации при температуре 23 ± 2 °C. Измерения проводили дважды – в исходном состоянии (до операции) и на момент выписки (7–10-й день после операции).

Продemonстрировано, что показатели ЛДФ-метрии в коже нижних конечностей в разных сегментах (бедро, голень, медиальная и латеральная лодыжка) не имеют выраженных различий, что обусловлено анатомическими особенностями микроциркуляторного русла нижних конечностей (значительной толщиной эпидермиса и глубоким залеганием микрососудов) и зависимостью показателей базального микрокровотока от положения конечности в пространстве [9]. Учитывая неизбежность формирования отека тканей в области раны в послеоперационном периоде, влияние которого на показатели ЛДФ-метрии сложно контролировать, зоной обследования была выбрана кожа голени, а не бедра.

Задача данного этапа исследования состояла в оценке возможностей применения распределенной

системы портативных анализаторов одной модификации в сравнительной диагностике состояния микроциркуляции кожи и функционирования ее регуляторных механизмов в нижних конечностях при одностороннем поражении крупного (тазобедренного) сустава. В качестве контроля в данном случае использовалась контрлатеральная (интактная) конечность.

Применение мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ» у пациентов со злокачественными новообразованиями. Исследование выполнено на базе Ярославской областной клинической онкологической больницы, в него были включены 27 пациентов с колоректальным раком (15 мужчин и 12 женщин, средний возраст $60,9 \pm 12,8$ лет) с сопоставимыми локализацией опухоли, степенью и тяжестью заболевания. Критерием включения был гистологически верифицированный диагноз, пациенты обследовались до начала любого противоопухолевого лечения. Критерии исключения – тромботические события в анамнезе, анемия, сахарный диабет 2-го типа, наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации и субкомпенсации. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (30 человек, 16 женщин и 14 мужчин, средний возраст $55,8 \pm 11,7$ лет).

Состояние микроциркуляции и функционирование ее регуляторных механизмов оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью мультимодального портативного анализатора «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), сочетающего в себе две диагностические технологии: лазерную доплеровскую флоуметрию для оценки динамики перфузии ткани кровью и флуоресцентную спектроскопию, позволяющую оценить состояние тканевого окислительного метаболизма. Анализатор крепился на дистальной фаланге второго пальца правой кисти, запись производили в течение 10 минут в положении сидя, рука на уровне сердца после 15-минутного периода адаптации при температуре $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Кожа пальцев считается оптимальной для исследований методом ЛДФ, поскольку она богата артериоло-венулярными анастомозами, поэтому разброс величины ЛДФ-сигнала меньше, чем на ткани с меньшим числом шунтов. Эта область также относительно богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами [6, 9].

Задача данного этапа исследования заключалась в выявлении возможностей мультимодального портативного анализатора в оценке тканевого метаболизма и состояния периферического кровотока при патологическом состоянии с высокой вероятностью формирования тканевой гипоксии.

Метод лазерной доплеровской флоуметрии. При использовании как одноканального, так и мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ» записанные ЛДФ-граммы обрабатывались с помощью программного обеспечения с выполнением расчета среднего значения показателя перфузии (М), его среднеквадратичного отклонения (σ) и коэффициента вариации (K_v), характеризующих вариабельность микрокровотока; рассчитывались показатели нутритивного (Мнутр) и шунтового (Мшунт) кровотока. С помо-

щью вейвлет-анализа оценивали амплитудно-частотный спектр колебаний микроциркуляции с расчетом амплитудных характеристик основных регуляторных ритмов микрокровотока: эндотелиальных (0,0095–0,02 Гц), нейрогенных (0,02–0,052 Гц), миогенных (0,07–0,145 Гц), дыхательных (0,2–0,4 Гц) и сердечных (0,8–1,6 Гц) [21].

