ИСХАКОВА И. С., РУЯТКИНА Л. А.,
НИКОЛАЕВ К. Ю., РУЯТКИН Д. С.

Миогенные вазомоции у постменопаузальных женщин с нормогликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа

Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52
e-mail: tyutyunjon@mail.ru

Реферат

Цель исследования — оценить микроциркуляторные параметры миогенного диапазона у постменопаузальных женщин с нормогликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Среди обследованных 94 женщин 58,0 (53,0; 63,0) лет в естественной постменопаузе (продолжительность 7,0 (2,0; 13,0) лет) в зависимости от состояния углеводного обмена (ВОЗ, 2011), оцененного по уровням гликированного гемоглобина, выделили три группы: 1 (n=52) — с сахарным диабетом 2 типа, 2 (n=16) — с предиабетом, 3 (n=26) — с нормогликемией. Оценивали антропометрические и биохимические параметры, состояние микроциркуляции — методом лазерной доплеровской флоуметрии. Статистический анализ проводили с помощью программ SPSS (версия 17.0). Уровень статистической значимости различий $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У женщин с нарушениями углеводного обмена (группы 1 и 2) с увеличением абдоминального жировотложения нарастает как базальный вазоспазм, так и нарушается реактивность микрососудов вследствие повышения миогенного тонуса. У женщин группы 1 обнаружены отрицательные ассоциации параметров ЛДФ миогенного диапазона с показателями артериального давления и длительностью артериальной гипертензии. Выявлено, что увеличение концентрации атерогенных липидов в крови способствует базальной и постокклюзионной вазодилатации независимо от состояния углеводного обмена.

Выводы. Выявленные ассоциации и различия параметров ЛДФ миогенного диапазона при базальном и реперфузионном микрокровоотоке отражают усиление вазоспазма и микроциркуляторных расстройств по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена у женщин в постменопаузе.

Ключевые слова: гладкая мускулатура сосудов, миогенный диапазон, вазомоции, ЛДФ, предиабет, сахарный диабет.

Введение

Гендерные различия в течении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), привлекающие все большее внимание последние годы, обусловлены формированием эстрогенного дефицита в постменопаузе [8]. Одновременно апогей заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2) по данным IDF 2013 года снизился до возраста 45–55 лет, совпадая по времени с диапазоном естественной перименопаузы. Известно, что ССЗ и инфаркт миокарда у женщин с СД2 ассоциируются с более высокой смертностью чем у мужчин с СД2 и женщин без СД [16]. СД2 у женщин является даже более мощным фактором риска смерти, чем наличие ССЗ в анамнезе [18]. Кроме того, более строгое соблюдение диеты и более регулярный контроль гликемии женщинами не приводит к лучшему контролю СД: они реже достигают индивидуальных целей лечения и имеют более высокие показатели гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c), а показатель общей смертности выше [22, 24].

Подобная ситуация обосновывает необходимость изучения ранних стадий формирования у женщин как сердечно-сосудистых заболеваний, так и осложнений СД2, важную роль в которых играют расстройства реологических свойств крови и микроциркуляции [11]. Поскольку изменения кровотока в коже можно транслировать на организм в целом [25], для изучения микроциркуляции оптимален неинвазивный метод — лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ)

[5], позволяющая оценить как общий уровень периферической перфузии, так и особенности регуляции кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) [1].

В отличие от хорошо документированной дисфункции эндотелия (ДЭ) при СД2, исследования функции гладкой мускулатуры сосудов (ГМС) дали противоречивые результаты в течение последних двух десятилетий [21]. У пациентов с СД2 дисфункция на уровне микро- и макрососудов, как полагают, частично опосредована уменьшением биодоступности оксида азота NO [14, 27], определяя прогрессирующее повреждение тканей. Высказано мнение, что дисфункцию ГМС можно рассматривать в качестве предиктора будущих сердечно-сосудистых событий [21], по некоторым данным с большей чувствительностью в сравнении с ДЭ [27]. Поэтому целью исследования было оценить микроциркуляторные параметры миогенного диапазона у постменопаузальных женщин с нормогликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы исследования

Обследованные 94 женщины 58,0 (53,0; 63,0) лет в естественной постменопаузе (продолжительность 7,0 (2,0; 13,0) лет) без диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС) были разделены на три групп в зависимости от состояния углеводного обмена (ВОЗ, 2011), оцененного по уровням гликированного

гемоглобина (HbA1c). Группу 1 составили 52 пациентки 59,5 (54,0; 63,0) лет с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии (бигуаниды, глиптины, сульфонилмочевина) длительностью 4,0 (2,0; 7,0) лет; группу 2 – 16 женщин 63,5 (54,3; 64,8) лет с впервые диагностированным предиабетом; группу 3 (контрольную) — 26 женщин 54,0 (51,5; 59,0) лет без нарушений углеводного обмена (НУО). Артериальную гипертензию (АГ) в группах 1–3 имели соответственно 46/52, 10/16 и 4/26 женщин; длительность периода постменопаузы составила 8,0 (3,0; 13,0); 13,5 (2,8; 19,0) и 3,0 (1,0; 6,5) лет ($p=0,002$).

