

ФЕДОРОВИЧ А. А.^{1, 2}, ГОРИЕВА Ш. Б.¹,
РОГОЗА А. Н.¹, ЧИХЛАДЗЕ Н. М.¹

Функциональное состояние артериоларных и веноулярных микрососудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва, Россия

²Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

e-mail: faa-micro@yandex.ru

Реферат

Цель исследования — оценить вазомоторную активность прекапиллярных артериол кожи в зависимости от состояния путей оттока крови от капиллярного русла у больных с гипертонической болезнью (ГБ). В исследование вошли 30 нормотензивных испытуемых (НТ) и 63 пациента с ГБ, которым выполняли лазерную доплеровскую флоуметрию с вейвлет-анализом осцилляций кровотока на правом предплечье и суточное мониторирование АД на левом плече. Всем пациентам за 14 дней до исследования отменяли антигипертензивную терапию, или ГБ была выявлена впервые. В зависимости от величины амплитуды респираторно обусловленных осцилляций кровотока в микрососудах кожи пациенты с ГБ были разделены на 2 группы. В первую вошли 30 пациентов без нарушений в системе оттока крови от капиллярного русла (ВН); вторую составили 33 пациента с функциональными нарушениями в веноулярном отделе микрососудистого русла различной степени выраженности (ВЗ). Если величину амплитуды осцилляций кровотока перевести на язык тонуса, то можно говорить о том, что относительно НТ пациенты ВН имеют достоверное повышение нейрогенного компонента сосудистого тонуса ($p < 0,002$) и нарушение вазомоторной функции эндотелия микрососудов ($p = 0,065$), а пациенты ВЗ относительно НТ имеют достоверное снижение миогенного компонента тонуса прекапиллярных артериол ($p < 0,05$). Пациенты ВН относительно ВЗ имеют более высокий тонус прекапиллярных артериол за счет эндотелиального ($p < 0,01$), нейрогенного ($p < 0,01$) и миогенного ($p < 0,01$) компонентов сосудистого тонуса. Несмотря на более низкие значения тонуса прекапиллярных артериол, пациенты ВЗ имеют более высокие значения АД как в дневные ($p < 0,0005$), так и в ночные часы ($p < 0,05$), а функциональное состояние веноулярного отдела взаимосвязано со степенью ночного снижения АД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с ГБ могут иметь существенные различия по функциональному состоянию микрососудов кожи. Оценка исходного статуса регуляторных механизмов на уровне микрососудистого русла кожи может быть потенциально полезной для индивидуального подбора антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периферическое сосудистое сопротивление, тонус прекапиллярных артериол, веноулярные микрососуды, вазомоции, лазерная доплеровская флоуметрия, вейвлет-анализ.

Введение

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост интереса исследователей к проблемам микроциркуляторного кровотока у больных гипертонической болезнью (ГБ), что обусловлено существенной ролью нарушений микроциркуляции в патогенезе данного заболевания, а также тем, что сосуды микроциркуляторного русла в большинстве случаев являются основной «мишенью» фармакологического воздействия [27, 40].

Артериальная гипертензия — это гемодинамическое заболевание, при котором повышение артериального давления обусловлено увеличением сердечного выброса и/или повышением периферического сосудистого сопротивления [28]. В. W. Zweifach в своей классической работе на нормо-, гипо- и гипертонических кошках показал, что в микрососудах брыжейки наибольший градиент давления отмечается в артериолах диаметром меньше 50 мкм [70, 71], на уровне которых число Рейнольдса меньше единицы и вязкие силы крови начинают преобладать над кинетическими [16]. Одной из фундаментальных

особенностей прекапиллярных артериол является их высокая вазомоторная активность, которая проявляется в периодическом изменении тонуса и величины просвета микрососудов — вазомоций [9, 35, 37, 44, 47]. С одной стороны, вазомоции на уровне прекапиллярных артериол модулируют притекающий объем артериальной крови, регулируя ее поступление в обменные сосуды. С другой стороны, вазомоции способны оказывать влияние на периферическое сосудистое сопротивление посредством периодического изменения величины просвета резистивных прекапиллярных артериол.

В экспериментальных работах на лабораторных крысах было показано, что при различных вариантах артериальной гипертензии отмечается увеличение вазомоторной активности артериол в различных сосудах бассейна. У спонтанно гипертонических крыс достоверное увеличение амплитуды вазомоций наблюдается в артериолах скелетных мышц спины диаметром меньше 30 мкм [45] и в более крупных церебральных артериолах диаметром 30–70 мкм [39]. Достоверное увеличение амплитуды вазомоций

артериол брыжейки диаметром 30 мкм отмечено и у крыс с хронической солевой гипертензией [12].

Одним из методов неинвазивного исследования микроциркуляторного кровотока у человека является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) кожи. Учитывая длину волны применяемых в приборах лазеров (от 630 до 800 нм), глубина зондирования кожи при ЛДФ не превышает 1 мм. В своей работе I. M. Braverman показал, что 1 мм³ кожи в среднем содержит одну артериолу диаметром не более 30 мкм, которая делится на 5 прекапиллярных артериол, дающих суммарно от 40 до 80 капилляров, которые переходят в посткапиллярные вены, сливающиеся в девять собирательных венул с последующим переходом в одну дренирующую венулу диаметром 40–50 мкм [15]. Из всех микрососудов данного объема кожи только артериолы и прекапиллярные артериолы содержат гладкомышечные клетки. Посткапиллярные вены, как и капилляры, состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, что обусловлено непосредственным участием данных сосудов в обменных процессах. В собирательных венулах начинают появляться перicytes, образующие полноценные слои сосудистой стенки по мере увеличения диаметра сосудов, но функциональная роль данных клеток по-прежнему до конца не ясна. Таким образом, в область зондирования при ЛДФ попадают резистивные микрососуды кожи (прекапиллярные артериолы диаметром менее 50 мкм), которые являются очень удобным объектом-моделью для исследования функционального состояния микрососудов, формирующих периферическое сосудистое сопротивление.

Несмотря на то, что сосуды кожи не подвержены барорефлекторной регуляции, накопленные данные позволяют говорить о том, что микрососудистое русло кожи может отражать состояние системы микроциркуляции в других органах [34, 48, 56, 60]. Результаты функциональных проб при ЛДФ демонстрируют достоверную корреляционную зависимость с фракцией выброса и конечным диастолическим объемом левого желудочка [22], потокзависимой вазодилатацией [33], почечным резистивным индексом [19]. Было показано, что отмена гипотензивной терапии приводит к снижению постокклюзионной реактивной гиперемии [57], уровень которой, в свою очередь, коррелирует с факторами сердечно-сосудистого риска в женской популяции [66]. В 2011 г. рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов ЛДФ был включен в список рекомендованных методов исследования функции эндотелия [42].

Применение амплитудно-частотного анализа осцилляций кожного кровотока при ЛДФ позволяет оценивать функциональное состояние различных регуляторных механизмов модуляции кровотока, которые в полосе частот 0,0095–2,0 Гц формируют пять не перекрывающихся частотных диапазонов. Амплитуда пульсовых осцилляций кровотока в диапазоне кардиальной активности (0,6–2,0 Гц) косвенно отражает количество притекающей в микроциркуляторное русло артериальной крови. Амплитуда респираторно обусловленных осцилляций кровотока

(0,145–0,6 Гц) отражает степень кровенаполнения веноулярного отдела микрососудистого русла в ходе дыхательных циклов [13, 43, 53, 54]. Гладкомышечные клетки микрососудов обладают спонтанной сократительной активностью, сокращаясь и расслабляясь от 4 до 9 раз в минуту, что проявляется в виде осцилляций кровотока в диапазоне миогенной активности (0,052–0,145 Гц). Базальный тонус и вазомоторная активность гладкомышечных клеток модулируются со стороны наружного слоя сосуда нейрогенными (симпатическими) регуляторными факторами с частотой 2–3 раза в минуту, что проявляется в диапазоне нейрогенной активности (0,021–0,052 Гц), а со стороны внутреннего просвета влияние на тонус и вазомоторную активность гладкомышечных клеток артериол оказывают эндотелиальные факторы, вызывающие медленные (меньше одного колебания в минуту) изменения величины просвета микрососудов в диапазоне эндотелиальной активности (0,0095–0,21 Гц). Колебания кровотока в диапазоне эндотелиальной активности связывают с периодическим изменением концентрации NO [10, 38, 59]. Суммарное действие всех трех регуляторных механизмов и определяет конечный тонус гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол, поэтому эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы называют тонус-формирующими.

В доступной литературе встречаются единичные работы, в которых анализируются результаты амплитудно-частотного анализа осцилляций кровотока у больных с ГБ по данным ЛДФ. Применяя амплитудно-частотный Фурье-анализ В. Gryglewska et al. показали, что у пациентов с маскированной ГБ отмечается достоверное увеличение амплитуды вазомоций в диапазонах нейрогенной и миогенной активности [32]. М. Rossi et al., применяя амплитудно-частотный вейвлет-анализ, получил у пациентов с ГБ достоверное увеличение амплитуды вазомоций в диапазоне эндотелиальной и нейрогенной активности [50]. Мы в своем предыдущем исследовании достоверного увеличения амплитуды эндотелиальных, нейрогенных и миогенных вазомоций не получили, но отметили, что у пациентов с ГБ имеет место увеличение амплитуды респираторно (Ав) обусловленных осцилляций кровотока [8, 26]. Если увеличение Ав расценивать как проявление застойных явлений в посткапиллярно-веноулярном отделе сосудистого русла [53, 54], то можно говорить о том, что у пациентов с ГБ имеют место нарушения в системе оттока крови от капилляров, которые по мере прогрессирования патологии усугубляются [8, 26]. Достоверное увеличение Ав у пациентов с ГБ получено и в других исследованиях [2, 5, 50].

Но мы обратили внимание на тот факт, что далеко не все пациенты с ГБ имеют выраженные респираторно обусловленные осцилляции кровотока при ЛДФ.

В связи с этим нами была поставлена **цель** — изучить состояние резистивных микрососудов кожи у больных ГБ в зависимости от функционального состояния путей оттока крови от капиллярного русла по данным ЛДФ.

Материал и методы исследования

В результате ретроспективного анализа была выделена группа из 93 человек, проходивших обследование в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе в рамках различных научно-исследовательских программ. Группу контроля (НТ) составили 30 нормотензивных добровольцев. Во вторую группу вошли 63 пациента с гипертонической болезнью 1 степени (ГБ). Критерии включения пациентов с ГБ в анализируемую группу:

- 1) отсутствие клинически выраженного атеросклероза, сахарного диабета и вторичных форм АГ;
- 2) отмена гипотензивной терапии не менее чем за 14 дней до исследования («отмытые») или впервые выявленная ГБ («чистые»);
- 3) средние дневные значения САД — 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД — 90–99 мм рт. ст. по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД);
- 4) проведение СМАД в день исследования микроциркуляции.

