

УДК 612.143; 612.145; 616.12-008.331.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10

А. И. КОРОЛЕВ¹, А. А. ФЕДОРОВИЧ^{1,2}, А. Ю. ГОРШКОВ¹,
О. М. ДРАПКИНА¹

Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
101990, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10/3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный научный центр РФ "Институт медико-биологических проблем"» Российской академии наук, Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.03.20; принята к печати 29.04.20

Резюме

Обзор посвящен вопросам нарушения микроциркуляции в коже при эссенциальной артериальной гипертензии по данным двух методов – капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. Дополняя друг друга, методы дают информацию о структурном и функциональном состоянии артериоларных, капиллярных и венулярных сосудов в микрососудистом модуле. При артериальной гипертензии наиболее характерными нарушениями в микроциркуляторном модуле кожи являются вазомоторная дисфункция микрососудистого эндотелия, уменьшение дилататорного резерва и капиллярная rareфикация. Основной объем данной информации получен в неакральных участках кожи, где характер тканевой перфузии носит в основном нутритивную направленность. Не исследованным остается характер кровотока в акральных участках кожи, где доминирует симпатическая адренергическая система регуляции, а тканевая перфузия характеризуется терморегуляторной шунтовой направленностью. В представленном обзоре систематизированы данные о структурно-функциональном состоянии микроциркуляторного кровотока у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией и определены направления дальнейшего изучения данного вопроса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистивные микрососуды, артериальное давление, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Королев А. И., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(2):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.

UDC 612.143; 612.145; 616.12-008.331.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10

A. I. KOROLEV¹, A. A. FEDOROVICH^{1,2}, A. Yu. GORSHKOV¹,
O. M. DRAPKINA¹

Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia
10/36, Petroverigskiy str., Moscow, Russia, 101990

² The Russian Federation State Research Center – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (IBMP), Moscow, Russia
76A, Khoroshevskoe highway, Moscow, Russia, 123007
e-mail: faa-micro@yandex.ru

Received 10.03.20; accepted 29.04.20

Summary

The review describes the skin microcirculation disorders with essential arterial hypertension by the capillaroscopy and laser Doppler flowmetry. The methods are complementary to each other and provide information about the structural and functional state of arteriolar, capillary and venular vessels in the microvasculature. The most common disorders in the skin microvasculature attending the arterial hypertension are vasomotor dysfunction of the microvascular endothelium, a decreasing of the dilator reserve, and capillary rarefaction. The bulk information was obtained in non-acral areas of the skin, where the tissue perfusion is has mainly nutritional pattern. The blood flow pattern in of the skin acral areas, where the sympathetic adrenergic system of regulation dominates, is still unexplored, and tissue perfusion is characterized by a thermoregulatory shunt orientation.

Keywords: arterial hypertension, resistive microvessels, blood pressure, cappilaroscopy, laser Doppler flowmetry

For citation: Korolev A. I., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Microcirculation of the skin with essential arterial hypertension. Regional hemodynamics and microcirculation. 2020;19(2):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10.

В настоящее время все больший интерес специалистов различных областей медицины привлекает микроциркуляторное русло (МЦР), которое первым вовлекается в различные патологические процессы и во многих случаях является основной «мишенью» для самых разных групп фармакологических препаратов. Особый интерес представляет артериальная гипертензия (АГ), являющаяся гемодинамическим заболеванием, повышение артериального давления (АД) при котором обусловлено увеличением сердечного выброса и/или увеличением периферического сосудистого сопротивления (ПСС) [1].

В формировании ПСС ключевую роль играют сосуды (МЦР), что обусловлено рядом факторов. Во-первых, в сосудах диаметром меньше 150 мкм число Рейнольдса становится меньше единицы, что приводит к преобладанию вязких сил крови над кинетическими [2]. Во-вторых, артериоларные микрососуды за счет высокой вазомоторной активности могут существенно изменять величину своего просвета вплоть до полной его окклюзии, что отражается не только на ПСС, но и на тканевом метаболизме.