Метод флуоресцентной спектроскопии. Диагностика состояния окислительного метаболизма основана на одновременной оценке активности тканевых коферментов: восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленного флавинадениндинуклеотида (ФАД) способом флуоресцентной спектроскопии и показателей микроциркуляции кровотока. Сравнительный диагностический показатель окислительного метаболизма (ПОМ) был рассчитан с помощью программного обеспечения прибора, этот показатель определяется состоянием микрокровотока и окислительного метаболизма по уровню НАДН [22]:

$$\text{ПОМ} = K \cdot \text{Мнутр} / A_{\text{НАДН}}$$

где Мнутр – показатель нутритивного микрокровотока, $A_{\text{НАДН}}$ – амплитуда флуоресценции по НАДН, K – коэффициент пропорциональности (определяется при калибровке). $\text{Мнутр} = \text{Мср} \cdot \text{Ам} / (\text{Ан} + \text{Ас})$, где Мср – средний показатель перфузии; Ан, Ам и Ас – амплитуды осцилляций микроциркуляции в диапазоне нейрогенного, миогенного и кардиального ритмов соответственно [23].

Определение суммарной концентрации метаболитов NO в плазме крови. Известно, что прямой количественный анализ NO в биологических жидкостях выполнить не представляется возможным, поскольку этот газ представляет собой короткоживущее (несколько секунд в водной среде) и быстро метаболизирующееся соединение. Поэтому для измерения концентрации NO и оценки его биодоступности в условиях *in vivo* принято использовать его определение в плазме крови в форме суммарного содержания стабильных конечных метаболитов NO (NOx), т. е. нитритов и нитратов [24].

Уровень метаболитов NO (т.е. суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NOx) в плазме крови определяли колориметрическим методом у пациентов со злокачественными новообразованиями и у здорового контроля. Принцип метода заключается в одновременном восстановлении нитратов в нитриты в присутствии VCl_3 и реакции диазотирования образовавшимся нитритом сульфаниламида с последующим развитием розовой окраски, интенсивность которой определяли на спектрофотометре UNICO (США), измеряя оптическую плотность образцов при длине волны 540 нм [24, 25].

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). После проверки распределения на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка для анализа данных применяли параметрические критерии. Данные представлены в виде среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (σ). Для сравнения двух выборок исполь-

Таблица 1

Показатели ЛДФ-метрии у пациентов с односторонним поражением тазобедренного сустава ($M \pm \sigma$)

Table 1

Indices of LDF-metry in patients with unilateral coxarthrosis ($M \pm \sigma$)

Показатель	До операции		После операции	
	контрлатеральная конечность	коксартроз	контрлатеральная конечность	коксартроз
М, пф. ед.	8,14 $\pm$ 2,66	5,19 $\pm$ 2,07**	7,35 $\pm$ 1,69 $\wedge$	5,11 $\pm$ 2,14*
σ , пф. ед.	0,549 $\pm$ 0,397	0,733 $\pm$ 0,489*	0,469 $\pm$ 0,213	0,695 $\pm$ 0,411*
Kv, %	6,57 $\pm$ 2,45	14,7 $\pm$ 9,2**	6,40 $\pm$ 2,33	13,1 $\pm$ 7,3**
Мнутр, пф. ед.	3,72 $\pm$ 1,99	2,18 $\pm$ 1,37*	2,93 $\pm$ 1,17 $\wedge$	2,01 $\pm$ 1,64*
Мшунт, пф. ед.	4,42 $\pm$ 1,87	3,01 $\pm$ 1,58*	4,57 $\pm$ 1,27	3,10 $\pm$ 1,07*
Аэ, пф. ед.	0,133 $\pm$ 0,114	0,169 $\pm$ 0,138*	0,101 $\pm$ 0,098 $\wedge$	0,153 $\pm$ 0,121*
Ан, пф. ед.	0,237 $\pm$ 0,197	0,317 $\pm$ 0,209*	0,187 $\pm$ 0,103 $\wedge$	0,309 $\pm$ 0,213**
Ам, пф. ед.	0,199 $\pm$ 0,134	0,258 $\pm$ 0,167*	0,179 $\pm$ 0,106	0,241 $\pm$ 0,171*
Ад, пф. ед.	0,147 $\pm$ 0,058	0,159 $\pm$ 0,064	0,139 $\pm$ 0,058	0,151 $\pm$ 0,069
Ас, пф. ед.	0,235 $\pm$ 0,127	0,279 $\pm$ 0,199*	0,210 $\pm$ 0,061	0,319 $\pm$ 0,179* $\wedge$