Оценивали антропометрические параметры: индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ), уровни артериального давления (АД). Определяли показатели углеводного обмена: гликемию плазмы капиллярной крови натощак (ГПН) глюкозооксидазным методом, HbA1c на автоанализаторе (Siemens, Германия–США); липидные параметры: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) — колориметрическим методом, индекс атерогенности (ОХС–ЛПВП)/ЛПВП. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эндотелин-1 определяли методом иммуноферментного анализа.

Состояние микроциркуляции оценивали методом ЛДФ на вентральной (волярной) поверхности в области дистальной головки IV плюсневой кости кисти с помощью компьютеризованного анализатора ЛАКК-М исполнение 1 (НПП «Лазма», Россия).

Для анализа резервных возможностей микрокровоотока проводили окклюзионную пробу. Рассчитывались показатели в миогенном диапазоне базальные: пиковая амплитуда колебаний кровотока (PMAmf), сатурации (SO₂amf) и относительного объема фракции эритроцитов (Vramf); вклад в модуляцию сосудистого тонуса PMAmf (PMA/3σmf — относительно средней модуляции кровотока (СМК), SO₂amf (SO₂a/mmf — относительно среднего арифметического значения показателя микроциркуляции (САЗПМ) и относительно СМК (SO₂a/3σmf), а также Vramf (Vra/mmf — относительно САЗПМ и Vra/3σmf — относительно СМК).

Оценивали постокклюзионные параметры: пиковую амплитуду колебаний кровотока (PMAmr), сатурации (SO₂amr) и относительного объема фракции эритроцитов (Vramr); вклад в модуляцию сосудистого тонуса SO₂amr (SO₂a/mmr — относительно САЗПМ) и Vramr (Vra/mmr — относительно САЗПМ); пиковую частоту колебаний сатурации (SO₂fmr).

Статистический анализ проводили с помощью программ SPSS (версия 17.0). Рассчитывали медиану (Me), интерквартильный диапазон (25; 75 %); проводили корреляционный анализ по Спирмену; проводили сравнение групп при помощи непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с использованием поправки Данна. Уровень статистической значимости различий $p \leq 0,05$. Все участники исследования подписывали информированное согласие. Проведение данного исследования одобрено Комитетом по Этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Результаты исследования

В группах 1 и 2 преобладали пациентки с ожирением (таб.1) с абдоминальным характером в группе 1 при тенденции к таковому у женщин группы 2. Показатели гликемии натощак и HbA1c маркировали состояние углеводного обмена, в соответствии с которым обследованные были разделены на группы. По длительности АГ сравниваемые группы не различались между собой. Уровни VEGF в группах 2 и 3, не различаясь между собой, превышали аналогичные показатели в группе 1; показатели эндотелина-1 в исследованных группах были сравнимы (табл. 1).

При регистрации базального и реперфузионного микрокровоотока (табл. 2) базальные параметры ЛДФ в группе 1 были достоверно ниже, чем в группе 2 (VraMf, Vra/mMf и Vra/3σMf) и группе 3 (PMAmf, PMA/3σmf, SO₂amf, SO₂a/mmf, SO₂a/3σmf, Vramf, Vra/mmf, Vra/3σmf); а реперфузионные показатели в группе 3 (PMAmr, SO₂amr, SO₂a/mmr, Vramr, Vra/mmr) были значимо выше, чем в группах 1 и 2 (SO₂fmr).

В группе 1 показатели SO₂amf, SO₂a/3σmf, SO₂a/mmf, Vra/mmf и Vramf — коррелировали с уровнями ЛПНП ($r=0,344$, $p=0,022$; $r=0,302$, $p=0,047$; $r=0,317$, $p=0,036$; $r=0,415$, $p=0,005$ и $r=0,352$, $p=0,019$ соответственно). PMAmf коррелировал с показателями ОТ ($r=-0,420$, $p=0,003$) и ИМТ ($r=-0,422$, $p=0,003$), стажа АГ ($r=-0,376$, $p=0,013$), С-пептида ($r=-0,426$, $p=0,004$); PMA/3σmf — с показателями ОТ ($r=-0,298$, $p=0,038$) и ИМТ ($r=-0,423$, $p=0,002$), стажа АГ ($r=-0,350$, $p=0,021$); PMAmr — с показателями ОТ ($r=-0,356$, $p=0,013$), С-пептида ($r=-0,325$, $p=0,035$); SO₂fmr — с ИМТ ($r=-0,300$, $p=0,038$); Vramr — с АДс ($r=-0,316$, $p=0,028$).

В группе 2 базальные параметры Vramf и Vra/mmf коррелировали с показателями ОТ ($r=-0,630$, $p=0,016$ и $r=-0,650$, $p=0,012$ соответственно) и ИМТ ($r=-0,620$, $p=0,018$ и $r=-0,645$, $p=0,013$ соответственно); Vra/3σmf — с ИМТ ($r=-0,565$, $p=0,035$).