Несмотря на большое число работ по АГ, подавляющее большинство из них рассматривает состояние МЦР в ассоциации с нарушениями углеводного обмена, гиперхолестеринемией, ожирением. Исследования при изолированной эссенциальной АГ не столь многочисленны. В рамках обзора приведены сведения о структурно-функциональном состоянии МЦР по данным видеокапилляроскопии (ВКС) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у лиц с эссенциальной АГ, а также рассматриваются перспективы дальнейшего изучения данного вопроса.

Объекты и методы исследования МЦР

Наиболее доступными объектами для неинвазивного исследования микроциркуляции у человека являются слизистая ротовой полости, конъюнктивы, глазное дно и кожа [3]. В 1913 г. для прижизненного изучения МЦР был предложен метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, однако только конец 1970-х гг. ознаменовался ростом числа работ в клинике внутренних болезней с использованием данного метода [4]. Исследования микроциркуляции показали уменьшение числа капилляров и венул в конъюнктиве у пациентов с АГ [5–7], а в сетчатке уменьшение числа капилляров сопровождается еще и снижением скорости капиллярного кровотока [8]. Несмотря на перспективность и доступность МЦР конъюнктивы для изучения в клинической практике, в России на сегодняшний день нет специализированного оборудования для этих целей, а в современной зарубежной литературе встречаются лишь единичные упоминания об этом методе [4].

Наиболее удобным объектом для исследования МЦР является кожа, в которой представлены практически все механизмы регуляции микроциркуляторных процессов (местные, нейрогенные симпатические и ноцицептивные, гуморальные и др.) и отражаются не только местные, но и большинство системных процессов, как в норме, так и при патологии [9, 10]. Большим преимуществом кожи является возможность проводить исследования в режиме длительного мониторинга и выполнять широкий спектр функциональных тестов [11].

Как показал ультраструктурный анализ поверхностного слоя кожи, в неакральных участках МЦР построено по модульному типу – имеет одну приносящую артериолу диаметром не более 30 мкм, дренирующую венулу диаметром не более 50 мкм и сеть обменных микрососудов [12]. Структурная организация капиллярного русла построена таким образом, что по отношению к поверхности кожи все капилляры располагаются перпендикулярно, и непосредственно у самой поверхности, на глубине 100–150 мкм, располагается переходный отдел капилляра – зона перехода артериальной системы в венозную. Единственная область кожи, в которой капилляры можно визуализировать на всем их протяжении, – это ногтевое ложе, где капилляры располагаются горизонтально относительно поверхности кожи. В 1823 г. Пуркинне впервые описал капилляры ногтевого ложа, а в 1911 г. обнаружено, что капилляры данной локализации можно рассмотреть под микроскопом, если нанести на ноготь иммерсионное масло [13]. В настоящее время ВКС ногтевого ложа позволяет получать информацию о структурном (длина, форма, размеры, распределение, количество) и функциональном состоянии (скорость кровотока, степень гидратации интерстициального пространства) капиллярного русла кожи.

В ходе исследований капиллярного русла кожи было установлено, что характер капиллярного кровотока носит колебательный характер, который регистрируется как при ВКС [14], так и при ЛДФ [15]. Капилляры, как и посткапиллярные венулы, не имеют гладкомышечных клеток и структурно представляют собой монослой эндотелиальных клеток, что является структурной основой для обменных процессов, поэтому оказывать влияние на параметры гемодинамики капилляры не способны. Характер капиллярного кровотока формируется на докапиллярном уровне артериолами, фундаментальной особенностью которых является высокая вазомоторная активность. Прекапиллярные артериолы, как и более крупные артериолы, находятся в постоянном движении, изменяя величину своего просвета и тонус, что проявляется в виде вазомоций (*vasa* – «сосуд», *motion* – «движение»).

Вазомоции резистивных артериол обусловлены спонтанной сократительной активностью гладкомышечных клеток, которая модулируется со стороны внутреннего просвета микрососуда эндотелиальными факторами, а со стороны наружного просвета нейрогенными факторами различной природы (симпатической адренергической, сенсорной пептидергической). По механизму положительных и отрицательных обратных связей основные тонусформирующие механизмы (миогенный, нейрогенный, эндотелиальный) модулируют притекающий объем крови до оптимальных для транкапиллярного обмена значений. В процессе регуляции гемодинамических параметров обменных процессов вазомоции артериол могут вносить существенный вклад и в формирование периферического сосудистого сопротивления.