Примечание: М – среднее значение показателя микроциркуляции; σ – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации показателя микроциркуляции; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; Мшунт – показатель шунтового кровотока; А – максимальные амплитуды регуляторных ритмов разного генеза: э – эндотелиального, н – нейрогенного, м – миогенного, д – дыхательного, с – сердечного; * – различия по отношению к контролю (контрлатеральной конечности) значимы при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; $\wedge$ – различия показателей до и после операции значимы при $p < 0,05$.

зовали критерий Стьюдента, при сравнении показателей одной выборки до и после оперативного лечения применяли парный критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Применение распределенной системы анализаторов «ЛАЗМА-ПФ» на симметричных областях тела. Синхронная регистрация показателей ЛДФ-метрии при одновременной установке двух анализаторов на симметричных областях тела позволяет выполнить сравнительный анализ состояния микроциркуляции в обеих конечностях, что существенно расширяет возможности метода [26]. У пациентов с односторонним коксартрозом в исходном состоянии была зафиксирована статистически значимая разница в показателях периферического кровотока: перфузия в пораженной конечности была снижена на 36 % ($p < 0,01$) в сравнении с контрлатеральной конечностью, зафиксировано пропорциональное падение нутритивного и шунтового кровотока (табл. 1). Такое неравномерное кровоснабжение нижних конечностей при одностороннем коксартрозе может быть связано с компенсаторной реакцией микрососудистого русла в ответ на дистальную ишемию, которая вызвана ограничением движения в пораженном суставе и конечности в целом из-за болевого синдрома [27].

Поддержание такого редуцированного микрокровотока в пораженной конечности обеспечивалось за счет значительного напряжения регуляторных механизмов микроциркуляции, о чем свидетельствует более чем двухкратный ($p < 0,001$) рост коэффициента вариации и повышенные максимальные амплитуды активных

регуляторных ритмов микроциркуляции (эндотелиального, нейрогенного и миогенного генеза на 27 %, 34 % и 30 %, $p < 0,05$ соответственно) и кардиальных колебаний (на 19 %, $p < 0,05$), обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло (табл. 1).

Адекватная оценка состояния микроциркуляции при тотальном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей в периоперационном периоде имеет важное значение, поскольку от эффективности кровообращения на уровне капиллярного русла во многом зависят процессы заживления и восстановления функций органов после хирургического вмешательства и успешность реабилитации пациентов [28]. Так как нарушения трофики тканей начинаются именно на уровне микроциркуляции, оценка состояния микрокровотока в периоперационном периоде важна как в плане подбора оптимальной инфузионной терапии, так и в целях профилактики возможных осложнений [27].

После операции по тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава в контрлатеральной (интактной) конечности отмечено уменьшение показателя микроциркуляции на 9 % ($p < 0,05$) в сравнении с исходным состоянием, в основном за счет снижения нутритивного кровотока (на 21 %, $p < 0,05$), что было обусловлено усилением нейрогенных влияний (на 21 %, $p < 0,05$) и ослаблением вклада колебаний эндотелиального генеза в модуляцию микрокровотока (на 24 %, $p < 0,05$). При этом в оперированной конечности не зафиксировано статистически значимых изменений как показателей перфузии, нутритивного и шунтового кровотока, так и параметров variability микрокровотока (σ и Kv) и амплитуд