Исследование микроциркуляции выполняли в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации при постоянной температуре в помещении 23 ± 1 °С при помощи одноканального лазерного анализатора кровотока ЛАКК-02 в видимой красной области спектра (длина волны — 630 нм) и блока ЛАКК-ТЕСТ («ЛАЗМА», Россия). Универсальный датчик блока ЛАКК-ТЕСТ позволяет оценивать параметры перфузии в $1,0 \text{ мм}^3$ кожи при постоянно поддерживаемой температуре на уровне $+32,0 \pm 0,2$ °С. Область исследования — наружная поверхность правого предплечья по средней линии на 2–4 см проксимальнее лучезапястного сустава. Регистрацию базальной перфузии проводили на протяжении шести минут. После исследования микроциркуляции всем испытуемым проводили СМАД на левой верхней конечности.

Исходные ЛДФ-граммы (рис. 1, а) мы подвергали спектральному анализу с использованием адаптивного вейвлет-преобразования [63, 64]. В качестве материнской функции использовали комплекснозначный вейвлет Морле. Усредненную по времени амплитуду осцилляций кровотока оценивали по максимальным значениям ($A_{\max}$) в соответствующем частотном диапазоне (рис. 1, б): 0,0095–0,021 Гц — диапазон эндотелиальной активности (Аэ); 0,021–0,052 Гц — диапазон нейрогенной (симпатической) активности (Ан); 0,052–0,145 Гц — диапазон миогенной активности (Ам); 0,145–0,6 Гц — диапазон респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав); 0,6–2,0 Гц — диапазон пульсовых (Ас) колебаний кровотока [10, 59]. В связи с тем, что средняя перфузия (М) в микроциркуляторном русле не может быть выражена в абсолютных единицах, например, в мл/сек/мм^3 [58], значение средней перфузии и значения амплитуды механизмов модуляции кровотока представлены в условных перфузионных единицах (п. е.), что также обусловлено принципиальными трудностями при калибровке метода ЛДФ как *in vitro*, так и *in vivo* [14]. Кроме абсолютных значений амплитуды осцилляций ($A_{\max}$) мы рассчитывали относительный

функциональный вклад каждого механизма модуляции кровотока в среднюю перфузию по формуле $A_{\max}/M \cdot 100\%$. Необходимость применения данного расчетного параметра, на наш взгляд, обусловлена тем, что вазомоции непосредственно регулируют уровень перфузии тканей кровью за счет периодического изменения тонуса и величины просвета прекапиллярных артериол, поэтому мы считаем данный параметр информативным и рассматриваем его как показатель перфузионной эффективности регуляторного механизма, как своеобразный коэффициент полезного действия.

При интерпретации получаемых при ЛДФ данных необходимо учитывать, что «активные» механизмы (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) воздействуют непосредственно на гладкомышечные клетки микрососудов и в результате вазомоций и периодического изменения сопротивления потоку крови создают соответствующие колебания кровотока [29, 37, 49]. В результате чередования сокращения и расслабления гладкомышечного аппарата прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров происходит периодическое модулирование объема и скорости крови, что, в конечном итоге, формирует оптимальные гемодинамические параметры для транскапиллярного обмена в данном месте в данное время [11, 13, 18, 46]. Таким образом, «активные» тонусформирующие механизмы являются основными на уровне микрососудов, и чем больше амплитуда, тем большее влияние оказывает данный регуляторный механизм (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) на тонус и величину просвета микрососуда, и наоборот.

«Пассивные» механизмы модуляции кровотока (пульсовой (Ас) на «входе» в систему микроциркуляции и дыхательный (Ав) на «выходе») связаны с изменением продольного градиента давления в микрососудистом русле, который, в свою очередь, обусловлен периодическим изменением АД на входе в микроциркуляторное русло (пульсовое АД) и вариацией давления в венах в ходе дыхательных циклов. Увеличение Ас свидетельствует о повышении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. Ав отражает вклад в общую мощность сигнала составляющей, отраженной от эритроцитов веноулярного отдела, и увеличение данного параметра расценивается как признак застойных явлений на уровне посткапиллярных микрососудов — венул [13, 43, 53, 54].

При низких значениях давления венозные сосуды спадаются, что способствует демпфированию распространяющейся в ретроградном направлении дыхательной волны, и респираторно обусловленные осцилляции кровотока при флоуметрии не проявляются. При значениях давления 6–9 мм рт. ст. венозные сосуды расправляются, принимая округлую форму [6, 16], а при дальнейшем повышении давления дыхательные волны начинают распространяться по стенке венозных сосудов в ретроградном направлении вплоть до сосудов микроциркуляторного русла кожи и проявляются в виде отчетливых респираторно обусловленных колебаний кровотока (рис. 2, б, г). Из

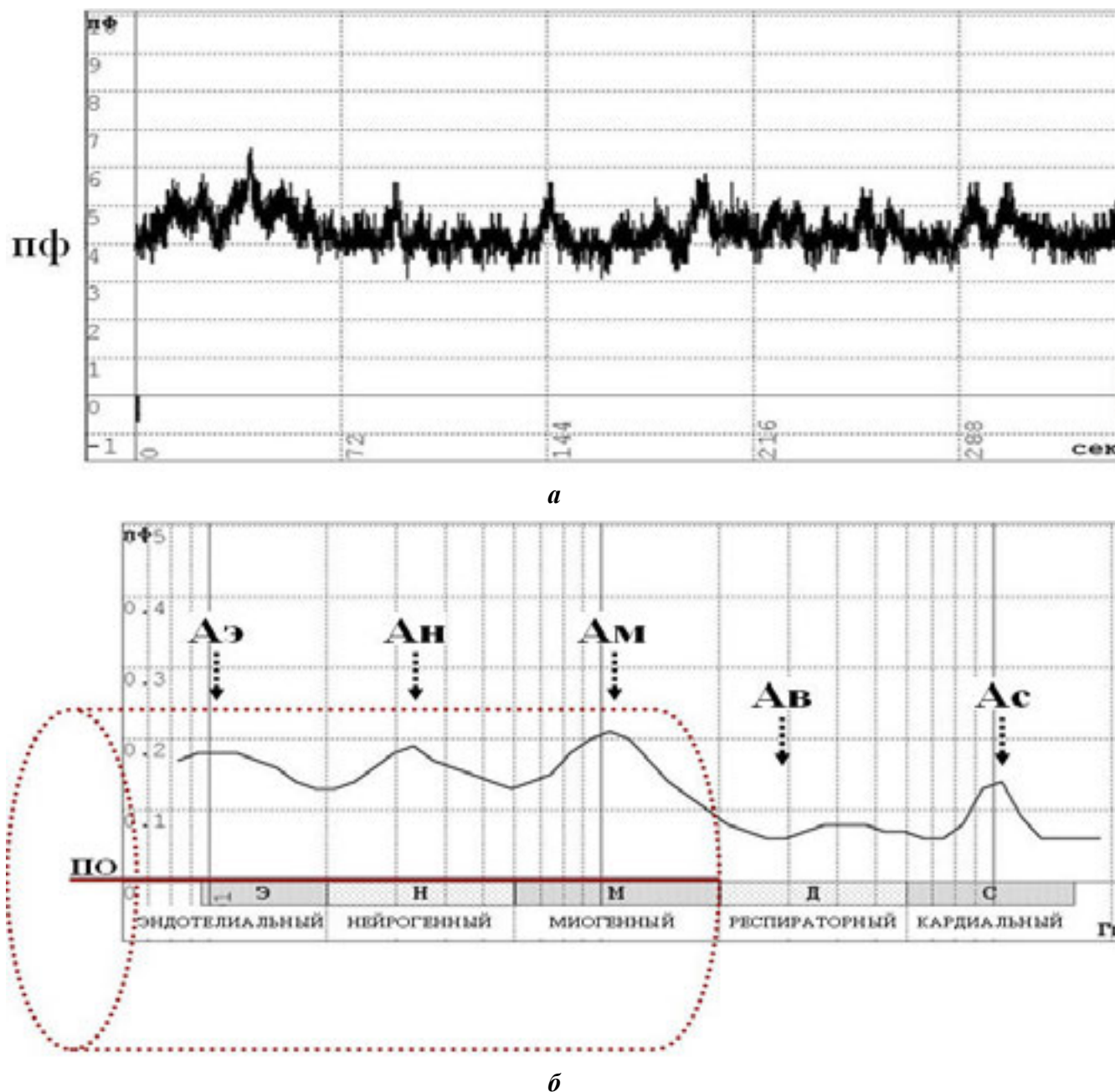


Рис. 1. Лазерная доплеровская флоуметрия: характер перфузии на протяжении 6 минут (а). Ось Y — уровень тканевой перфузии, ось X — время, (с); амплитудно-частотный спектр отраженного сигнала (б). Ось Y — амплитуда осцилляций кровотока, ось X — частотная шкала в логарифмическом масштабе: эндотелиальный (Аэ) — 0,0095–0,02 Гц (Э); нейрогенный (АН) — 0,02–0,06 Гц (Н); миогенный (АМ) — 0,06–0,2 Гц (М); респираторный (АВ) — 0,2–0,6 Hz (Д); кардиальный (Ас) — 0,6–1,6 Гц (С). Пунктирной линией обозначен микрососуд, ПО — продольная ось.

представленных на рис. 2, а и в данных видно, что респираторно обусловленных осцилляций кровотока на протяжении первой минуты ЛДФ не отмечается. На рис. 2, б и 2, г видны синхронизированные с дыхательными движениями колебания кровотока, которые на протяжении шести минут записи могут существенно отличаться между собой как по амплитуде, так и по частоте. Для анализа мы брали усредненные за 6 минут значения АВ на частоте дыхательных движений, которые регистрировали на протяжении 1–2-й и 5–6-й минут записи, и значения также усредняли. Исходя из ранее выполненных исследований, значения $АВ \leq 0,08$ п. е. мы принимаем за верхнюю границу нормы, которая свидетельствует об отсутствии каких-либо гемодинамических нарушений

в системе оттока крови от капиллярного русла [7]. Учитывая функциональное состояние веноулярных микрососудов при базальной перфузии, пациенты с ГБ были разделены на две группы. В первую вошли 30 пациентов (48 %) без признаков нарушения оттока крови ($АВ \leq 0,08$ п. е.) от капиллярного русла (ВН). Вторую группу составили 33 пациента (52 %) с нарушениями функционального состояния веноулярных сосудов ($АВ > 0,08$ п. е.) различной степени выраженности (ВЗ). В группе контроля (НТ) трое испытуемых имели значения $АВ = 0,09$ п. е., четверо — $АВ = 0,1$ п. е. и один — $АВ = 0,12$ п. е., у остальных 22 условно здоровых добровольцев (73 %) признаки нарушений в веноулярном отделе микрососудистого русла отсутствовали — $АВ \leq 0,08$ п. е..