Для оценки вазомоторной функции микрососудов кожи наиболее широкое распространение получил метод ЛДФ с амплитудно-частотным анализом колебаний тканевой перфузии. Метод основан на

оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения. При лазерном зондировании в диапазоне длин волн от 630 до 800 нм глубина проникновения излучения не превышает 1,0–1,2 мм, и регистрируемый доплеровский сдвиг частоты дают эритроциты, которые в различных сосудах движутся с различными скоростями (артериолы – 700–3900 мкм/с, капилляры – 100–600 мкм/с, вены – 300–1200 мкм/с). В результате флоуметрии можно получить данные об объемном кровотоке в 1 мм³ кожи, который носит колебательный характер, что обусловлено одновременным действием нескольких регуляторных механизмов на уровне артериол. Из работ I. Braverman [12] следует, что на данной глубине располагаются артериолы диаметром не более 30–50 мкм, которые и формируют параметры капиллярного кровотока. Важным преимуществом метода ЛДФ является возможность длительного мониторинга с оценкой функционального состояния МЦР как в покое, так и при функциональных тестах [16].

ВКС в исследовании МЦР при АГ

В целом анализ литературы демонстрирует значительное число работ, посвященных данной тематике, в ходе которых исследователи пытаются выявить закономерные изменения МЦР при эссенциальной АГ.

Так, при изучении уровня давления в капиллярах ногтевого ложа выявлено повышение давления у лиц с АГ [17–20], следствием чего может являться нарушение фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена с преобладанием процессов фильтрации и развитием скрытой задержки жидкости в тканях, что отмечают ряд исследователей [18, 21, 22].

Противоречивые результаты были получены относительно скорости капиллярного кровотока у лиц с АГ, которая в одних случаях была снижена, в других не отличалась от таковой в группе контроля [23].

Другие авторы в своих исследованиях оценивали плотность капиллярной сети (ПКС) и выявили, что при АГ отмечается уменьшение как числа функционирующих капилляров (функциональная rareфикация), так и общего числа капилляров (структурная rareфикация) [24–26]. Уменьшение числа капилляров отмечается не только при венозной окклюзии, которую проводят для оценки структурной rareфикации, но и при артериальной окклюзии в момент постокклюзионной реактивной гиперемии [26]. В другом исследовании между ПКС и уровнем АД выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь – чем меньше капилляров, тем выше уровень АД [24]. Уменьшение ПКС отмечается не только у пациентов с АГ, но и у лиц с пограничным повышением АД и нормальными значениями АД, но предрасположенностью к АГ по семейной линии [27, 28].

Снижение ПКС рассматривается как одна из возможных причин повышения АД, что послужило поводом для проведения ряда исследований о влиянии антигипертензивной терапии на капиллярное русло кожи.

В 2006 г. H. Debbabi et al. [29] провели исследование, в котором показали, что у пациентов с впервые выявленной АГ ПКС ниже как в покое (функциональная rareфикация), так и при венозной окклюзии (структурная rareфикация) относительно группы контроля и группы АГ на фоне терапии. Позднее авторы продемонстрировали преимущества одних антигипертензивных препаратов над другими для нормализации ПКС, функции эндотелия и уровня АД [30]. Схожие результаты продемонстрированы и в другом исследовании [31], при котором увеличение ПКС отмечалось только при комбинации двух антигипертензивных препаратов.

В другом исследовании G. L. Penna et al. [32] не отметили эффекта на состояние капиллярного русла кожи от лечения антигипертензивными препаратами, что может быть обусловлено коротким сроком медикаментозной терапии (3 месяца).