Таблица 2

Показатели микроциркуляции, окислительного метаболизма и биодоступности NO у пациентов с колоректальным раком (КРК) в сравнении с нормой ($M \pm \sigma$)

Table 2

Microcirculation, oxidative metabolism and NO bioavailability parameters in patients with colorectal cancer (CRC) compared with the norm ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа	Пациенты КРК	Разница, %
М, пф. ед.	12,9±4,3	9,98±3,57*	-22,6
σ , пф. ед.	2,16±0,69	2,14±0,54	-0,9
Kv, %	16,7±4,8	13,2±4,1*	-21,0
Мнутр, пф. ед.	7,93±1,64	4,77±1,86**	-39,8
Мшунт, пф. ед.	4,97±1,38	5,21±1,28	4,8
Аэ, пф. ед.	0,759±0,409	0,489±0,311*	-35,6
Ан, пф. ед.	0,903±0,318	0,517±0,254**	-42,8
Ам, пф. ед.	0,821±0,136	0,395±0,169**	-51,9
Ад, пф. ед.	0,398±0,157	0,284±0,112*	-28,6
Ас, пф. ед.	0,691±0,212	0,676±0,298	-2,1
ПОМ, отн. ед.	4,45±1,64	2,52±1,46**	-43,4
(NO)x, мкМ	82,1±8,3	58,7±4,3*	-28,5

Примечание: М – среднее значение показателя микроциркуляции; σ – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции; Kv – коэффициент вариации показателя микроциркуляции; Мнутр – показатель нутритивного кровотока; Мшунт – показатель шунтового кровотока; А – максимальные амплитуды регуляторных ритмов разного генеза: э – эндотелиального, н – нейрогенного, м – миогенного, с – дыхательного, с – сердечного; ПОМ – показатель окислительного метаболизма; (NO)x – суммарное содержание метаболитов NO в плазме крови; * – различия по отношению к контролю значимы при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

колебаний тонусформирующих ритмов и респираторных осцилляций, отмечен лишь прирост на 14 % ($p < 0,05$) амплитуд кардиальных ритмов, отвечающих за приток крови в микроциркуляторное русло.

В периоперационном периоде снижается объем движения не только в оперированной конечности, но и в большей степени в контрлатеральной (в сравнении с исходным состоянием), что наряду с перераспределением микрокровотока в пользу оперированной конечности на фоне кровопотери может обуславливать такие адаптационные перестройки периферического кровотока. Из опубликованных данных известно, что при тотальном эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей для послеоперационного периода характерно усиление микрокровотока в оперированной конечности при недостаточной резервной емкости сосудистого русла [27], что способствует перераспределению периферического кровотока и формирует отмеченное нами относительное «обкрадывание» микрососудистого русла контрлатеральной конечности.

Разнонаправленные изменения состояния микроциркуляции и функционирования ее регуляторных механизмов в нижних конечностях при одностороннем поражении одной из них свидетельствуют об относительно независимом от центральных влияний характере регуляции микрокровотока на этом уровне, зависящем, в первую очередь, от локальных факторов, потребностей тканей и местных механизмов регуляции.

Применение мультимодального анализатора «ЛАЗМА-ПФ» у пациентов со злокачественными новообразованиями. Система микроциркуляции в условиях злокачественного роста традиционно оценивалась с позиций изучения процессов ангиогенеза и васкуляризации опухоли либо в плане оценки восстановления микрокровотока в области раны после хирургического лечения злокачественных новообразований [29, 30]. Тем не менее качество жизни таких пациентов, тяжесть течения заболевания и эффективность противоопухолевой терапии в существенной мере зависят от состояния системы микроциркуляции и ее возможных нарушений. Неконтролируемый рост опухоли ведет к формированию тканевой гипоксии, под влиянием индуцибельного фактора гипоксии (HIF) происходит репрограммирование иммунных клеток с изменением их фенотипа, что способствует пролиферации опухолевых клеток, инвазии и метастазированию [31]. Гипоксия, обусловленная нарушениями микроциркуляции и кислородного снабжения тканей, является мощным стимулом опухолевого ангиогенеза и прогрессирования опухолевого процесса [32], это обусловило выбор мультимодального портативного лазерного анализатора с одновременной оценкой состояния системы микроциркуляции и окислительного метаболизма для оценки состояния микрокровотока и кислородного снабжения тканей у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Колоректальный рак – третья из наиболее часто встречающихся в мире форм рака, диагностируемая