После восстановления кровотока обнаружены значимые корреляционные связи SO₂fmr с показателями триглицеридов ($r=-0,672$, $p=0,008$) и ЛПВП ($r=0,611$, $p=0,020$). В группе 3 уровни ЛПНП коррелировали практически со всеми характеристиками ЛДФ (таб.3). В то же время уровни ТГ — только с SO₂amf и SO₂a/3σmf. Параметры Vramf и Vra/mmf прямо коррелировали с VEGF ($r=0,427$, $p=0,048$ и $r=0,474$, $p=0,026$ соответственно). Достоверных корреляций показателя эндотелина-1 с параметрами ЛДФ миогенного диапазона не выявлено.

Оценка достоверности связей между наличием СД и предиабета с антропометрическими, биохимическими и микроциркуляторными показателями проведена с помощью метода логистической регрессии. В качестве зависимых переменных в серии многофакторных анализов рассматривалось: 1 — наличие/отсутствие СД; 2 — наличие/отсутствие предиабета; 3 — наличие/отсутствие СД по отношению к предиабету. В качестве независимых переменных взяты биохимические и антропометрические параметры, а также микроциркуляторные показатели, которые включались в каждую модель поочередно.

Сравнение клинических и биохимических показателей между группами обследованных женщин, Ме (25; 75 %)

Таблица 1

Показатель	Группа 1 n=52	Группа 2 n=16	Группа 3 n=26	p
Возраст, лет	59,5 (54,0; 63,0)	63,5 (54,3; 64,8)	54,0 (51,5; 59,0)	$_{1-3}=0,005$ $_{2-3}=0,001$
ОТ, см	100,0 (92,3; 115,78)	92,2 (75,3; 111,0)	82,0 (77,5; 88,5)	$_{1-3}<0,001$
ИМТ, кг/м ²	32,3 (29,2; 37,9)	32,0 (23,8; 37,9)	25,3 (22,9; 28,5)	$_{1-3}=0,001$ $_{2-3}=0,017$
АДс, мм рт. ст.	135,0 (130,0; 145,0)	132,5 (128,5; 139,8)	130,0 (125,0; 135,0)	$_{1-3}=0,006$
АДд, мм рт. ст.	85,0 (76,3; 90,0)	84,0 (80,0; 89,8)	80,0 (78,8; 85,0)	$_{1-3, 1-2, 2-3}>0,05$
ГПН, ммоль/л	6,4 (5,7; 7,5)	5,5 (4,8; 5,8)	5,1 (4,8; 5,4)	$_{1-3, 1-2}<0,001$
НbA1c, %	7,2 (6,6; 8,0)	6,2 (6,0; 6,3)	5,5 (5,2; 5,8)	$_{1-3, 2-3}<0,001$ $_{1-2}=0,001$
С-пептид, нг/мл	2,55 (1,34; 3,68)	2,22 (1,51; 3,02)	1,81 (1,19; 2,72)	$_{1-3, 1-2, 2-3}>0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,94; 1,29)	1,56 (1,12; 1,76)	1,57 (1,48; 1,73)	$_{1-3}<0,001$ $_{1-2}=0,009$
ЛПНП, ммоль/л	3,63 (2,38; 4,17)	4,36 (3,20; 5,19)	4,23 (3,40; 4,91)	$_{1-3}=0,033$
ТГ, ммоль/л	2,06 (1,56; 2,84)	1,24 (1,18; 1,45)	1,28 (1,08; 1,58)	$_{1-3}=0,001$ $_{1-2}<0,001$
VEGF, пг/мл	66,3 (51,3; 90,3)	163,7 (78,4; 211,9)	149,3 (71,2; 232,3)	$_{1-3}<0,001$ $_{1-2}=0,018$
Эндотелин-1, ммоль/мл	0,188 (0,175; 0,199)	0,194 (0,170; 0,200)	0,186 (0,170; 0,196)	$_{1-3, 1-2, 2-3}>0,05$

Примечание: p — уровень статистической значимости различий.

Сравнение показателей ЛДФ миогенного диапазона между группами обследованных женщин, Ме (25;75 %)