Первое проспективное исследование, оценивающее влияние антигипертензивной терапии на капиллярную rareфикацию у лиц с АГ и низким сердечно-сосудистым риском было проведено в 2013 г. [33]. Авторы продемонстрировали увеличение ПКС и улучшение эндотелиальной функции после 6-месячного курса лечения препаратами группы β-блокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Подводя итоги результатов ВКС, можно констатировать, что наиболее характерным изменением МЦР на уровне капиллярной сети, ассоциированным с АГ, является снижение ПКС. Важно, что на фоне лечения антигипертензивными препаратами не менее 6 месяцев отмечается повышение ПКС и улучшение эндотелиальной функции, однако данные положительные эффекты развиваются значительно позже нормализации уровня АД.

ЛДФ в исследовании МЦР при АГ

Метод ЛДФ является относительно новым, и данные по функциональному состоянию микроциркуляторного русла кожи при АГ немногочисленны. Большинство из доступных работ при АГ посвящены состоянию дилататорного резерва микрососудистого русла при различных тестах. Исследователи отмечают у больных с АГ снижение уровня постокклюзионной реактивной гиперемии при пробе с артериальной окклюзией [16, 34, 35], снижение дилататорного ответа МЦР при тепловой пробе, который обусловлен релизингом эндотелием оксида азота [16, 36, 37–39]. В 2011 г. рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов метод ЛДФ был включен в список рекомендованных для оценки функции сосудистого эндотелия [40]. Нарушение эндотелиальной функции микрососудов при АГ отмечается в ответ на ионофорез или микродиализ ацетилхолина [36, 41–45]. Снижение дилататорного ответа микрососудистого русла кожи при АГ отмечается также и при электростимуляционной пробе, расширение микрососудов при которой обусловлено дилататорным действием нейропептидов системы ноцицепции [16]. На фоне снижения дилататорного резерва при всех видах сосудорасширяющих стимулов констрикторная активность микрососудов не продемонстрировала повышенной активности [16].

На фоне антигипертензивной терапии отмечается восстановление вазодилатации в ответ на ацетилхолин [45], а отмена терапии, в свою очередь, приводит к снижению уровня постокклюзионной реактивной гиперемии [46, 47]. Другие исследователи отмечают снижение констрикторного ответа микрососудов в коже нижних конечностей при постуральной пробе на фоне приема антагонистов кальция [48].

Более интересными являются результаты ЛДФ с амплитудно-частотным анализом колебаний кровотока, которые позволяют оценить функциональное состояние каждого из основных тонусформирующих механизмов на уровне прекапиллярных артериол отдельно. Так, В. Gryglewska et al. [49] по результатам амплитудно-частотного фурье-анализа выявила наличие у больных с маскированной гипертензией достоверное увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных вазомоций, что можно расценивать как снижение тонуса со стороны данных регуляторных механизмов. Интересно, что на этом фоне концентрация норадреналина в крови была выше относительно нормотензивных испытуемых. Авторы работы предполагают, что увеличение амплитуды нейрогенных и миогенных вазомоций при маскированной гипертензией носит компенсаторный характер, который направлен на обеспечение метаболических потребностей тканей на фоне уменьшения числа функционирующих капилляров, а повышение АД обусловлено влиянием различных гормонов, провоспалительных цитокинов и других гуморальных веществ.

Схожие результаты вазомоторной активности резистивных прекапиллярных артериол кожи у пациентов с АГ получены М. Rossi et al. [50]. Исследователи отметили у пациентов с АГ более высокий уровень тканевой перфузии по сравнению с нормотензивными испытуемыми, что обусловлено увеличением амплитуды вазомоций эндотелиального, нейрогенного, респираторно-обусловленного и кардиального (пульсового) механизмов модуляции микрокровотока. Высокую вазомоторную активность 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. Увеличение амплитуды пульсовых колебаний авторы объясняют высоким уровнем АД, а увеличение амплитуды респираторно-независимых колебаний кровотока – компенсаторной реакцией, направленной на увеличение времени для экстракции тканями кислорода в условиях микрососудистой rareфикации.

В другом исследовании группа ученых не получили достоверных различий в амплитуде тонусформирующих механизмов модуляции микрокровотока у пациентов с АГ, но выявили увеличение амплитуды респираторно-связанных колебаний, величина которых отражает степень веноулярного кровенаполнения и по мере прогрессирования АГ нарастает [16]. Дальнейшие исследования показали, что при разделении пациентов по степени веноулярного кровенаполнения на две группы они между собой кардинально различаются по функциональному состоянию резистивных артериол.