как у мужчин, так и у женщин, и в настоящее время занимающая второе место в ряду причин смертности от рак-ассоциированных заболеваний. В нашем исследовании у пациентов с колоректальным раком в сравнении с группой контроля отмечено статистически значимое падение перфузии на 23 % ($p < 0,05$), коэффициент вариации колебаний кровотока был снижен на 20 % ($p < 0,05$). Уменьшение вариабельности было обусловлено снижением размаха осцилляций микрокровотока. Уменьшение амплитуд колебаний микроциркуляции в диапазонах частот основных регуляторных ритмов (эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и дыхательных) у пациентов с колоректальным раком в сравнении с контрольными значениями составило 36 % ($p < 0,05$), 43 % ($p < 0,01$), 52 % ($p < 0,01$) и 29 % ($p < 0,05$) соответственно, что указывает на выраженное повышение микрососудистого тонуса и ухудшение оттока крови из веноулярного отдела микроциркуляторного русла (табл. 2).

Такие изменения микрососудистой перфузии и ее регуляторных механизмов (снижение показателя микроциркуляции на фоне уменьшения амплитуд активных тонусформирующих ритмов и амплитуд дыхательных и/или сердечных колебаний) указывают на формирование нарушения периферического кровообращения по типу ишемии [6], что подтверждается и выраженным снижением показателей окислительного метаболизма (ПОМ) (на 43 %, $p < 0,01$), и нутритивного кровотока (на 40 %, $p < 0,001$) у пациентов в сравнении с нормой.

Одним из механизмов повышения микрососудистого тонуса может быть нарушение вазодилатационной функции эндотелия, связанной с синтезом оксида азота. В условиях злокачественного роста доказана вовлеченность NO и его метаболитов в процесс лизиса клеток опухоли, опосредованный макрофагами [33], поэтому выявленное нами снижение суммарной концентрации метаболитов NO в плазме крови при колоректальном раке указывает на повышенный расход этого газомедиатора в иммунных реакциях и, как следствие, снижение его биодоступности. Уменьшение содержания NO в крови ведет к снижению вазодилатационного резерва микрососудов, повышению микрососудистого тонуса и сбросу крови по артериоло-веноулярным шунтам. В результате нутритивный кровоток падает, ухудшается кислородное питание тканей, приводя к снижению окислительного метаболизма.

Заключение

Одно из неоспоримых преимуществ портативных лазерных анализаторов микрокровотока состоит в возможности синхронной оценки состояния микроциркуляции в симметричных областях тела. Модификация прибора, сочетающая две диагностические технологии – лазерную доплеровскую флоуметрию и флуоресцентную спектроскопию, расширяет возможности получения объективной информации не только о показателях перфузии тканей, но и о состоянии их окислительного метаболизма.

Использование распределенной системы одноканальных портативных лазерных анализаторов

«ЛАЗМА-ПФ» на симметричных областях нижних конечностей позволило выявить особенности кровоснабжения конечностей при одностороннем коксартрозе в периоперационном периоде – снижение перфузии при напряжении регуляторных механизмов микроциркуляции в пораженной конечности в исходном состоянии и адаптационные перестройки микрокровотока после эндопротезирования тазобедренного сустава в контрлатеральной (интактной) конечности в пользу оперированной, обусловленные местными регуляторными влияниями в соответствии с локальными потребностями тканей.