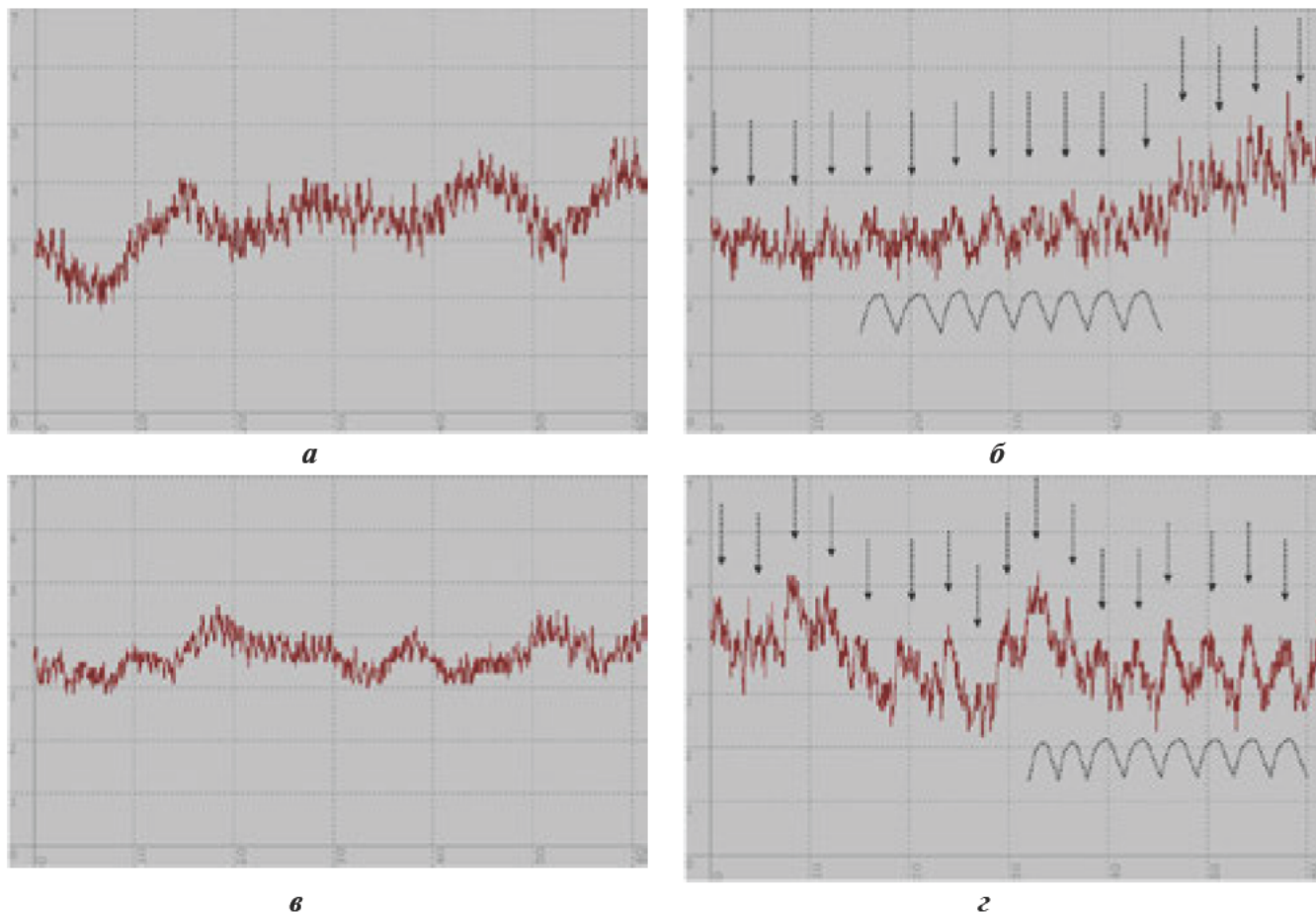


Рис. 2. Первая минута ЛДФ. Функциональное состояние веноулярного отдела сосудистого русла в различных анализируемых группах. а — группа НТ, АД — 115/70 мм рт. ст.: респираторно зависимые осцилляции кровотока не выявляются, уровень перфузии (М) — 3,81 п. е., частота дыхания (ЧДД) — 16/мин, амплитуда веноулярного ритма (Ав) — 0,05 п. е.; б — группа НТ, АД — 130/80 мм рт. ст.: М — 3,82 п. е., ЧДД — 16/мин, Ав — 0,10 п. е.; в — группа ВН, АД — 145/80 мм рт. ст.: М — 3,56 п. е., ЧДД — 16/мин, Ав — 0,07 п. е.; г — группа ВЗ, АД — 150/90 мм рт. ст.: М — 3,89 п. е., ЧДД — 16/мин, Ав — 0,20 п. е. Пунктирными линиями и стрелками обозначены изменения перфузии, синхронизированные с дыхательными движениями грудной клетки.

Основные клинические характеристики анализируемых групп

Таблица 1

Параметр	НТ (М±SD)	ВН (М±SD)	ВЗ (М±SD)
Возраст	44,9±10,4	48,9±10,3	47,8±10,3
Пол, м/ж	15/15	17/13	17/16
Отмытые/чистые	—/—	12/18	11/22
САД, мм рт. ст.	118,0±10,1	140,0±14,1 *	142,6±14,7 *
ДАД, мм рт. ст.	76,5±9,0	88,3±9,8 *	91,1±8,9 *
ЧСС, уд./мин	65,8±8,5	68,1±7,9	67,2±9,1

* — $p < 0,000005$ относительно НТ.

Характеристика анализируемых групп испытуемых приведена в табл. 1. Артериальное давление мы измеряли на правом плече за 5 минут до начала ЛДФ (10-я минута периода адаптации).

Интегральные показатели периферического сосудистого сопротивления мы определяли по формуле расчета стационарного компонента тонуса резистивных микрососудов кожи (*cutaneous vascular resistance*): $срАД/М$, где $срАД$ — среднее АД за 5 минут до начала ЛДФ; М — средний уровень базальной перфузии кожи на протяжении шести минут.

Полученные данные представлены в виде средних значений с их стандартным отклонением (М±SD)

или в виде медианы, 25, 50 и 75 перцентилей с минимальными и максимальными значениями. Для определения различий показателей между группами использовали критерий Mann–Whitney. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Статистическую обработку выполняли с помощью программы «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA).

Результаты исследования

Результаты анализа базальной перфузии и функциональной активности «пассивных» механизмов модуляции кровотока, которые отражают объемные характеристики микроциркуляторного кровотока, по-

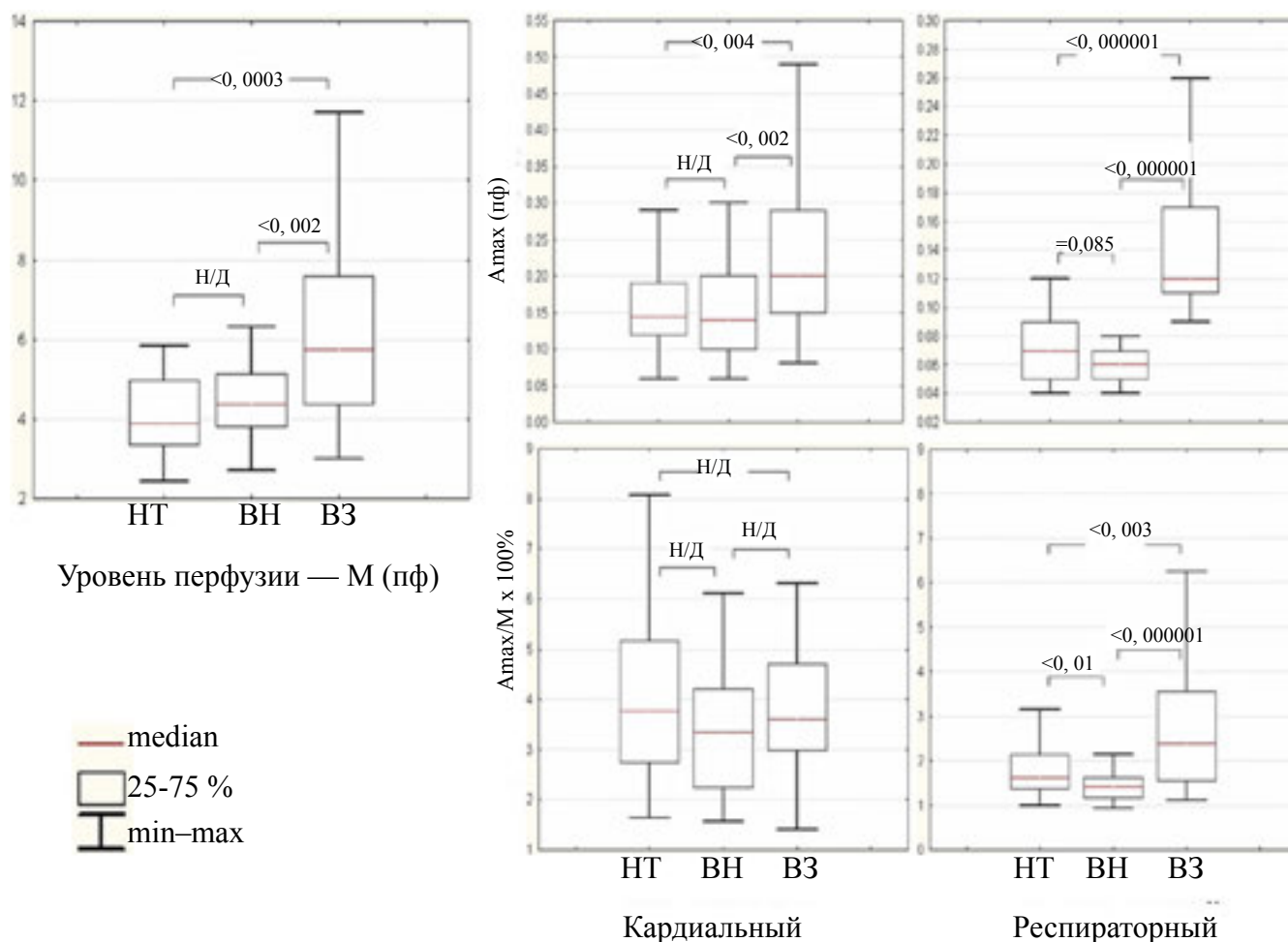


Рис. 3. Уровень тканевой перфузии (М) и функциональной активности «пассивных» механизмов модуляции кровотока, отражающих состояние путей притока крови к капиллярному руслу (кардиальный) и путей ее оттока (респираторный), представлены в виде медианы, 25, 50 и 75 перцентилей с максимальными и минимальными значениями

казаны на рис. 3. Из полученных результатов видно, что пациенты группы ВЗ имеют достоверно более высокие значения уровня перфузии как относительно НТ, так и ВН. Величина амплитуды пульсовых колебаний (Ас) как показатель количества притекающей в микроциркуляторное русло артериальной крови также достоверно выше в группе ВЗ, что косвенно может указывать на увеличение внутреннего просвета артериол. Достоверные различия в величине респираторно обусловленных осцилляций кровотока, которые отражают функциональное состояние посткапиллярных микрососудов, обусловлены тем, что величина Ав является основным группирующим признаком. В группе ВН значения Ав и относительный функциональный вклад в уровень тканевой перфузии достоверно ниже не только относительно пациентов ВЗ, но и группы контроля.