Таблица 2

Показатель	Группа 1 n=52	Группа 2 n=16	Группа 3 n=26	p
РМа/3σMf, перф.ед.	11,7 (9,18; 15,7)	14,9 (1,0; 24,3)	15,8 (9,7; 18,2)	$_{1-3}=0,034$
РМаMf, перф.ед.	0,330 (0,185;0,595)	0,445 (0,375;0,620)	0,510 (0,370;0,910)	$_{1-3}=0,001$
SO ₂ aMf, перф.ед.	0,420 (0,190;0,890)	1,015 (0,423;1,260)	0,980 (0,470;1,790)	$_{1-3}=0,010$
SO ₂ a/mMf, перф.ед.	0,639 (0,279;1,342)	1,538 (0,626;1,893)	1,302 (0,669;3,193)	$_{1-3}=0,018$
SO ₂ a/3σMf, перф.ед.	15,0 (10,2; 24,8)	23,8 (16,9; 28,9)	27,3 (16,8; 32,7)	$_{1-3}=0,014$
Vra/mMf, перф.ед.	1,19 (0,56;2,68)	2,63 (1,27;3,76)	3,29 (1,72;5,35)	$_{1-3}<0,001$ $_{1-2}=0,016$
Vra/3σMf, перф.ед.	16,6 (10,0; 24,1)	24,6 (18,4; 28,8)	27,1 (16,8; 32,3)	$_{1-3}=0,003$ $_{1-2}=0,028$
VraMf, перф.ед.	0,100 (0,055;0,215)	0,180 (0,120;0,305)	0,260 (0,150;0,410)	$_{1-3}=0,001$ $_{1-2}=0,038$
РМаMr, перф.ед.	0,520 (0,405;0,805)	0,580 (0,435;1,268)	0,740 (0,580;1,370)	$_{1-3}=0,005$
SO ₂ fMr, Гц	0,0770 (0,0670;0,0978)	0,0720 (0,0660;0,0850)	0,0890 (0,0750;0,1030)	$_{2-3}=0,033$
SO ₂ aMr, перф.ед.	0,570 (0,300;0,790)	0,720 (0,210;1,160)	0,790 (0,470;1,110)	$_{1-3}=0,010$
SO ₂ a/mMr, перф.ед.	0,807 (0,383;1,218)	1,011 (0,273;1,766)	1,179 (0,665;1,732)	$_{1-3}=0,020$
VraMr, перф.ед.	0,145 (0,083;0,218)	0,160 (0,088;0,230)	0,250 (0,160;0,280)	$_{1-3}=0,005$
Vra/mMr, перф.ед.	1,33 (0,87;2,01)	1,66 (0,92;3,15)	2,42 (1,44;3,24)	$_{1-3}=0,002$

Примечание: p — уровень статистической значимости различий.

Корреляции параметров ЛДФ миогенного диапазона с липидным спектром в группе без НУО

Таблица 3

Параметр ЛДФ	ЛПНП		ТГ		ОХС	
	г	р	г	р	г	р
SO ₂ aMf	0,429	0,041	0,414	0,049	нд	>0,05
SO ₂ a/3σMf	нд	>0,05	0,426	0,043	нд	>0,05
SO ₂ a/mMf	0,438	0,037	нд	>0,05	нд	>0,05
VraMf	0,466	0,025	нд	>0,05	0,448	0,032
Vra/3σMf	0,424	0,044	нд	>0,05	0,426	0,043
Vra/mMf	0,489	0,018	нд	>0,05	0,469	0,024
SO ₂ aMr	0,531	0,009	нд	>0,05	0,555	0,006
SO ₂ a/mMr	0,457	0,028	нд	>0,05	0,496	0,016
Vra/mMr	0,568	0,005	нд	>0,05	0,606	0,002
VraMr	0,441	0,035	нд	>0,05	0,497	0,016

Примечание: р – уровень статистической значимости различий, г – коэффициент корреляции, нд — недостоверно.

При этом возраст, как значимый показатель, включался в каждую модель, чтобы скорректировать его влияние в группах.

В результате в моделях с зависимой переменной 1—наличие/отсутствие СД получены положительные ассоциации наличия СД с РМа3sMf ($B=0,252$, $OR=1,287$, $p=0,028$) и отрицательные с SO₂a3sMf ($B=-0,130$, $OR=0,878$, $p=0,010$), SO₂aMf ($B=-1,608$, $OR=0,200$, $p=0,016$), SO₂amMf ($B=-0,943$, $OR=0,390$, $p=0,026$), VraMf ($B=-7,845$, $OR=0,0001$, $p=0,009$), VramMf ($B=-0,724$, $OR=0,485$, $p=0,011$), Vra3sMf ($B=-0,133$, $OR=0,875$, $p=0,010$) и реперфузионным VramMr ($B=-0,731$, $OR=0,482$, $p=0,054$). Также были выявлены обратные тенденции связи СД с Vra3sMf ($B=-0,259$, $OR=0,772$, $p=0,075$) и VraMr ($B=-7,302$, $OR=0,001$, $p=0,091$).

В моделях с зависимой переменной 2—наличие/отсутствие предиабета получены положительные тенденции наличия предиабета с РМа3sMf ($B=0,337$, $OR=1,401$, $p=0,060$). При этом в моделях с зависимой переменной 3—наличие/отсутствие СД по отношению к предиабету получены отрицательные ассоциации наличия СД с Vra3sMf ($B=-0,100$, $OR=0,905$, $p=0,026$). Также были выявлены прямые тенденции связи СД с РМаMf ($B=3,723$, $OR=41,392$, $p=0,086$).

Итак, при сравнении микроциркуляторных параметров миогенного диапазона недостоверными оказались различия по следующим параметрам: между группами 1 и 2 (Vra/mMf и VraMf), 2 и 3 (SO₂fMr), 1 и 3 (РМаMf, РМаMr, SO₂aMr, SO₂a/mMr).

Обсуждение результатов. Основной задачей системы микроциркуляции является поддержание оптимального тканевого гомеостаза, что осуществляется посредством активных ритмических сокращений стенки микрососудов – вазомоций. Природа вазомоций обусловлена, с одной стороны, нейрогенным контролем тканевого кровотока, с другой – собственно миогенной активностью [9], являющейся ведущим механизмом регуляции числа функционирующих кожных капилляров [4]. Исследование изолированного миогенного компонента на практике весьма затруднено.