Применение портативного мультимодального лазерного анализатора «ЛАЗМА-ПФ» с функцией оценки окислительного метаболизма у наивных пациентов с колоректальным раком продемонстрировало формирование у них нарушения периферического кровотока по типу ишемии, выражающегося в увеличении тонуса резистивных микрососудов, снижении нутритивного микрокровотока и окислительного метаболизма тканей. Выявленные методом ЛДФ нарушения микроциркуляции, обусловленные повышением микрососудистого тонуса, подтверждены снижением биодоступности основного вазоактивного агента эндотелия – оксида азота вследствие его повышенного расхода в иммунных реакциях в условиях опухолевого роста.

Таким образом, применение распределенной системы портативных анализаторов позволяет эффективно оценить в сравнении, а при необходимости и в динамике состояние микрокровотока в симметричных областях тела, что особенно важно при односторонних нарушениях функций парных органов или частей тела. При необходимости диагностики не только состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов, но и уровня метаболической активности тканей, более информативным представляется использование мультимодальной модификации портативного анализатора с функцией оценки окислительного метаболизма.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflict of interest.

Литература / References

1. Stern MD. *In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. Nature.* 1975;254:56-58. Doi: 10.1038/254056a0.
2. Holloway GA Jr, Watkins DW. *Laser Doppler measurement of cutaneous blood flow. J Invest Dermatol.* 1977;69:306-309. Doi: 10.1111/1523-1747.ep12507665.
3. Федорович А.А. *Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(4):11-26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26/*
4. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. *Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артери-*