Функциональное состояние тонус-формирующих («активных») механизмов модуляции кровотока приведены на рис. 4.

Из полученных данных видно, что пациенты с ВН относительно пациентов с ВЗ имеют достоверно более низкие значения амплитуды вазомоций и относительного функционального вклада в уровень тканевой перфузии во всех диапазонах тонус-

формирующих механизмов модуляции кровотока. Относительно НТ пациенты с ВН демонстрируют достоверное снижение амплитуды и относительного функционального вклада в уровень тканевой перфузии со стороны эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции. Амплитуда вазомоций в диапазоне миогенного механизма достоверно не отличается, но относительный функциональный вклад в уровень тканевой перфузии имеет тенденцию к достоверному снижению. Пациенты ВЗ относительно НТ демонстрируют достоверно более высокие значения амплитуды вазомоций в диапазоне миогенной активности, что можно расценить как снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров. Амплитуда вазомоций в диапазоне эндотелиальной и нейрогенной активности имеет недостоверную тенденцию к увеличению относительно НТ, но относительный функциональный вклад в уровень тканевой перфузии достоверно не различается по всем трем тонус-формирующим механизмам модуляции кровотока. Результаты расчета стационарного компонента тонуса резистивных микрососудов кожи приведены на рис. 5. Из полученных данных следует, что пациенты подгруппы ВЗ имеют достоверно

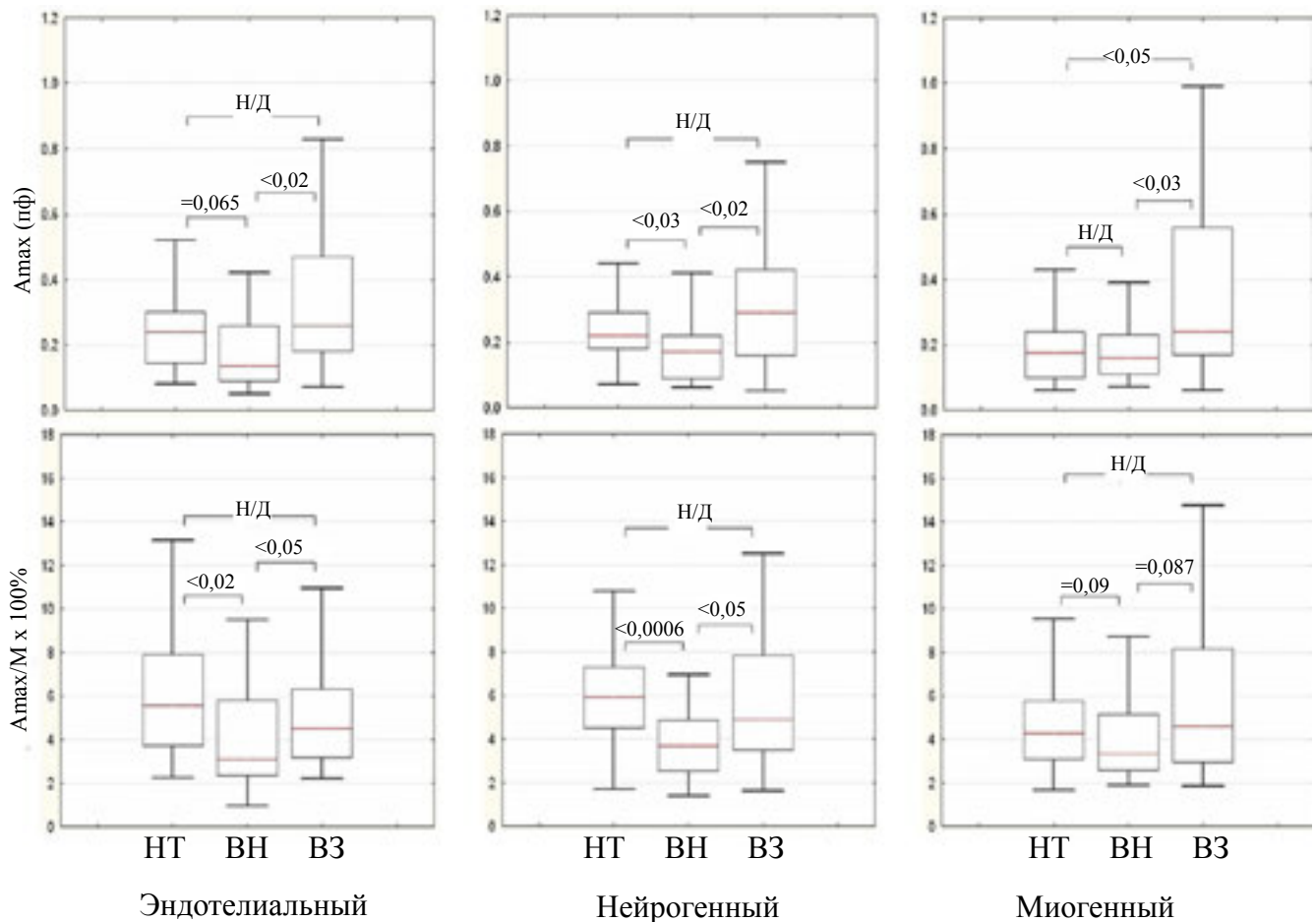


Рис. 4. Функциональная активность тонус-формирующих механизмов модуляции кровотока, отражающих вазомоторную функцию прекапиллярных артериол, представлены в виде медианы, 25, 50 и 75 перцентилей с максимальными и минимальными значениями

более низкие значения стационарного компонента тонуса резистивных микрососудов кожи, более низкое периферическое сосудистое сопротивление и относительно группы НТ, и относительно пациентов группы ВН.

Полученные в результате суточного мониторинга артериального давления данные в группах с ГБ приведены в табл. 2. Значения АД в группе НТ отличаются от значений в обеих группах пациентов ($p < 0,000001$) и не приведены. Из полученных данных СМАД следует, что пациенты с нарушением оттока крови от капиллярного русла имеют достоверно более высокие значения АД как в дневные, так и в ночные часы.

Взаимосвязь между амплитудой колебаний регуляторных механизмов на уровне микрососудов кожи и параметрами гемодинамики по данным СМАД приведены в табл. 3. Из полученных данных следует, что уровень АД достоверно взаимосвязан только с «пассивными» механизмами модуляции кровотока: Ав для всей анализируемой группы, НТ и ВЗ, а Ас только для группы НТ. В группе ВН достоверной корреляционной зависимости не получено ни для одного из анализируемых параметров.

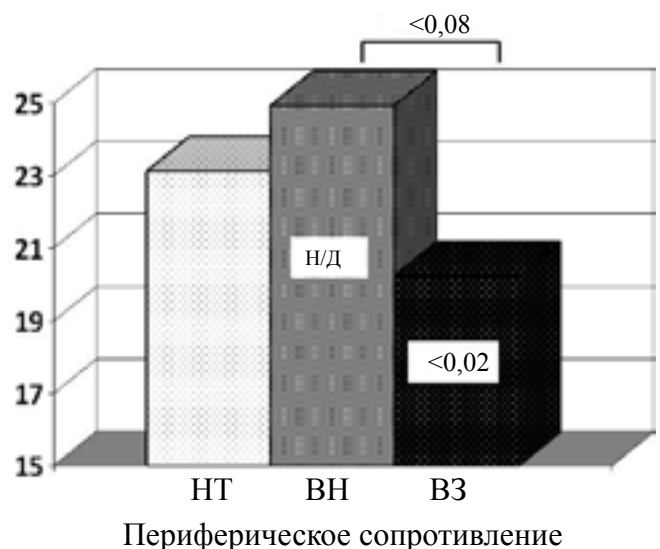


Рис. 5. Стационарный компонент тонуса резистивных микрососудов кожи (значения в столбиках отражают различия относительно НТ)

Данные суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с ГБ

Таблица 2

Параметры		ВН (M±SD)	ВЗ (M±SD)	р
День	САД, мм рт. ст.	142,8±5,5	150,2±7,3	<0,00008
	ДАД, мм рт. ст.	91,0±6,4	94,7±5,2	<0,05
	ЧСС, уд./мин	77,8±6,0	78,1±9,2	Н/д
Ночь	САД, мм рт. ст.	125,9±11,9	133,4±15,7	<0,03
	ДАД, мм рт. ст.	77,1±8,9	81,2±11,7	Н/д
	ЧСС, уд./мин	65,9±6,7	68,1±10,1	Н/д

Взаимосвязь показателей СМАД с уровнем перфузии и абсолютными значениями амплитуды осцилляций кровотока (A_{max})