Пациенты с нормальным уровнем кровенаполнения венул имели достоверное снижение амплитуды нейрогенных и эндотелиальных вазомоций, в отличие от нормотензивных испытуемых, что указывает на повышение тонуса со стороны данных регуляторных механизмов. У пациентов второй группы (с повышенным уровнем веноулярного кровенаполнения) отмечалось противоположное состояние резистивных артериол – увеличение амплитуды миогенных вазомоций (снижение тонуса) прекапиллярных артериол и увеличение амплитуды пульсовых колебаний. На основании полученных результатов авторы выделяют два уровня ПСС – прекапиллярный и посткапиллярный. При первом варианте тонус прекапиллярных артериол повышен, а при втором снижен, но на этом фоне уровень АД в данной группе достоверно выше как в дневные, так и в ночные часы, относительно пациентов с прекапиллярным уровнем ПСС. Достоверных взаимосвязей между амплитудой тонусформирующих механизмов и уровнем АД авторы не выявили, но отмечают положительную корреляционную взаимосвязь между амплитудой респираторно-обусловленных колебаний кровотока с уровнем АД в дневные и ночные часы в группе нормотензивных испытуемых и в ночные часы в группе с повышенным уровнем веноулярного кровенаполнения (посткапиллярный уровень ПСС). Также исследователи отмечают наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи со степенью ночного снижения АД в данных группах [51, 52].

В другом исследовании показано наличие взаимосвязи уровня веноулярного кровенаполнения с дилататорным резервом и уровнем АД у нормотензивных испытуемых. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь с уровнем дилататорного ответа на все виды сосудорасширяющих стимулов (тепловой стимул, постокклюзионная реактивная гиперемия, активация системы ноцицепции) и положительная с уровнем АД как в дневные, так и в ночные часы [53].

Все приведенные выше данные по ЛДФ у больных с АГ получены в коже предплечья, в неакральных зонах конечностей. Учитывая регионарные особенности ангиоархитектоники МЦР кожи, представляется весьма интересным оценить характер микроциркуляторного кровотока именно в акральных участках кожи. Структурной особенностью данных участков кожи является обилие поверхностно расположенных артериоло-веноулярных анастомозов (АВА) различного диаметра, которые очень плотно иннервированы, а величина их просвета регулируется исключительно симпатической адренергической нервной системой. В неакральных участках (тело, проксимальные участки конечностей) их число не столь значительно, как в акральных участках кожи, которые лишены волосяного покрова (ладонная и подошвенная поверхность конечностей), где плотность АВА может достигать 600 на 1 см² в области подушечки пальцев ногтевых фаланг, а в области ладоней и ступней – до 100 на 1 см² [54]. Основная функция АВА – терморегуляторная. Так, при температуре окружающего воздуха +31±1 °С, когда констрикторная функция симпатической адренергической системы минимальна, поток

через все АВА конечностей может достигать 500 мл/мин и более, что составляет порядка 10 % объема циркулирующей крови взрослого человека, а перепады среднего АД в пальцевых артериях при этом достигают 15 мм рт. ст. [55].

В доступной литературе нам удалось найти одну работу, где частично анализировались результаты ЛДФ в подушечке ногтевой фаланги пальцев кисти у больных с АГ [56]. Авторы изучали гендерные различия регуляторных механизмов, но сопоставления с группой контроля в работе не приводится. Исходя из опубликованных в работе результатов, можно предполагать наличие у больных с АГ повышение миогенного и нейрогенного компонентов тонуса с элементами вазомоторной дисфункции эндотелия микрососудов у больных обоих полов.

Заключение

В обзоре рассмотрены только два метода исследования микроциркуляции в коже у человека – ВКС и ЛДФ, которые по информативности дополняют друг друга, давая возможность получать данные о структурном и функциональном состоянии артериоларных, капиллярных и веноулярных сосудов микрососудистого модуля кожи. Одномоментное применение обоих методов встречается только в одной работе [57], в которой КС и ЛДФ выполняли на разных верхних конечностях.