ЛДФ позволяет нивелировать эту проблему в неинвазивном режиме.

При анализе параметров миогенного диапазона ЛДФ-граммы базального и реперфузионного кровотока в группах женщин с разным состоянием углеводного обмена были выявлены значимые различия (таб.2). Как известно, различные функциональные и патологические состояния приводят к изменению миогенной активности артериол и прекапилляров [1]. Ранее было показано, что первые признаки снижения функциональных характеристик гладкомышечного аппарата сосудов у здоровых добровольцев отмечаются уже в средневозрастной группе ($48,1 \pm 1,0$ лет) [10] и по мере старения усугубляются, в том числе и при проведении окклюзионной пробы [26]. В старшей возрастной группе ($61,5 \pm 1,8$ лет) отмечается снижение дилататорных возможностей МЦР, обусловленное уменьшением количества микрососудов [10].

В целом, полученные нами данные указывают на снижение модуляции кровотока со стороны миогенного механизма регуляции у женщин с СД2 [21], и это расценивается как повышение миогенного тонуса во время регистрации базального кровотока [17] и при реактивной гиперемии. В группе женщин без НУО все показатели, за исключением трех, РМаMf, РМаMr, SO₂a/mMr, достоверно превышали таковые в группе с СД2. В группе предиабета (2) ряд значений базальных параметров ЛДФ (таб.2) также превышал значения в группе с СД2 (1). По данным же Walther G. (2015) в подобной выборке обследованных (возраст, ИМТ, HbA1c, липидный профиль) наблюдалось снижение амплитуды миогенных вазомоций по мере усугубления углеводных нарушений лишь в ходе проведения проб на реактивность микрососудистого русла, не различаясь в базальных показателях перфузии [27].

В группе 1 выявленные отрицательные ассоциации С-пептида с параметрами ЛДФ (базальный РМаMf и реперфузионный РМаMr) указывают на снижение перфузии за счет миогенного тонуса с увеличением уровней С-пептида. Подобные ассо-

циации у женщин с СД2 выявлены и в отношении нейрогенного компонента [2]. В ряде исследований сообщается о стимулирующем действии инсулина и С-пептида [15] на микрососудистую перфузию в коже и нарушение этого процесса при АГ, ожирении и инсулинорезистентности [6, 13, 19]. При этом отмечено, что кожная сосудорасширяющая активность инсулина связана именно с действием этого гормона на сосудистую гладкую мускулатуру [13, 23] и нарушается вследствие инсулинорезистентности [20]. Считаем, что полученные нами отрицательные ассоциации показателя С-пептида и амплитуды миогенных вазомоций, вероятно, обусловлены инсулинорезистентностью ГМС.

Также в группах 1 и 2 нами выявлены обратные отношения параметров ЛДФ с антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ). Выявленные ассоциации свидетельствуют, что у женщин с ранними нарушениями углеводного обмена с увеличением абдоминального жировоголожения нарастает как базальный вазоспазм (снижение параметров $PMaMf$, $PMa/3\sigma Mf$, $VraMf$, Vra/mMf), так и нарушается реактивность сосудов МЦР (снижение параметров $PMaMr$) вследствие повышения миогенного тонуса. Montero D.с соавт. (2013) в мета-анализе показали, что у лиц с СД2 функция гладкой мускулатуры сосудов МЦР обратно коррелировала с ИМТ [21], что объяснили наличием ИР [12, 19]. При этом в нашей работе у пациенток с СД2 и ожирением при реперфузии миогенный механизм вазодилатации сосудов МЦР на снижение сатурации (уменьшение параметра $SO2fMr$) не нарушен.

Далее мы обнаружили большое количество ассоциаций базальных и реперфузионных параметров ЛДФ ($SO2$ и Vr) миогенного диапазона с показателями липидного спектра. У всех женщин с увеличением концентрации атерогенных липидов в крови (повышение ОХС, ЛПНП, ТГ) нарастала амплитуда миогенных вазомоций как во время регистрации базального кровотока, так и при реперфузии, свидетельствуя о вазодилатации. Предположительно, подобные реакции запускают компенсаторный механизм улучшения микроциркуляции путем снижения сосудистого тонуса независимо от состояния углеводного обмена. Данный феномен отличается от нейрогенного спектра, где в группах женщин с предиабетом и СД2 такие корреляции отсутствуют, что мы интерпретировали либо меньшими уровнями

липидов у женщин в группах 1 и 2, либо с отсутствием у них данного компенсаторного механизма [2]. Таким образом, предполагаем, что под влиянием показателей липидограммы нейрогенный компонент регуляции сосудистого тонуса повреждается раньше миогенного.

Также у женщин с СД2 нами выявлено, что с увеличением АДс, АДд и длительности АГ амплитуда миогенных колебаний снижалась еще больше, способствуя вазоспазму и усугубляя местную гипоксию. По данным же Маколкина В.И. (2004), при увеличении стажа и степени АГ нарастает вазодилатация, свидетельствуя о венозном стазе на уровне МЦР [4]. С другой стороны, на более ранних этапах развития АГ наблюдается симпатикотония и присущий ей спастический тип нарушения микроциркуляции [4], характеристиками которого можно объяснить полученные нами данные. Также нельзя исключить влияние лекарств на улучшение состояния МЦР.