Таблица 3

ЛДФ	АД	Все группы (n=93)		НТ (n=30)		ВН (n=30)		ВЗ (n=33)	
		г	р	г	р	г	р	г	р
М	дСАД	0,346148	0,000677	0,190121	0,314270	-0,047948	0,801343	-0,077568	0,667881
	дДАД	0,312727	0,002273	0,169210	0,371380	-0,033304	0,861305	0,144509	0,422347
	нСАД	0,414726	0,000044	0,283390	0,129131	0,077643	0,683410	0,210112	0,256585
	нДАД	0,314731	0,002378	0,261756	0,162329	0,001675	0,992992	0,216610	0,241828
	нсСАД	-0,249746	0,016965	-0,314419	0,090610	-0,120730	0,525104	-0,323954	0,075425
	нсДАД	-0,147252	0,163656	-0,061540	0,746655	0,007566	0,968346	-0,147655	0,427962
Аэ	дСАД	0,025599	0,809665	-0,143328	0,466850	0,075712	0,690894	-0,271874	0,125875
	дДАД	-0,003138	0,976446	-0,074252	0,707281	-0,079508	0,676211	0,097310	0,590074
	нСАД	0,041057	0,702446	-0,317033	0,100214	0,056336	0,767466	0,071594	0,701919
	нДАД	-0,055215	0,607301	-0,133050	0,499711	-0,176899	0,349713	0,077133	0,680027
	нсСАД	0,003689	0,972632	0,272753	0,160242	0,059951	0,752993	-0,210314	0,256117
	нсДАД	0,046501	0,665216	0,160521	0,414510	0,152552	0,420944	-0,078918	0,673025
Ан	дСАД	-0,075415	0,472469	0,049341	0,795691	0,084583	0,656760	-0,285631	0,107108
	дДАД	-0,052248	0,618915	0,025315	0,894363	-0,018114	0,924308	0,047847	0,791463
	нСАД	-0,050331	0,635649	0,005804	0,975719	-0,030848	0,871446	-0,024228	0,897065
	нДАД	-0,093786	0,376564	0,004462	0,981329	-0,207820	0,270464	0,054169	0,772262
	нсСАД	0,015452	0,884418	0,023613	0,901429	0,119907	0,527953	-0,105327	0,572816
	нсДАД	0,085276	0,421569	-0,025401	0,894006	0,195714	0,299976	0,047014	0,801703
Ам	дСАД	0,101394	0,333503	0,044397	0,815796	-0,053372	0,779394	-0,186997	0,297400
	дДАД	0,106710	0,308646	-0,114289	0,547598	0,156639	0,408456	0,003519	0,984493
	нСАД	0,095014	0,370318	0,108341	0,568763	-0,046068	0,808988	0,020184	0,914178
	нДАД	0,058377	0,582556	0,021681	0,909461	-0,084079	0,658681	0,066377	0,722757
	нсСАД	-0,119020	0,261148	-0,199287	0,291062	0,016713	0,930149	-0,152496	0,412799
	нсДАД	-0,052337	0,622224	-0,207367	0,271533	0,189415	0,316103	-0,048613	0,795097
Ав	дСАД	0,497220	0,000000	0,392067	0,032127	0,180180	0,340702	0,116954	0,516871
	дДАД	0,378138	0,000186	0,447384	0,013180	0,126235	0,506239	0,047443	0,793184
	нСАД	0,459373	0,000005	0,596451	0,000504	0,108160	0,569411	0,461528	0,008963
	нДАД	0,418680	0,000036	0,629419	0,000194	0,063482	0,738934	0,478789	0,006433
	нсСАД	-0,264331	0,011345	-0,455076	0,011511	-0,062114	0,744369	-0,514750	0,003048
	нсДАД	-0,236790	0,023831	-0,318240	0,086549	0,060392	0,751232	-0,514547	0,003061
Ас	дСАД	0,144036	0,168376	-0,188137	0,319440	-0,003017	0,987375	-0,225457	0,207117
	дДАД	0,104551	0,318594	-0,383946	0,036203	0,059558	0,754562	-0,080893	0,654506
	нСАД	0,128451	0,224960	-0,432473	0,016994	0,165774	0,381314	-0,087242	0,640732
	нДАД	0,022330	0,833590	-0,442457	0,014352	0,012756	0,946660	-0,165064	0,374874
	нсСАД	0,002193	0,983544	0,306423	0,099573	-0,152097	0,422348	-0,047080	0,801428
	нсДАД	0,051003	0,631136	0,229980	0,221481	-0,018622	0,922194	0,105880	0,570790

Примечание: д — день (дСАД, дДАД); н — ночь (нСАД, нДАД); нс — ночное снижение АД (нсСАД, нсДАД).

Обсуждение результатов

Исходя из ангиоархитектоники МЦР кожи и длины волны лазера, которая позволяет проникать в кожу на глубину не более 1 мм, следует, что в зондируемый объем ткани (1 мм^3) попадают микрососуды диаметром 10–50 мкм, которые включают терминальные и прекапиллярные артериолы (метартериолы), капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные вены [15]. Из всех микрососудов данной области в своей структуре гладкомышечный компонент имеют только терминальные и прекапиллярные артериолы. Гладкомышечные клетки артериол обладают спонтанной сократительной активностью и собственным базальным тонусом (A_m), который модулируется со стороны внутреннего просвета сосуда эндотелиальными факторами (A_e), а со стороны наружного слоя — симпатической нервной системой (A_n). Совокупная активность всех трех регуляторных механизмов в итоге и определяет конечный тонус прекапиллярных артериол.

Необходимость разделения пациентов на группы, исходя из функционального состояния путей оттока крови от капиллярного русла, была продиктована результатами предыдущих исследований, которые показали, что у пациентов с ГБ доминирующими в системе микроциркуляции кожи являются нарушения кровотока в веноулярном отделе, которые по мере прогрессирования патологии нарастают [2, 5, 8, 26, 50].

С клинической точки зрения, принципиально важной является правильная интерпретация величины амплитуды вазомоций. Очень емкую характеристику относительно миогенных вазомоций дает А. И. Крупаткин: «В физиологической интеграции управления микрогемодикуляции именно миогенное сопротивление (миогенный тонус) является наиболее дистальным звеном контроля кровотока перед капиллярным руслом. Следовательно, возрастание амплитуд миогенных колебаний в ЛДФ-грамме свидетельствует о снижении колебательного компонента миогенного тонуса. Чем больше амплитуда этих колебаний, тем ниже миогенный компонент периферического сопротивления и, наоборот, уменьшение амплитуд вазомоций вызывает повышение динамического сопротивления и, следовательно, снижению нутритивного кровотока» [3, 4]. Если представить нулевое значение амплитуды вазомоций в диапазонах эндотелиальной, нейрогенной и миогенной активности за продольную ось микрососуда (рис. 1, б), а значения $A_{\max}$ за стенку микрососуда, то становится очевидно, что чем ниже значения $A_{\max}$, тем меньше величина просвета микрососуда, и наоборот: чем выше амплитуда вазомоций, тем больше величина просвета прекапиллярной артериолы.

Величина амплитуды вазомоций не отражает истинный тонус регуляторного механизма, для этого существуют более сложные формулы, учитывающие уровень общего колебательного процесса, но если величину $A_{\max}$ на феноменологическом уровне перевести на «язык тонуса», то можно рассуждать так: чем выше амплитуда, тем ниже тонус регуляторного механизма, и наоборот: чем ниже амплитуда, тем выше тонус. Это следует из свойств самой гладкомы-

шечной клетки, степень укорочения которой зависит от величины ее исходного тонуса. Чем выше тонус, тем меньше укорочение, и наоборот: чем ниже тонус, тем больше степень укорочения способна развить гладкомышечная клетка.

Анализируя полученные результаты вазомоторной активности всех тонус-формирующих механизмов модуляции кровотока, мы можем говорить о том, что пациенты группы ВН имеют повышение тонуса относительно НТ со стороны всех трех тонус-формирующих (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) механизмов. Снижение амплитуды вазомоций в диапазоне эндотелиальной (A_e) активности ($p=0,065$) и снижение относительного функционального вклада эндотелия микрососудов ($p<0,02$) в общий уровень тканевой перфузии (A_e/M) свидетельствует о снижении вазомоторной функции микрососудистого эндотелия, что согласуется с ранее полученными результатами [25]. Кроме вазомоторной дисфункции микрососудистого эндотелия, отмечается достоверное ($p<0,002$) снижение амплитуды вазомоций (увеличение тонуса) в диапазоне нейрогенного (A_n) механизма регуляции сосудистого тонуса со снижением ($p<0,0006$) относительного функционального вклада данного регуляторного механизма в уровень тканевой перфузии (A_n/M). На этом фоне базальный тонус гладкомышечных клеток (A_m) достоверно не отличается от показателей группы НТ, но относительный функциональный вклад в уровень тканевой перфузии (A_m/M) имеет тенденцию ($p=0,09$) к снижению. Из полученных данных можно сделать вывод, что функциональное состояние прекапиллярных артериол у больных ГБ без нарушения оттока крови от капиллярного русла характеризуется повышением активности симпатического компонента формирования сосудистого тонуса и вазомоторной дисфункцией эндотелия микрососудов.

Совершенно противоположный результат наблюдается у пациентов с признаками нарушения оттока крови от капиллярного русла — ВЗ. Функциональная активность тонус-формирующих механизмов относительно НТ характеризуется недостоверной тенденцией к увеличению амплитуды вазомоций в диапазонах эндотелиального и нейрогенного механизмов и достоверным ($p<0,05$) увеличением амплитуды вазомоций в диапазоне миогенного (A_m) механизма регуляции, что можно расценивать как снижение базального тонуса гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров [3]. Но несмотря на увеличение амплитуды вазомоций, относительный функциональный вклад в уровень тканевой перфузии со стороны всех трех тонус-формирующих механизмов достоверно не повышен. Вероятнее всего, это обусловлено более высоким значением параметра M , которое отмечается у пациентов данной группы. Такое состояние тканевой гиперперфузии обусловлено не только повышенным вкладом в отраженный сигнал эритроцитов, находящихся в веноулярном отделе (A_v) микрососудистого русла, что характерно для веноулярного полнокровия, но и достоверным ($p<0,004$) увеличением амплитуды пульсовых колебаний (A_c), что указывает на увеличе-

ние притока в микрососудистое русло артериальной крови, обусловленное снижением тонуса артериол.

На достоверное увеличение амплитуды вазомоций в диапазоне нейрогенной и миогенной активности обращает внимание и В. Gryglewska et al. у пациентов с маскированной гипертензией [32]. Анализируемые в данной работе пациенты в среднем на 10 лет моложе наших испытуемых, имеют более высокий индекс массы тела относительно группы контроля, повышенный уровень триглицеридов, глюкозы и норадреналина плазмы. Из представленных авторами данных следует, что снижение нейрогенного тонуса отмечается на фоне повышенного уровня норадреналина. Одной из возможных причин повышения уровня норадреналина в плазме рассматривается «утечка» нейротрансмиттера из нервно-мышечных синапсов микрососудов при повышении активности симпатической нервной системы у больных с ГБ. Но данный феномен является хорошо установленным фактом для скелетных мышц [31, 67], чего нельзя сказать о микрососудах кожи, которые не подвержены барорефлекторной регуляции [30]. Авторы работы предполагают, что увеличение амплитуды вазомоций у пациентов с маскированной гипертензией носит компенсаторный характер, направленный на обеспечение метаболических потребностей тканей на фоне уменьшения количества функционирующих капилляров, а повышение АД обусловлено влиянием различных гормонов, провоспалительных цитокинов и других гуморальных веществ, источником которых может служить висцеральная жировая ткань [32].

Похожие результаты функционального состояния резистивных микрососудов кожи у пациентов с ГБ получены и в другой работе [50]. В сопоставимой по возрасту группе пациентов М. Rossi et al. получили достоверное относительно нормотензивных испытуемых увеличение уровня тканевой перфузии на фоне достоверно более высоких значений амплитуды вазомоций в диапазонах эндотелиального, нейрогенного, респираторного (венулярного) и кардиального механизмов модуляции кровотока. Увеличение вазомоторной функции микрососудистого эндотелия авторы объясняют реакцией на увеличение напряжения сдвига при высоких значениях АД, а увеличение амплитуды вазомоций в диапазоне нейрогенного механизма регуляции — активацией симпатической нервной системы. Отмечаемое увеличение амплитуды пульсовых колебаний расценивается авторами как проявление высокого уровня АД, а увеличение амплитуды респираторно зависимых осцилляций кровотока — как компенсаторная реакция, направленная на увеличение времени для экстракции тканями кислорода в условиях микрососудистой rareфикации.

Можно сделать предположение, что полученные в нашем исследовании различия в функциональном состоянии микрососудов кожи могут быть обусловлены либо этиологическими особенностями развития заболевания, либо длительностью его течения. Повышенный уровень эндотелина как одного из маркеров вазомоторной дисфункции эндотелия, на ранних стадиях развития ГБ не отмечается [61].