Анализируя приведенные литературные данные, можно сделать заключение, что наиболее характерными признаками нарушений в микроциркуляторном модуле кожи при АГ являются вазомоторная дисфункция микрососудистого эндотелия, уменьшение дилататорного резерва МЦР и капиллярная rareфикация. Необходимо особенно подчеркнуть, что основной объем приведенной информации получен в неакральных участках кожи, где характер тканевой перфузии имеет в основном нутритивную направленность.

Не исследованным остается характер кровотока в акральных участках кожи, где доминирует симпатическая адренергическая нервная регуляция, а тканевая перфузия характеризуется терморегуляторной, шунтовой направленностью.

Единичные работы по амплитудно-частотному анализу колебаний тканевой перфузии при АГ сегодня не позволяют получить полного представления о функциональном состоянии тонусформирующих механизмов резистивных микрососудов кожи. Практически не исследованным остается и констрикторная активность резистивных микрососудов.

Таким образом, дальнейшее изучение механизмов структурно-функциональных изменений микроциркуляции при АГ представляется крайне перспективным направлением. Фундаментальное изучение процесса развития и прогрессирования АГ, основанное на анализе микроциркуляторных изменений, может способствовать разработке персонализированных программ профилактики, лечения и мониторинга состояния пациентов с АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Frohlich ED, Ventura HO. Pathophysiology: disease mechanisms (In the hand book). Hypertension Clinical Publishing Oxford. 2009;1–14.
2. Caro CG, Predley TJ, Schroter RC, Seed WA. Flow in pipes and around objects (In the hand book). The Mechanics of the Circulation. Cambridge University Press. 2012;45–79.
3. Jung F, Pindur G, Ohlmann P, Spitzer G, Sternitzky R, Franke RP, Leithäuser B, Wolf S, Park J-W. Microcirculation in hypertensive patients. Biorheology. 2013;50:241–255. Doi: 10.3233/BIR-130645.
4. Ковалева М. А., Жмеренецкий К. В. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных // Журн. мед.-биол. исслед. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 79–88. [Kovaleva MA, Zhmerenetsky KV. A review of direct methods for studying microcirculation and evaluating the data obtained. J Med Biol Res. 2020;8(1):79–88. (In Russ.)]. Doi: 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79.
5. Harper RN, Moore MA, Marr MC, Watts LE, Hutchings PM. Arteriolar rarefaction in the conjunctiva of human essential hypertensives. Microvasc Res. 1978;16(3):369–372. Doi: 10.1016/0026-2862(78)90070-5.
6. Sullivan JM, Prewitt RL, Josephs JA. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. Hypertension. 1983;5(6):844–851. Doi: 10.1161/01.hyp.5.6.844.
7. Bosch AJ, Harazny JM, Kistner I, Friedrich S, Wojtkiewicz J, Schmieder RE. Retinal capillary rarefaction in patients with untreated mild-moderate hypertension. BMC Cardiovasc Disor. 2017;17:300. Doi: 10.1186/s12872-017-0732-x.
8. Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel HT, Reim M. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. Hypertension. 1994;23(4):464–467. Doi: 10.1161/01.hyp.23.4.464.
9. Martini R, Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;70(2):213–229. Doi: 10.3233/CH-189903.
10. Low DA, Jones H, Cable NT, Alexander LM, Kenney WL. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. Eur J Appl Physiol. 2020;120:1–16. Doi: 10.1007/s00421-019-04246-y.
11. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. Reg. Circ. Microcirc. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
12. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. Microcirculation. 1997;4(3):329–340. Doi: 10.3109/10739689709146797.
13. Фабрикантов О. Л., Проничкина М. М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // Сиб. науч. журн. – 2018. – Т. 38, № 2. – С. 62–67. [Fabrikantov OL, Pronichkina MM. Capillaroscopic parameters of microcirculation of the nail bed (review). Siberian Scientific Journal. 2018;38(2):62–67. (In Russ.)]. Doi: 10.15372/SSMJ20180210.
14. Hahn M, Klysz T, Jünger M. Synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity in capillaries of human skin. J. Invest. Dermatol. 1996;106(6):1256–1259. Doi: 10.1111/1523-1747.ep12348955.
15. Meyer MF, Rose CJ, Hülsmann J-O, Schatz H, Pfohl M. Impaired 0.1-Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neu-

ropathy in diabetes. *Microvasc Res.* 2003;65(2):88–95. Doi: 10.1016/s0026-2862902000015-8.

16. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Реферат. кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Reg. Circ. Microcirc.* 2010;9(1):49–60. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.

17. Eichna LW, Brodley 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;21(6):711–729. Doi: 10.1172/JCI 101347.

18. Tooke JE, Williams SA. Capillary blood pressure. *Adv Exp Med Biol.* 1987;220:209–214. Doi: 10.1007/978-1-4613-1927-6_37.

19. Williams SA, Boolell M, MacGregor GA., Smaje LH., Wasserman SM., Tooke JE. Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond).* 1990;79(1):5–8. Doi: 10.1042/cs0790005.

20. James MA, Tullett J, Hemsley AG, Shore AC. Effects of aging and hypertension on the microcirculation. *Hypertension.* 2006;47(5):968–974. Doi: 10.1161/10.1161/01.HYP.0000209939.05482.61.

21. Гурфинкель Ю. И., Макеева О. В., Острожинский В. А. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии // Функциональная диагностика. – 2010. – Т. 2. – С. 18–25. [Gurfinkel' JuI, Makeeva OV, Ostrozhinskij VA. Features of microcirculation, endothelial function and pulse wave velocity in patients with initial stages of arterial hypertension. *Functional diagnostics.* 2010;2:18–25. (In Russ.)].

22. Kanischeva E, Fedorovich A, Loukianov M, Boytsov S. Capillary nail bed parameters in hypertensives and normotensives in age group of 60–80 years. *J Hypertens.* 2010;28 (Suppl. A):E182.

23. Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(6):501–503. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00278.x.

24. Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(2):265–268.

25. Antonios TFF, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(4):998–1001. Doi: 10.1161/01.hyp.33.4.998.

26. Serne EH, Gans ROB, terMaaten JC, Tangelder GJ, Donker AJM, Stehouwer CDA. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension.* 2001;38(2):238–242. Doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.

27. Antonios TFF, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension.* 1999;34(4 Pt 1):655–658. Doi: 10.1161/01.hyp.34.4.655.

28. Antonios TFF, Rattray FM, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart.* 2003;89(2):175–178. Doi: 10.1136/heart.89.2.175.

29. Debbabi H, Uzan L, Mourad JJ, Safar M, Levy BI, Tibirica E. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2006;19(5):477–483. Doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.10.021.

30. Debbabi H, Bonnin P, Levy BI. Effects of blood pressure control with perindopril/indapamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010;23(10):1136–1143. Doi: 10.1038/ajh.2010.115.

31. De Ciuceis C, Salvetti M, Rossini C, Muiesan ML, Paini A, Duse S, La Boria E, Semeraro F, Cancarini A, Rosei CA, Sarkar A, Ruggeri G, Caimi L, Ricotta D, Rizzoni D, Rosei EA. Effect of antihypertensive treatment on microvascular structure, central blood pressure and oxidative stress in patients with mild essential hypertension. *Journal Hypertension.* 2014;32(3):565–574. Doi: 10.1097/HJH.0000000000000067.

32. Penna GL, Garbero RF, Neves MF, Oigman W, Bottino DA, Bouskela E. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction. *Clinics (Sao Paulo).* 2008;63(5):613–618. Doi: 10.1590/s1807-59322008000500008.

33. Kaiser SE, Sanjuali AF, Estato V, Gomes MB., Tibirica E. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals. *Microcirculation.* 2013;20(8):703–716. Doi: 10.1111/micc.12067.

34. Farkas K, Kolossvary E, Jarai Z, Nemcsik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis.* 2004;173(1):97–102. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.015.

35. Васильев А. П., Стрельцов Н. Н., Секисова М. А. и др. Функциональные особенности микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и их прогностические значения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 14–19. [Vasilyev AP, Streltsova NN, Sekisova MA, Malishevskiy MV, Samoylova IV. Functional characteristics of microcirculation and their prognostic value in patients with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011;10(5):14–19. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2011-5-14-19.