Кроме того, ранее мы показали, что параметры нейрогенных вазомоций у женщин с СД2 также отрицательно коррелировали с показателями АД [2], но лишь во время базальной записи осцилляций кровотока. При этом в рамках миогенного диапазона, так же как и эндотелиального [7], мы обнаружили значимые ассоциации и при реперфузии. Подобная ситуация может свидетельствовать о том, что миогенный компонент, формирующий сосудистый тонус, вносит больший вклад в нарушения кровотока при АГ и определяет нарушение кровотока МЦР при СД2.

В группе женщин без НУО показатель VEGF был связан с базальными параметрами $VraMf$ и Vra/mMf , отражая вазодилатирующий эффект VEGF на тонус сосудов МЦР через миогенный компонент [3]. Однако на этапе формирования НУО, предиабета, и далее СД2 этот эффект VEGF теряется.

В целом, полученные нами данные указывают на снижение модуляции кровотока со стороны миогенного механизма регуляции у женщин с СД2 во время регистрации базального кровотока и при реактивной гиперемии в сравнении с женщинами с предиабетом и без НУО.

Выявленные ассоциации и различия параметров ЛДФ миогенного диапазона при базальном и реперфузионном микрокровотоке отражают усиление вазоспазма и микроциркуляторных расстройств по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена у женщин в постменопаузе.

Литература

1. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, №1. С. 63 - 69.
2. Исакова И.С., Рюаткина Л.А., Николаев К.Ю., Рюаткин Д.С. Нейрогенные вазомоции у постменопаузальных женщин в зависимости от состояния углеводного обмена // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – 2015. – № 4.
3. Коненков В.И., Климонтов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // Сахарный диабет. 2012. №4. С. 17-27.

4. Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В.И. Маколкина. М.: Визарт, 2004. 135с.
5. Николаев К.Ю., Пархоменко Е.И., Лифшиц Г.И. и др. Воспроизводимость показателей эндотелий-зависимой сосудистой реактивности микроциркуляторного русла // Омский научный вестник (приложение). 2005. №1. С. 198-200.
6. Николаева А.А., Николаев К.Ю., Отева Э.А. и др. Новые медицинские технологии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подготовка врачебных кадров. -Новосибирск: РИО ГПНТБ, 2007. -184с.
7. Рюаткина Л.А., Исакова И.С., Николаев К.Ю., Рюаткин Д.С. Ассоциации функциональных и биохимических

параметров дисфункции эндотелия у женщин в постменопаузе с различным состоянием углеводного обмена // *Diabetes mellitus*. 2015. Т. 18, № 4. С. 105-112.

8. Руюткина Л.А., Куликов В.Ю., Исхакова И.С., Руюткин Д.С. Формирование сахарного диабета 2 типа у женщин в постменопаузе // *Проблемы женского здоровья*. 2014. Т. 9. №2. С. 27-35.

9. Трибрат Н.С., Чуян Е.Н. Миогенные реакции микроциркуляторного русла кожи при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Симферополь, Украина. Серия «Биология, химия»*. 2014. Т 27 (66), № 1. С. 197-206.

10. Федорович А.А., Каницева Е.М., Розога А.Н. Нормативные параметры микроциркуляторного кровотока в норме по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Материалы 11-ой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы»*. Москва. ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ. 2009. С. 253-267.

11. Шилов А.М. и др. Изменения реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом // *Русский медицинский журнал*. 2008. №4. С. 200.

12. Au M., Rattigan S. Barriers to the management of Diabetes Mellitus – is there a future role for Laser Doppler Flowmetry? // *Australasian Medical Journal*. 2012. V. 5, № 12. P. 627-632.

13. Clark M.G. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle // *The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. 2008. Oct. V. 295, №4. P. 732-50.

14. Doupis J., Rahangdale S., Gnardellis C. et al. Effects of diabetes and obesity on vascular reactivity, inflammatory cytokines, and growth factors // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. № 19. P. 729-735.

15. Forst T., Hach T., Kunt T. et al. Molecular Effects of C-Peptide in Microvascular Blood Flow Regulation // *The Review of Diabetic Studies*. 2009. V. 6, № 3. P. 159-167.

16. Hu G., Jousilahti P., Qiao Q. et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction // *Diabetologia*. 2005. V. 48, №5. P. 856-861.

17. Humeau A., Koïtka A., Abraham P. et al. Spectral components of laser Doppler flowmetry signals recorded in

healthy and type 1 diabetic subjects at rest and during a local and progressive cutaneous pressure application: scalogram analyses // *Physics in Medicine and Biology*. 2004. Sep. V. 49, №17. P. 3957 – 70.

18. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis // *Diabetes Metabolism*. 2012. V. 38, № 5. P. 420-427.

19. Meijer R.I., Serné E.H., Korkmaz H.I. et al. Insulin-induced changes in skeletal muscle microvascular perfusion are dependent upon perivascular adipose tissue in women // *Diabetologia*. 2015. Aug. V. 58, № 8. P. 1907-15.