Мы не имели возможности оценить длительность течения патологии в анализируемых группах, что является одним из недостатков нашей работы, но, исходя из достоверного снижения вазомоторной функции микрососудистого эндотелия, можно выдвинуть предположение, что пациенты с ВН имеют более длительное течение патологии.

В качестве аргумента в пользу временного фактора выявляемых функциональных различий можно привести результаты исследований вазомоторной функции микрососудов у лабораторных животных при различных моделях гипертонии. У четырех недельных крыс после диеты с высоким содержанием соли на протяжении 6–7 недель М. А. Boegehold et al. получили достоверно более высокие значения амплитуды вазомоций в артериолах брыжейки диаметром 30 мкм относительно животных, которые солевую нагрузку не получали [12]. У 10–12-недельных спонтанно гипертензивных крыс (SHR) J. Noble et al. отмечают не только достоверное относительно нормотензивных животных увеличение амплитуды вазомоций в артериолах скелетных мышц спины диаметром меньше 30 мкм, но и достоверное увеличение среднего диаметра прекапиллярных артериол (6–15 мкм) и посткапиллярных (15–40 мкм) венул [45]. В другой работе на микрососудах церебрального бассейна у SHR было показано достоверное увеличение амплитуды вазомоций в микрососудах диаметром 30–70 мкм [39]. Полученные результаты экспериментальных работ на лабораторных животных вполне согласуются с амплитудой вазомоций прекапиллярных артериол у больных с нарушениями в системе оттока крови, что косвенно может указывать на начальные стадии патологии у данной группы пациентов.

Очень важный вопрос касается уровня АД, которое у пациентов с ВЗ достоверно выше, чем у пациентов группы ВН. Считается общепризнанным, что вклад веноулярных микрососудов в общее сосудистое сопротивление не превышает 8–9 % [20]. Полученные в нашем исследовании результаты позволяют сделать предположение, что вклад веноулярного отдела в формирование периферического сосудистого сопротивления является более существенным, а нарушения в системе оттока будут приводить к более значимому повышению уровня АД. В пользу данного тезиса может свидетельствовать достоверная взаимосвязь уровня АД с функциональным состоянием веноулярных микрососудов (A_v) для всей группы ($n=93$) и изолированно в группах НТ и в группе ВЗ в ночные часы (табл. 3). А если объединить группы НТ и ВЗ в одну ($n=63$), то коэффициент корреляции между A_v и средним АД возрастает до 0,66 ($p<0,000001$) в дневные часы и до 0,76 ($p<0,000001$) ночью. Можно предположить, что более выраженная взаимосвязь между величиной A_v и ночными значениями АД обусловлена исключением из процессов циркуляции во время сна мощного вспомогательного механизма венозного возврата крови — мышечной помпы.

Абсолютные значения амплитуды пульсовых колебаний (A_c), которые свидетельствует о количестве притекающей в микроциркуляторное русло артериальной крови и позволяет косвенно судить о

величине просвета артериол, достоверно взаимосвязаны с уровнем АД только в группе нормотензивных испытуемых (табл. 3).

«Активные» механизмы модуляции кровотока, которые и определяют величину тонуса прекапиллярных артериол, взаимосвязи с уровнем АД не продемонстрировали, за исключением функционального вклада в уровень тканевой перфузии эндотелиального (Аэ/М) и нейрогенного механизмов (Ан/М), которые демонстрируют слабую отрицательную корреляционную зависимость с ночными значениями АД для всех испытуемых ($n=93$) и Аэ/М с ночными значениями САД и степенью его ночного снижения в группе НТ. Отсутствие взаимосвязи между амплитудой вазомоций тонус-формирующих механизмов микроциркуляции и уровнем АД можно объяснить отсутствием механизмов барорефлекторной регуляции в микрососудистом русле кожи.

Не менее важный вопрос касается причин нарушения оттока крови от капиллярного русла, который может быть обусловлен несколькими причинами или их сочетанием. К первым можно отнести нарушения функционального состояния магистральных венозных сосудов, которое наблюдается как у лабораторных животных [24, 45], так и у части больных ГБ, и выражается в снижении эластичности сосудистой стенки с повышением тонуса и давления [21, 52, 62, 68]. Другой причиной нарушения оттока может являться повышение давления в правом предсердии у больных с ГБ [41, 51]. Мы не имели возможности оценить влияние данных аспектов на состояние путей оттока, что также является одним из недостатков нашей работы.

Необходимо учитывать и другой фактор, который оказывает существенное влияние на величину АД, — сердечный выброс, величина которого может быть повышенной у пациентов с веноконстрикцией [55]. Учитывая достоверно более низкие значения периферического сосудистого сопротивления, можно предположить, что пациенты ВЗ имеют гиперкинетический тип циркуляции крови и более высокие значения АД обусловлены сочетанием двух факторов: увеличением сердечного выброса и нарушением в системе оттока крови от капиллярного русла, что приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления на посткапиллярном (венулярном) уровне.

Независимо от причин, приводящих к затруднению оттока крови от капиллярного русла, механизм увеличения амплитуды вазомоций прекапиллярных артериол и сфинктеров непонятен. Возможно, это является следствием функциональных особенностей самих гладкомышечных клеток у больных данной группы. Данное предположение позволяют сделать результаты работы X. Chen et al., которые показали, что у SHR относительно нормотензивных животных гладкомышечные клетки брыжеечных артериол диаметром 100–150 мкм, лишённые симпатической иннервации, развивают достоверно более высокую амплитуду вазомоций в ответ на норадреналин [17]. Можно также предположить, что снижение тонуса прекапиллярных артериол в группе ВЗ носит компен-

саторный характер, направленный на преодоление повышенного сопротивления на посткапиллярном уровне. Но с точки зрения адекватности обменных процессов, такой механизм компенсации является крайне неблагоприятным. Сочетание повышенного притока на фоне затруднённого оттока будет приводить к существенному росту капиллярного давления, что наблюдается при прямом измерении давления в капиллярах ногтевого ложа у пациентов с ГБ [23, 65, 69]. Метаболическим последствием повышения капиллярного давления будут нарушения в фильтрационно-реабсорбционном механизме обмена в сторону преобладания процессов фильтрации, что, в свою очередь, способствует задержке жидкости в тканях [1, 36, 65].

Индивидуальные особенности функционального состояния микрососудов у больных ГБ необходимо учитывать при назначении гипотензивной терапии. Весьма показательной в этом плане является работа коллектива авторов под руководством В. И. Маколкина [5]. Выделяя несколько гемодинамических типов микроциркуляции (нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический), авторы отмечают, что наибольший эффект от применения антагонистов кальция отмечается у пациентов со спастическим типом, а у пациентов с застойно-стазическим типом препараты данной группы приводят к развитию отеков и пастозности голеней и стоп, а также к развитию таких побочных явлений, как «приливы» и чувство жара.

Если брать за основу функциональное состояние микрососудов кожи, то целесообразность применения препаратов, направленных на снижение тонуса артериол, у пациентов группы ВН не вызывает никаких сомнений. Несмотря на все признаки снижения тонуса артериол, клинические проявления заболевания (уровень АД) у пациентов с нарушением оттока более выражены относительно ВН, что явилось неожиданной находкой.

Исходя из гемодинамической ситуации на уровне обменного звена сосудистого русла кожи у пациентов подгруппы ВЗ, на наш взгляд, наиболее обоснованным будет назначение препаратов с диуретическим эффектом, а применение препаратов, снижающих тонус гладкомышечных клеток резистивных микрососудов, требует определенной осторожности ввиду высокой вероятности развития нежелательных побочных эффектов (периферические отеки, ортостатические синкопы и др.).

Заключение

Несмотря на недостатки метода ретроспективного анализа, полученные результаты показывают, что пациенты с ГБ могут иметь существенные индивидуальные различия в функциональном состоянии как артериолярного, так и веноулярного отделов сосудистого русла кожи. Пациенты без признаков нарушений гемодинамики в веноулярном отделе сосудистого русла имеют повышение нейрогенного (симпатического) компонента сосудистого тонуса и вазомоторную дисфункцию микрососудистого эндотелия. У пациентов с нарушениями в системе

оттока крови вазомоторная функция микрососудистого эндотелия сохранена, нейрогенный компонент сосудистого тонуса не повышен, но снижен базальный тонус гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол. Таким образом, по данным ЛДФ, у больных с ГБ можно выделить два уровня периферического сосудистого сопротивления — прекапиллярный и посткапиллярный, которые принципиально между собой различаются по функциональному состоянию

резистивных микрососудов. Для выявления причин, обуславливающих данные различия, необходимы дальнейшие исследования, которые будут учитывать функциональное состояние не только микрососудов, но и всех отделов сердечно-сосудистой системы — сердца, крупных магистральных артериальных и венозных сосудов конечностей. В замкнутой сердечно-сосудистой системе не будет оттока, не будет и притока.

Литература

1. Гурфинкель Ю. И., Макеева О. В., Острожский 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.
2. Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие. М., 2012.
3. Крупаткин А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // *Физиология человека*. 2007. Т.33. №5. С. 93–101.
4. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: рук-во для врачей. М.: ЛИБРОКОМ, 2013.
5. Микроциркуляция при артериальной гипертензии // *Микроциркуляция в кардиологии* / под ред. В. И. Маколкина. М.: Визарт, 2004.
6. Ткаченко В. И. Венозное кровообращение. Л.: Медицина, 1979.
7. Федорович А. А., Рогоза А. Н., Гориева Ш. Б., Павлова Т. С. Взаимосвязь функции венолярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии // *Кардиолог. вестник*. 2008. Т. III (XV). № 2. С. 21–31.
8. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010. № 1 (33). С. 49–60.
9. Aalkjaer C., Boedtkjer D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2011. Vol.202(3). P.253–269.
10. Bernjak A., Clarkson P. B. M., McClintock P. V. E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blocade treatment // *Microvasc. Res*. 2008. Vol.76. P.224–232.
11. Bertuglia S., Colantuoni A., Coppini G., Intaglietta M. Hypoxia- or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation // *Am. J. Physiol*. 1991. Vol.260. P.H362–H372.
12. Boegehold M. A. Enhanced arteriolar vasomotion in rats with chronic salt-induced hypertension // *Microvasc. Res*. 1993. Vol.45. P.83–94.
13. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U.K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? // *Progress in applied microcirculation*. 1993. Vol.20. P.52–58.
14. Borgos J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues. Laser Doppler. London; Los Angeles; Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994.
15. Braverman I. M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization // *Microcirculation*. 1997. Vol.4(3). P.329–340.
16. Caro C. G., Pedley T. J., Schroter R. C., Seed W. A. The mechanics of the circulation. Cambridge University Press, 2012.
17. Chen X., Yang D., Ma S. et al. Increased rhythmicity in hypertensive arterial smooth muscle is linked to transient receptor potential canonical channels // *J. Cell. Mol. Med*. 2010. Vol.14(10). P.2483–2494.
18. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvascular vasomotion: origin of laser Doppler fluxmotion // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp*. 1994. Vol.14. P.151–158.
19. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index // *J. Human. Hypertension*. 2012. Vol.26. P.56–63.
20. Davis M. J., Ferrer P. N., Gore R. W. Vascular anatomy and hydrostatic pressure profile in the hamster cheek pouch // *Am. J. Physiol*. 1986. Vol.250(2). Pt 2. P.H291–H303.
21. Delaney E. P., Young C. N., DiSabatino A. et al. Limb venous tone and responsiveness in hypertensive humans // *J. Appl. Physiol*. 2008. Vol.105. P.894–901.
22. Dubiel M., Krolczyk J., Gasowski J., Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // *J. Cardiology*. 2011. Vol.18(3). P.270–276.
23. Eichna L. W., Bordley J. Capillary blood pressure in man. Direct measurements in the digits of normal and hypertensive subjects during vasoconstriction and vasodilatation variously induced // *J. Clin. Invest*. 1942. Vol.21(6). P.711–729.
24. Falcone J. C., Granger H. J., Meininger G. A. Enhanced myogenic activation in skeletal muscle arterioles from spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol*. 1993. Vol.265(34). P.H1847–H1855.
25. Farkas K., Kolossvary E., Jarai Z. et al. Non-invasive assessment of microvascular function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension // *Atherosclerosis*. 2004. Vol.173(1). P.97–102.
26. Fedorovich A. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry // *J. Hyperten*. 2010. Vol.28(Suppl.A). P.E178.
27. Feihl F., Liauder L., Waeber B., Levy B. I. Hypertension a disease of the microcirculation? // *Hypertension*. 2006. Vol.48. P.1012–1017.
28. Frohlich E. D., Ventura H. O. Pathophysiology: disease mechanisms // *Hypertension*. Clinical Publishing Oxford, 2009.
29. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar Vasomotion // *Prog. Appl. Microcirc*. 1983. Vol.3. P.66–82.
30. Grassi G., Colombo M., Seravalle G. et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity and congestive heart failure // *Hypertension*. 1998. Vol.31. P.64–67.
31. Grassi G., Seravalle G., Trevano F. Q. et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension // *Hypertension*. 2007. Vol.50. P.537–542.