- альной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–45. [Vasilev AP, Streltsova NN. Opportunities and limitations of laser Doppler flowmetry in the assessment of skin microcirculation in patients with arterial hypertension. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(1):41-45. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-45.
5. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):370-372. Doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Functional diagnostics of mikrotsirkulyatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity: guide for doctors*. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].
7. Jung F, Leithäuser B, Landgraf H, Jünger M, Franzeck U, Pries A, Sternitzky R, Franke RP, Forconi S, Ehrly AM. Laser Doppler flux measurement for the assessment of cutaneous microcirculation - critical remarks. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(4):411-416. Doi: 10.3233/CH-131778.
8. Вчерашний Д.Б., Ерофеев И.П., Новосельцев С.В. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии // Научные ведомости БГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 24(195). – С. 35–41. [Vcherashniy DB, Yerofeyev IP, Novoseltsev SV. *Vozmozhnosti i ogranicheniya metoda lazernoy dopplerovskoy floumetrii*. Nauchnyye vedomosti BGU. Seriya Meditsina. Farmatsiya. 2014;(24(195)):35-41. (In Russ.)].
9. Козлов В.И., Морозов М.В., Гурова О.А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела // Регионарное кровообращение и микроциркуляция – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. *Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body*. Regional blood circulation and microcirculation. 2012;11(1):58-61. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.
10. Тихомирова И.А., Бабошина Н.В., Терехин С.С. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 80–86. [Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. *LDF method capabilities in the estimation of age-related features of the microcirculation system functioning*. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):80-86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86.
11. Филина М.А., Потапова Е.В., Маковик И.Н. и др. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом // Физиол. человека. – 2017. – Т. 43, № 6. – С. 95–102. [Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, Zharkikh EV, Dremmin VV, Zherebtsov EA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Alimicheva EA, Masalygina GI, Muradyan VF. *Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus* // Human Physiol. 2017;43(6):693-699. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s0362119717060020.
12. Потапова Е.В., Филина М.А., Козлов И.О. и др. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58–64. [Potapova EV, Filina MA, Kozlov IO, Zharkikh EV, Drjomin VV, Malaja NS, Snimshhikova IA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. *Osobennosti lokal'noy mikrotsirkulyatsii krovi u patsiyentov s psoriazom*. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):58-64. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-58-64.
13. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Drapkina OM, Zherebtsov EA. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data. *Microvasc Res*. 2022;144:104419. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104419.
14. Tikhomirova I, Petrochenko E, Muravyov A, Malyshova Y, Petrochenko A, Yakusevich V, Oslyakova A. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;65(4):383-391. Doi: 10.3233/CH-16206.
15. Михайлова М.А., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 41–50. [Mikhailova MA, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Korolev AI, Dadaeva VA, Zharkikh EV, Loktionova Yul, Dunaev AV, Sidorov VV, Drapkina OM. *Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy persons using devices of various modifications*. Regional blood circulation and microcirculation. 2023;22(3):41-50. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.
16. Loktionova YI, Zharkikh EV, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Bryanskaya SA, Zherebtsova AI, Sidorov VV, Sokolovski SG, Dunaev AV, Rafailov EU. Pilot studies of age-related changes in blood perfusion in two different types of skin. *Proc SPIE*. 2019;11065:110650S. Doi: 10.1117/12.2522968.
17. Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Жеребцова А.И. и др. Исследование возрастных и патологических особенностей параметров микрогемодинамики в норме и при сахарном диабете 2 типа с помощью носимых лазерных доплеровских флоуметров // Фундаментал. и прикладные проблемы техники и технол. – 2019. – Т. 6, № 338. – С. 131–137. [Loktionova Yul, Zharkikh EV, Zherebtsova AI, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Masalygina GI, Dunaev AV. *Issledovaniye vozrastnykh i patologicheskikh osobennostey parametrov mikrogemodinamiki v norme i pri sakharanom diabete 2 tipa s pomoshch'yu nosimyykh lazernyykh dopplerovskikh floumetrov*. Fundamentalnyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii. 2019;6(338):131-137. (In Russ.)].
18. Федорович А.А., Марков Д.С., Малишевский М.В. и др. Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже предплечья в острую фазу COVID-19 по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 56–63. [Fedorovich AA, Markov DS, Malishevsky MV, Yudakov OO, Gorshkov AY, Baldin AV, Zhuk DM, Spasenov AY, Korolev AI, Koptelov AV, Drapkina OM. *Microcirculatory disorders in the forearm skin in the acute phase of COVID-19 according to laser Doppler flowmetry*. Regional blood circulation and microcirculation. 2022;21(3):56-63. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63.
19. Zharkikh EV, Loktionova Yul, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dunaev AV. Assessment of Blood Microcirculation Changes after COVID-19 Using Wearable Laser Doppler Flowmetry. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):920. Doi: 10.3390/diagnostics13050920.
20. Дуняев А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В. и др. Исследование микроциркуляции крови в условиях невестности с помощью портативных лазерных доплеровских флоуметров // Авиакосмич. и экологич. мед. – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 47–54. [Dunaev AV, Loktionova Yul, Zharkikh EV, Fedorovich AA, Sidorov VV, Vasin AV, Dubinin VI. *Investiga-*

tion of blood microcirculation in microgravity with the use of portable laser doppler flowmeters. *Aerospace Environment Med.* 2024;58(1):47-54. (in Russ.). Doi: 10.21687/0233-528X-2024-58-1-47-54.

21. Крупаткин А.И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99. [Krupatkin AI. Blood flow oscillations – new diagnostic language in microvascular research. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014;13(1):83-99. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.

22. Оценка микроциркуляторно-тканевых систем после косметологических процедур, направленных на коррекцию возрастных изменений / Глаголева Е.Н., Сидоров В.В., Подоплека Н.Д., Файзуллина Д.Р. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 25–30. [Glagoleva EN, Sidorov VV, Podoplekina ND, Faizullina DR. Evaluation of microcirculatory tissue systems after cosmetic procedures. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(3):25-30. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-25-30.

23. Sidorov VV, Rybakov YuL, Gukasov VM, Evtushenko GS. A System of Local Analyzers for Noninvasive Diagnostics of the General State of the Tissue Microcirculation System of Human Skin. *Biomed Eng.* 2022;55(6):379-382. Doi: 10.1007/s10527-022-10140-3.

24. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека // Клин. и лаб. диагност. – 2005. – № 6. – С. 15–18. [Metel'skaya VA, Gumanova NG. Screening-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krvi cheloveka. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 2005;(6):15-18. (in Russ.).]

25. Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A Rapid, Simple Spectrophotometric Method for Simultaneous Detection of Nitrate and Nitrite NITRIC OXIDE. *Biol Chem.* 2001;5(1):62-71. Doi: 10.1006/niox.2000.0319.

26. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии / Козлов В.И., Сахаров В.Н., Гурова О.А., Сидоров В.В. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 46–53. [Kozlov VI, Sakharov VN, Gurova OA, Sidorov VV. Laser doppler flowmetry assessment of microcirculation in children of 6–7 years old. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(3):46-53. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53.

27. Михеева С.А., Булатецкая Л.М., Чорний С.И. и др. Микроциркуляция в оперированной конечности у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // Анестезиол. и реаниматол. – 2012. – № 2. – С. 39–43. [Mikheyeva SA, Bulatetskaya LM, Chorniy SI, Shevchenko VP, Zhukov AV. Mikrotsirkulyatsiya v operirovannoy konechnosti u patsiyentov posle total'nogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2012;(2):39-43. (in Russ.).]

28. Меньщикова И.А., Ершов А.С. Реабилитация больных ревматоидным артритом после эндопротезирования тазобедренного сустава // Уральский мед. журн. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 67–70. [Men'shchikova IA, Yershov AS. Reabilitatsiya bol'nykh revmatoidnym artritom posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava. *Ural Med J.* 2022;21(2):67-70. (In Russ.). Doi: 10.52420/2071-5943-2022-21-2-67-70.

29. Luque-González MA, Reis RL, Kundu SC, Caballero D. Human Microcirculation-on-Chip Models in Cancer Research: Key Integration of Lymphatic and Blood Vascultures. *Adv Biosyst.* 2020;4(7):e2000045. Doi: 10.1002/adbi.202000045.

30. Jiang YQ, Cao SE, Cao S, Chen JN, Wang GY, Shi WQ, Deng YN, Cheng N, Ma K, Zeng KN, Yan XJ, Yang HZ, Huan WJ, Tang WM, Zheng Y, Shao CK, Wang J, Yang Y, Chen GH. Preoperative identification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma by XGBoost and deep learning. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(3):821-833. Doi: 10.1007/s00432-020-03366-9.

31. Multhoff G, Vaupel P. Hypoxia Compromises Anti-Cancer Immune Responses. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1232:131-143. Doi: 10.1007/978-3-030-34461-0_18.

32. Wicks EE, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: cancer progression and clinical translation. *J Clin Invest.* 2022;132(11):e159839. Doi: 10.1172/JCI159839.

33. Szabo C. Gasotransmitters in cancer: from pathophysiology to experimental therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(3):185-203. Doi: 10.1038/nrd.2015.1.

Информация об авторах

Тихомирова Ирина Александровна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

Коршунова Александра Александровна – аспирант кафедры медицины, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль, e-mail: alexandra.corshunova@yandex.ru ORCID: 0009-0007-8157-8996.

Лемехова Виктория Андреевна – врач-онколог, Областная клиническая онкологическая больница, г. Ярославль, Россия, e-mail: sokolovaviktoria@bk.ru, ORCID: 0009-0000-3057-6746.

Authors information

Tikhomirova Irina A. – Sc. D. (Biology), Professor, Head, Department of Medicine, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

Korshunova Alexandra A. – Postgraduate Student, Department of Medicine, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: alexandra.corshunova@yandex.ru, ORCID: 0009-0007-8157-8996.

Lemehova Victoria A. – Oncologist, Regional Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia, e-mail: sokolovaviktoria@bk.ru, ORCID: 0009-0000-3057-6746.