20. Montero D., Walther G., Perez-Martin A. et al. Decreased microvascular myogenic response to insulin in severely obese adolescents // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2014. V. 57, № 1. P. 23-32.

21. Montero D., Walther G., Pérez-Martin A. et al. Vascular smooth muscle function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia*. 2013. № 56. P. 2122-2133.

22. Nilsson P.M., Theobald H., Journath G. et al. Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis // *Journal of Primary Health Care*. 2004. V. 22, № 1. P. 27-31.

23. Rossi M., Carpi A., Galetta F. et al. The investigation of skin blood flow motion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2006. Sep. V. 60, № 8. P. 437-42.

24. Tang Y.H., Pang S.M., Chan M.F. et al. Health literacy, complication awareness, and diabetic control in patients with type 2 diabetes mellitus // *Journal of Advanced Nursing*. 2008. V. 62, № 1. P. 74-83.

25. Tankanag A.V., Grinevich A.A., Kirilina T.V. et al. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human // *Microvascular Research*. 2014. Sep. № 95. P. 53-9.

26. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K. et al. Age features of the dynamics of the oscillation amplitudes of the peripheral skin blood flow during the postocclusive reactive hyperemia // *Fiziologia Cheloveka*. 2010. Mar-Apr. V. 36, № 2. P. 114-20. [Article in Russ]

27. Walther G., Obert P., Dutheil F. et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2015. Apr. V. 35, №4. P. 1022-9.

UDK [618.379-008.64:618.173]:616.153.455-008.61/64

Iskhakova I. S., Ruyatkina L. A., Nikolaev K. Y., Ruyatkin D. S.

Myogenic vasomotions in postmenopausal women with normoglycemia, prediabetes and diabetes mellitus type 2

Novosibirsk State Medical University
630091, Novosibirsk, Krasny Prospect 52
e-mail: tyutyunjon@mail.ru

Abstract

The aim of the study. Estimate microcirculatory parameters of myogenic range in postmenopausal women with normoglycemia, prediabetes and diabetes mellitus type 2.

Material and methods. Among the surveyed 94 women (58,0 (53,0; 63,0) years old), in the natural menopause (duration 7,0 (2,0; 13,0) years), depending on the status of carbohydrate metabolism (WHO, 2011) by measuring the levels of glycated hemoglobin, we identified three groups: group 1 (n = 52) – with diabetes mellitus 2 type, 2 (n = 16) – with prediabetes, 3 (n = 26) – with normoglycaemia. We evaluated anthropometric and biochemical parameters; microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry. Statistical analysis was performed using the SPSS software (version 17.0). The level of statistical significance of differences was at $p \leq 0.05$.

Results. Women with impaired glucose metabolism (group 1 and 2) with increased abdominal fat deposition have the elevated basal vasospasm and impaired microvascular reactivity due to increased myogenic tone. We found that group 1 has negative association of LDF parameters of myogenic range with blood pressure and duration of hypertension. We identified that increasing concentrations of atherogenic lipids contribute to basal and postocclusive vasodilation independently of the state of glucose metabolism.

Conclusion. Identified associations and differences in the LDF parameters of myogenic range at the basal and reperfusion microcirculation reflect the increase of vasospasm and microcirculatory disturbances during progression of carbohydrate metabolism disorders in postmenopausal women.

Keywords: vascular smooth muscle, myogenic vasomotions, LDF, prediabetes, diabetes mellitus.