32. Gryglewska B., Necki M., Cwynar M. et al. Neurogenic and myogenic resting skin blood flowmotion in subjects with masked hypertension // *J. Physiol. Pharmacol.* 2010. Vol.61(5). P.551–558.
33. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function — relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2004. Vol.24. P.317–322.
34. Holovatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol.105. P.370–372.
35. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence // *Vasc. Med.* 1990. Vol.1. P.101–112.
36. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60–80 years // *J. Hypertension.* 2010. Vol.28(Suppl.A). P.E182.
37. Kastrup J., Bulow J., Lassen N. A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry // *Int. J. Microcirc.* 1989. Vol.8. P.205–215.
38. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Bracic A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // *Microvasc. Res.* 1999. Vol.57. P.298–309.
39. Lefer D. J., Lynch C. D., Lapinski K. C., Hutchins P. M. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats // *Microvasc. Res.* 1990. Vol.39. P.129–139.
40. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation.* 2001. Vol.104. P.735–740.
41. London G. M., Safar M. E., Simon A. C. et al. Total effective compliance, cardiac output and fluid volumes in essential hypertension // *Circulation.* 1978. Vol.57. P.995–1000.
42. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation // *Eur. J. Cardiovasc. Preven. Rehabil.* 2011. Vol.18(6). P.775–789.
43. Muck-Weymann M. E., Albrecht H. P., Hiller D. et al. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion // *Vasa.* 1994. Vol.23(4). P.299–304.
44. Nilsson H., Aalkjær C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance // *Molec. Interv.* 2003. Vol.3(2). P.79–89.
45. Noble J. L. M. L., Smith T. L., Hutchins P. M., Struyker-Bodier A. J. Microvascular alterations in adult conscious spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 1990. Vol.15. P.415–419.
46. Parthimos D., Edwards D. H., Griffith T. M. Comparison of chaotic and sinusoidal vasomotion in the regulation of microvascular flow // *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol.31. P.388–399.
47. Pradhan R. K., Chakravarthy V. S. Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review // *Acta Physiol.* 2011. Vol.201. P.193–218.
48. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997. Vol.29. P.406–411.
49. Rossi M. Diagnostic value of skin vasomotion investigation in vascular diseases // *Adv. Biomed. Res.* 2010. P.374–380.
50. Rossi M., Bradbury A., Magagna A. et al. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment // *J. Hyperten.* 2011. Vol.29. P.1569–1576.
51. Safar M., Plante G., London G. Vascular compliance and blood volume in essential hypertension // *Hypertension* / eds by J. H. Lagard, B. M. Brenner. N.-Y.: Raven Press Ltd, 1995.
52. Safar M. E., London G. M. Venous system in essential hypertension // *Hypertension.* 1995. Vol.69. P.497–504.
53. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Rütten W., Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry // *Vasa.* 1992. Vol.34. P.38–47.
54. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1997. Vol.7(6). P.349–359.
55. Schnieder R. E., Messerli F. H., Nunez B. D. et al. Hemodynamic, humoral and volume findings in systemic hypertension with isolated ventricular septal hypertrophy // *Am. J. Cardiology.* 1988. Vol.15. P.1053–1057.
56. Shamin-Uzzaman Q. A., Pfenninger D., Kehrer C. et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses // *Clin. Sci.* 2002. Vol.103. P.267–273.
57. Sieg-Dobrescu D., Burnier M., Hayoz D. et al. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response // *J. Hyperten.* 2001. Vol.19. P.1387–1382.
58. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system // *Contemporary Physics.* 1999. Vol.40(1). P.31–35.
59. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H. D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999. Vol.46. P.1230–1239.
60. Stewart J., Kohen A., Brouder D. et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. Vol.287. P.H2687–H2696.
61. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Role of endothelin in the control of peripheral vascular tone in human hypertension // *Heart. Rev.* 2001. Vol.6. P.277–285.
62. Takeshita A., Mark A. L. Decreased venous distensibility in borderline hypertension // *Hypertension.* 1979. Vol.1. P.202–206.
63. Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol.53. P.5967–5976.
64. Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Phys. Med. Biol.* 2009. Vol.54. P.5935–5948.
65. Tooke J. E., Williams S. A. Capillary blood pressure // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1987. Vol.220. P.209–214.
66. Vuilleumit P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *J. Hyperten.* 2002. Vol.20. P.1753–1757.
67. Wallin B. G., Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity // *Muscle Nerve.* 2007. Vol.36. P.595–614.
68. Walsh I. A., Hyman C. H., Maronde R. F. Venous distensibility in essential hypertension // *Cardiovasc. Res.* 1969. Vol.3. P.338–349.

69. Williams S. A., Boolell M., MacGregor G. A. et al. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension // *Clin. Sci. (Lond)*. 1990. Vol. 79(1). P.5–8.

70. Zweifach B. W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in

the terminal vascular bed in cat mesentery // *Circ. Res.* 1974. Vol. 34. P.843–857.

71. Zweifach B. W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels // *Circ. Res.* 1974. Vol. 34. P.858–866.

UDK 616.12 – 008.331 : 616.5 : 572.52

Fedorovich A. A.^{1, 2}, Gorieva Sh. B.¹, Rogoza A. N.¹, Chikhladze N. M.¹

Functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential hypertension

¹*Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia*

²*Institute of Bio-Medical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

e-mail: faa-micro@yandex.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate the vasomotor activity of skin precapillary arterioles, depending on the condition of blood outflow from the capillary bed in patients with essential arterial hypertension (AH). The study included 30 normotensive subjects (NT) and 63 patients with AH, who were tested with a laser Doppler flowmetry with wavelet analysis of blood flow oscillations on the right forearm and ambulatory blood pressure monitoring on the left shoulder. Antihypertensive therapy was stopped for all patients 14 days prior to the experiment or AH was diagnosed for the first time. The hypertensive patients were divided into 2 groups, depending on the amplitude of the respiratory blood flow oscillations in skin microvessels. The first group included 30 patients without blood outflow disorders (VN), the second group consisted of 33 patients with various intensity of functional disorders in venular sector of microvasculature (VS). If the value of the amplitude of blood flow oscillations can be related to the «tone» definition, then VN patients have a significant increase in neurogenic component of vascular tone ($p < 0,002$) and disorder of microvessel vasomotor endothelial function ($p = 0,065$) in regard to NT, and VS patients comparing to NT have a significant reduction of myogenic component tone of precapillary arterioles ($p < 0,05$). VN patients compared to VS patients have a higher precapillary arteriolar tone due to endothelial ($p < 0,01$), neurogenic ($p < 0,01$) and myogenic ($p < 0,01$) components of the vascular tone. Despite the lower values of the precapillary arteriolar tone, VS patients have higher BP values both at daytime ($p < 0,0005$), and in nocturnal hours ($p < 0,05$), and the functional state of venular sector is connected with nocturnal BP reduction. Obtained results indicate that hypertensive patients can have significant differences in the functional state of microvessels. The assessment of the initial skin microvasculature regulatory mechanisms status could potentially be useful for individual choice of antihypertensive therapy.

Keywords: *arterial hypertension; peripheral vascular resistance; precapillary arteriolar tone; venular microvasculature; vasomotion; laser Doppler flowmetry; wavelet analysis.*

References

1. Gurfinkel' Ju. I., Makeeva O. V., Ostrozhinskij V.A. Osobennosti mikrocirkuljacii, jendotelial'noj funkcii i skorosti rasprostraneniya pul'sovoj volny u pacientov s nachal'nymi stadijami arterial'noj gipertenzii // *Funkcional'naja diagnostika*. [Functional diagnostics]. 2010. No 2. P. 18–25. [Features of microcirculation, endothelial function and speed of distribution of a]

2. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija v ocenke sostojanija i rassstrojstv mikrocirkuljacii krovi. Guideline. Moscow. 2012. [A laser Doppler flowmetriya in an assessment of a state and disorders of microcirculation]. [In Russian].

3. Krupatkin A. I. Dinamicheskij kolebatel'nyj kontur reguljacii kapill'arnoj gemodinamiki // *Fiziologija cheloveka* [Human physiology]. 2007. V. 33. No 5. P. 93–101. [Dynamical oscillatory frame of capillary haemodynamics regulation]. [In Russian].

4. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevykh system. Guideline for doctors. Moscow. [Functional diagnostics of microcirculation in tissue]. [In Russian].

5. Mikroirkuljacija pri arterial'noj gipertenzii.

Microcirculation in Cardiology under the editorship of V. I. Makolkin. Moscow. 2004. [Microcirculation in arterial hypertension]. [In Russian].