References

1. Barkhatov I.V. *Primeneniye lazernoy dopplerovskoy floumetrii dlya otsenki narusheniy sistemy mikrotsirkulyatsii krovi cheloveka* // Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2014. T. 95, №1. S. 63 – 69. [In Russian].
2. Iskhakova I.S., Ruyatkina L.A., Nikolayev K.Y., Ruyatkin D.S. *Neyrogennyye vazomotsii u postmenopauzal'nykh zhenshchin v zavisimosti ot sostoyaniya uglevodnogo obmena* // Meditsina i obrazovaniye v Sibiri: setevoye nauchnoye izdaniye. – 2015. – № 4. [In Russian].
3. Kononov V.I., Klimontov V.V. *Angiogenez i vakulogenez pri sakharnom diabete: novyye kontseptsii patogeneza i lecheniya sosudistyykh oslozhneniy* // Sakharный diabet. 2012. №4. C. 17-27. [In Russian].
4. *Mikrotsirkulyatsiya v kardiologii / pod red. V.I. Makolkina. M.: Vizart, 2004. 135s.* [In Russian].
5. Nikolayev K.Y., Parkhomenko E.I., Lifshits G.I. i dr. *Vosproizvodimost' pokazateley endotel'noy zavisimoy sosudistoy reaktivnosti mikrotsirkulyatornogo rusla* // Omskiy nauchnyy vestnik (prilozheniye). 2005. №1. S. 198-200. [In Russian].
6. Nikolayeva A.A., Nikolayev K.YU., Oteva E.A. i dr. *Novyye meditsinskiye tekhnologii v profilaktike serdechno-sosudistyykh zabolevaniy, podgotovka vrachebnykh kadrov. -Novosibirsk: RIO GPNTB, 2007. -184s.* [In Russian].
7. Ruyatkina L.A., Iskhakova I.S., Nikolayev K.YU., Ruyatkin D.S. *Assotsiatsii funktsional'nykh i biokhimicheskikh parametrov disfunktsii endotel'noy u zhenshchin v postmenopauze s razlichnym sostoyaniyem uglevodnogo obmena* // Diabetes mellitus. 2015. T. 18, № 4. S. 105-112. [In Russian].
8. Ruyatkina L.A., Kulikov V.YU., Iskhakova I.S., Ruyatkin D.S. *Formirovaniye sakharnogo diabeta 2 tipa u zhenshchin v postmenopauze* // Problemy zhenskogo zdorov'ya. 2014. T. 9, №2. S. 27-35. [In Russian].
9. Tribat N.S., CHuyan E.N. *Miogennyye reaktsii mikrotsirkulyatornogo rusla kozhi pri deystvii nizkointensivnogo elektromagnitnogo izlucheniya krayne vysokoy chastoty* // Uchenyye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Simferopol', Ukraina. Seriya «Biologiya, khimiya». 2014. T 27 (66), № 1. S. 197-206. [In Russian].
10. Fedorovich A.A., Kanishcheva E.M., Rogoz A.N. *Normativnyye parametry mikrotsirkulyatornogo krovotoka v norme po dannym lazernoy dopplerovskoy floumetrii* // Materialy 11-oy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Diagnostika i lecheniye narusheniy regulatsii serdechno-sosudistoy sistemy». Moskva. FGU Rossiyskiy kardiologicheskii nauchno-proizvodstvennyy kompleks MZ RF. 2009. S. 253–267. [In Russian].
11. Shilov A.M. i dr. *Izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh s metabolicheskim sindromom* // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2008. №4. S. 200. [In Russian].
12. Au M., Rattigan S. *Barriers to the management of Diabetes Mellitus – is there a future role for Laser Doppler Flowmetry?* // Australasian Medical Journal. 2012. V. 5, № 12. P. 627-632.
13. Clark M.G. *Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle* // The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism. 2008. Oct. V. 295, №4. P. 732-50.
14. Doupis J., Rahangdale S., Gnardellis C. et al. *Effects of diabetes and obesity on vascular reactivity, inflammatory cytokines, and growth factors* // Obesity (Silver Spring). 2011. № 19. P. 729–735.
15. Forst T., Hach T., Kunt T. et al. *Molecular Effects of C-Peptide in Microvascular Blood Flow Regulation* // The Review of Diabetic Studies. 2009. V. 6, № 3. P. 159–167.
16. Hu G., Jousilahti P., Qiao Q. et al. *Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction* // Diabetologia. 2005. V. 48, №5. P. 856–861.
17. Humeau A., Koitka A., Abraham P. et al. *Spectral components of laser Doppler flowmetry signals recorded in healthy and type 1 diabetic subjects at rest and during a local and progressive cutaneous pressure application: scalogram analyses* // Physics in Medicine and Biology. 2004. Sep. V. 49, №17. P. 3957–70.
18. Lee C, Joseph L, Colosimo A, Dasgupta K. *Mortality in diabetes compared with previous cardiovascular disease: a gender-specific meta-analysis* // Diabetes Metabolism. 2012. V. 38, № 5. P. 420–427.
19. Meijer R.L., Serné E.H., Korkmaz H.I. et al. *Insulin-induced changes in skeletal muscle microvascular perfusion are dependent upon perivascular adipose tissue in women* // Diabetologia. 2015. Aug. V. 58, № 8. P. 1907-15.
20. Montero D., Walther G., Perez-Martin A. et al. *Decreased microvascular myogenic response to insulin in severely obese adolescents* // Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2014. V. 57, № 1. P. 23-32.
21. Montero D., Walther G., Pérez-Martin A. et al. *Vascular smooth muscle function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis* // Diabetologia. 2013. № 56. P. 2122–2133.
22. Nilsson P.M., Theobald H., Journath G. et al. *Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis* // Journal of Primary Health Care. 2004. V. 22, № 1. P. 27–31.
23. Rossi M., Carpi A., Galetta F. et al. *The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases?* // Biomedicine and Pharmacotherapy. 2006. Sep. V. 60, № 8. P. 437-42.

24. Tang Y.H., Pang S.M., Chan M.F. et al. Health literacy, complication awareness, and diabetic control in patients with type 2 diabetes mellitus // *Journal of Advanced Nursing*. 2008. V. 62, № 1. P. 74–83.
25. Tankanag A.V., Grinevich A.A., Kirilina T.V. et al. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human // *Microvascular Research*. 2014. Sep. № 95. P. 53-9.
26. Tikhonova I.V., Tankanag A.V., Chemeris N.K. et al. Age features of the dynamics of the oscillation amplitudes of the peripheral skin blood flow during the postocclusive reactive hyperemia // *Fiziologia Cheloveka*. 2010. Mar-Apr. V. 36, № 2. P. 114-20. [Article in Russ]
27. Walther G., Obert P., Dutheil F. et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2015. Apr. V. 35, №4. P. 1022-9.