6. Tkachenko V. I. Venoznoe krovoobrashhenie. Leningrad. 1979. [Venous blood circulation]. [In Russian].

7. Fedorovich A. A., Rogoza A. N., Gorieva Sh. B., Pavlova T. S. Vzaimosvjaz' funkcii venuljarnogo otdela sosudistogo rusla s sutochnym ritmom arterial'nogo davlenija v norme i pri arterial'noj gipertonii // *Kardiologicheskij zhurnal* [Journal of cardiology]. 2008. Vol III (XV). No 2. P. 21–31. [Correlation of venous function with a daily rhythm of arterial pressure in norm and at an arterial hypertension]. [In Russian].

8. Fedorovich A. A. Funkcional'noe sostojanie reguljatornykh mehanizmov mikrocirkuljatornogo krovotoka v norme i pri arterial'noj gipertenzii po dannym lazernoj dopplerovskoj floumetrii // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija* [Regional haemodynamics and microcirculation]. 2010. No 1 (33). P. 49–60. [Functional state of microcirculation regulatory mechanisms in norm and at arterial hypertension according to a laser Doppler flowmetriya]. [In Russian].

9. Aalkjaer C., Boedtker D., Matchkov V. Vasomotion — what is currently thought? // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2011. Vol. 202(3). P. 253–269.

10. Bernjak A., Clarkson P. B. M., McClintock P. V. E., Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blocade treatment // *Microvasc. Res.* 2008. Vol.76. P.224–232.
11. Bertuglia S., Colantuoni A., Coppini G., Intaglietta M. Hypoxia- or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation // *Am. J. Physiol.* 1991. Vol.260. P.H362–H372.
12. Boegehold M. A. Enhanced arteriolar vasomotion in rats with chronic salt-induced hypertension // *Microvasc. Res.* 1993. Vol.45. P.83–94.
13. Bollinger A., Yanar A., Hoffmann U., Franzeck U.K. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? // *Progress in applied microcirculation.* 1993. Vol.20. P.52–58.
14. Borgos J. Principles of instrumentation: Calibration and technical issues. Laser Doppler. London; Los Angeles; Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994.
15. Braverman I. M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization // *Microcirculation.* 1997. Vol.4(3). P.329–340.
16. Caro C. G., Pedley T. J., Schroter R. C., Seed W. A. The mechanics of the circulation. Cambridge University Press, 2012.
17. Chen X., Yang D., Ma S. et al. Increased rhythmicity in hypertensive arterial smooth muscle is linked to transient receptor potential canonical channels // *J. Cell. Mol. Med.* 2010. Vol.14(10). P.2483–2494.
18. Colantuoni A., Bertuglia S., Intaglietta M. Microvascular vasomotion: origin of laser Doppler fluxmotion // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1994. Vol.14. P.151–158.
19. Coulon P., Constans J., Gosse P. Impairment of skin blood flow during post-occlusive reactive hyperemia assessed by laser Doppler flowmetry correlates with renal resistive index // *J. Human. Hypertension.* 2012. Vol.26. P.56–63.
20. Davis M. J., Ferrer P. N., Gore R. W. Vascular anatomy and hydrostatic pressure profile in the hamster cheek pouch // *Am. J. Physiol.* 1986. Vol.250(2). Pt 2. P.H291–H303.
21. Delaney E. P., Young C. N., DiSabatino A. et al. Limb venous tone and responsiveness in hypertensive humans // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol.105. P.894–901.
22. Dubiel M., Krolczyk J., Gasowski J., Grodzicki T. Skin microcirculation and echocardiographic and biochemical indices of left ventricular dysfunction in non-diabetic patients with heart failure // *J. Cardiology.* 2011. Vol.18(3). P.270–276.
23. Eichna L. W., Bordley J. Capillary blood pressure in man. Direct measurements in the digits of normal and hypertensive subjects during vasoconstriction and vasodilatation variously induced // *J. Clin. Invest.* 1942. Vol.21(6). P.711–729.
24. Falcone J. C., Granger H. J., Meininger G. A. Enhanced myogenic activation in skeletal muscle arterioles from spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol.265(34). P.H1847–H1855.
25. Farkas K., Kolossvary E., Jarai Z. et al. Non-invasive assessment of microvascular function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension // *Atherosclerosis.* 2004. Vol.173(1). P.97–102.
26. Fedorovich A. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry // *J. Hyperten.* 2010. Vol.28(Suppl.A). P.E178.
27. Feihl F., Liauder L., Waeber B., Levy B. I. Hypertension a disease of the microcirculation? // *Hypertension.* 2006. Vol.48. P.1012–1017.
28. Frohlich E. D., Ventura H. O. Pathophysiology: disease mechanisms // *Hypertension. Clinical Publishing Oxford,* 2009.
29. Funk W., Intaglietta M. Spontaneous arteriolar Vasomotion // *Prog. Appl. Microcirc.* 1983. Vol.3. P.66–82.
30. Grassi G., Colombo M., Seravalle G. et al. Dissociation between muscle and skin sympathetic nerve activity in essential hypertension, obesity and congestive heart failure // *Hypertension.* 1998. Vol.31. P.64–67.
31. Grassi G., Seravalle G., Trevano F. Q. et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension // *Hypertension.* 2007. Vol.50. P.537–542.
32. Gryglewska B., Necki M., Cwynar M. et al. Neurogenic and myogenic resting skin blood flowmotion in subjects with masked hypertension // *J. Physiol. Pharmacol.* 2010. Vol.61(5). P.551–558.
33. Hansell J., Henareh L., Agewall S., Norman M. Non-invasive assessment of endothelial function — relation between vasodilatory responses in skin microcirculation and brachial artery // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2004. Vol.24. P.317–322.
34. Holovatz L. A., Thompson-Torgerson C. S., Kenney W. L. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol.105. P.370–372.
35. Intaglietta M. Vasomotion and flowmotion: physiological mechanisms and clinical evidence // *Vasc. Med.* 1990. Vol.1. P.101–112.
36. Kanishcheva E., Fedorovich A., Loukianov M., Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60–80 years // *J. Hypertension.* 2010. Vol.28(Suppl.A). P.E182.
37. Kastrup J., Bulow J., Lassen N. A. Vasomotion in human skin before and after local heating recorder with laser Doppler flowmetry // *Int. J. Microcirc.* 1989. Vol.8. P.205–215.
38. Kvernmo H. D., Stefanovska A., Bracic A., Kvernebo K. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators // *Microvasc. Res.* 1999. Vol.57. P.298–309.
39. Lefer D. J., Lynch C. D., Lapinski K. C., Hutchins P. M. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats // *Microvasc. Res.* 1990. Vol.39. P.129–139.
40. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation.* 2001. Vol.104. P.735–740.
41. London G. M., Safar M. E., Simon A. C. et al. Total effective compliance, cardiac output and fluid volumes in essential hypertension // *Circulation.* 1978. Vol.57. P.995–1000.
42. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation // *Eur. J. Cardiovasc. Preven. Rehabil.* 2011. Vol.18(6). P.775–789.
43. Muck-Weymann M. E., Albrecht H. P., Hiller D. et al. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion // *Vasa.* 1994. Vol.23(4). P.299–304.
44. Nilsson H., Aalkjær C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance // *Molec. Interv.* 2003. Vol.3(2). P.79–89.
45. Noble J. L. M. L., Smith T. L., Hutchins P. M., Struyker-Bodier A. J. Microvascular alterations in adult conscious spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 1990. Vol.15. P.415–419.
46. Parthimos D., Edwards D. H., Griffith T. M. Comparison of chaotic and sinusoidal vasomotion in the regulation of microvascular flow // *Cardiovasc. Res.* 1996. Vol.31. P.388–399.
47. Pradhan R. K., Chakravarthy V. S. Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review // *Acta Physiol.* 2011. Vol.201. P.193–218.
48. Rossi M., Taddei S., Fabbri A. et al. Cutaneous

vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997. Vol.29. P.406–411.

49. Rossi M. Diagnostic value of skin vasomotion investigation in vascular diseases // *Adv. Biomed. Res.* 2010. P.374–380.

50. Rossi M., Bradbury A., Magagna A. et al. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment // *J. Hyperten.* 2011. Vol.29. P.1569–1576.

51. Safar M., Plante G., London G. Vascular compliance and blood volume in essential hypertension // *Hypertension* / eds by J. H. Lagard, B. M. Brenner. N.-Y.: Raven Press Ltd, 1995.

52. Safar M. E., London G. M. Venous system in essential hypertension // *Hypertension*. 1995. Vol.69. P.497–504.

53. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Rütten W., Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry // *Vasa*. 1992. Vol.34. P.38–47.

54. Schmid-Schönbein H., Ziege S., Grebe R. et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1997. Vol.7(6). P.349–359.

55. Schnieder R. E., Messerli F. H., Nunez B. D. et al. Hemodynamic, humoral and volume findings in systemic hypertension with isolated ventricular septal hypertrophy // *Am. J. Cardiology*. 1988. Vol.15. P.1053–1057.

56. Shamin-Uzzaman Q. A., Pfenninger D., Kehrer C. et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses // *Clin. Sci.* 2002. Vol.103. P.267–273.

57. Sieg-Dobrescu D., Burnier M., Hayoz D. et al. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response // *J. Hyperten.* 2001. Vol.19. P.1387–1382.

58. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system // *Contemporary Physics*. 1999. Vol.40(1). P.31–35.

59. Stefanovska A., Bracic M., Kvernmo H.D. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation

measured by Doppler technique // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1999. Vol.46. P.1230–1239.

60. Stewart J., Kohen A., Brouder D. et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. Vol.287. P.H2687–H2696.

61. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Role of endothelin in the control of peripheral vascular tone in human hypertension // *Heart. Fail. Rev.* 2001. Vol.6. P.277–285.

62. Takeshita A., Mark A. L. Decreased venous distensibility in borderline hypertension // *Hypertension*. 1979. Vol.1. P.202–206.

63. Tankanag A., Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin // *Phys. Med. Biol.* 2008. Vol.53. P.5967–5976.

64. Tankanag A., Chemeris N. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions // *Phys. Med. Biol.* 2009. Vol.54. P.5935–5948.

65. Tooke J. E., Williams S. A. Capillary blood pressure // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1987. Vol.220. P.209–214.

66. Vuilleumitr P., Decosterd D., Maillard M. et al. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population // *J. Hyperten.* 2002. Vol.20. P.1753–1757.

67. Wallin B. G., Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity // *Muscle Nerve*. 2007. Vol.36. P.595–614.

68. Walsh I. A., Hyman C. H., Maronde R. F. Venous distensibility in essential hypertension // *Cardiovasc. Res.* 1969. Vol.3. P.338–349.

69. Williams S. A., Boolell M., MacGregor G. A. et al. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension // *Clin. Sci. (Lond)*. 1990. Vol.79(1). P.5–8.

70. Zweifach B. W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. I. Analysis of pressure distribution in the terminal vascular bed in cat mesentery // *Circ. Res.* 1974. Vol.34. P.843–857.

71. Zweifach B. W. Quantitative studies of microcirculatory structure and function. II. Direct measurement of capillary pressure in splanchnic mesenteric vessels // *Circ. Res.* 1974. Vol. 34. P.858–866.