36. Lindstedt IH, Edvinsson ML, Edvinsson L. Reduced responsiveness of cutaneous microcirculation in essential hypertension – a pilot study. *Blood Press.* 2006;15(5):275–280. Doi: 10.1080/08037050600996586.

37. Gryglewska B, Necki M, Zelawski M, Cwynar M, Baron T, Mrozek M, Grodzicki T. Local heat stress and skin flowmotion in subjects with familial predisposition or newly diagnosed hypertension. *Blood Press.* 2010;19(6):366–372. Doi: 10.3109/08037051.2010.488053.

38. Gryglewska B, Necki M, Zelawski M, Cwynar M, Baron T, Mrozek M, Grodzicki T. Fractal dimension of skin microcirculation in subjects with familial predisposition or newly diagnosed hypertension. *Cardiol J.* 2011;18(1):26–32.

39. Smith CJ, Santhanam L, Bruning RS, Stanhewicz A, Bercowitz DE, Holowatz LA. Upregulation of iNOS contributes to attenuated cutaneous vasodilation in essential hypertensive humans. *Hypertension.* 2011;58(3):935–942. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178129.

40. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A et al. 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;18(6):775–789. Doi: 10.1177/1741826711398179.

41. Rossi M, Taddei S, Fabbri A, Tintiri G, Credidio L, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A, Guisti C. Cutaneous vasodilation to acetylcholin in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29(3):406–411. Doi: 10.1097/00005344-199703000-00015.

42. Holowatz LA, Kenney WL. Up-regulation of arginase activity contributes to attenuated reflex cutaneous vasodilatation in hypertensive humans. *J Physiology*. 2007;581(Pt 2):863–872. Doi: 10.1113/jphysiol.2007.128595.
43. Bruning RS, Kenney WL, Alexander LM. Altered skin flow motion in hypertensive humans. *Microvasc Res*. 2015; 97:81–87. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.01.001.
44. Ticcinelli V, Stankovski T, Latsenko D, Bernjak A, Bradbury AE, Gallagher AR, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Coherence and coupling functions reveal microvascular impairment in treated hypertension. *Front Physiol*. 2017;8:749. Doi: 10.3389/fphys.2017.00749.
45. Craighed DH, Smith CJ, Alexander LM. Blood pressure normalization via pharmacotherapy improves cutaneous microvascular function through NO-dependent and NO-independent mechanisms. *Microcirculation*. 2017;24(7). Doi: 10.1111/micc.12382.
46. Sieg-Dobrescu D, Burnier M, Hayoz D, Brunner H-R, Waerber B. The return of increased blood pressure after discontinuation of antihypertensive treatment is associated with an impaired post-ischemic skin blood flow response. *J Hypertens* 2001;19(8):1387–1382. Doi: 10.1097/00004872-200108000-00006.
47. Vuilleumit P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens*. 2002;20(9):1753–1757. Doi: 10.1097/00004872-200209000-00018.
48. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Melillo E, Mariani M. Amlodipin, Enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):621–625. Doi: 10.1161/01.hyp.35.2.621.
49. Gryglewska B, Necki M, Cwynar M, Baron T, Grodzicki T. Neurogenic and myogenic resting skin blood flow motion in subjects with masked hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2010;61(5):551–558.
50. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011;29(8):1569–1576. Doi: 10.1097/HJH.0b013e328348b653.
51. Fedorovich AA, Rogoza AN, Chikhladze NM. Characteristics of functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential arterial hypertension. *Microvasc Res*. 2014;93:105–113. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.04.005.
52. Функциональное состояние артериоларных микро-сосудов кожи у пациентов с гипертонической болезнью / А. А. Федорович, Ш. Б. Гориева, А. Н. Рогоза, Н. М. Чихладзе // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 45–60. [Fedorovich AA, Gorieva SB, Rogoza AN, Chikhladze NM. Functional state of arteriolar and venular skin microvessels in patients with essential hypertension. *Reg. Circ. Microcirc*. 2014;13(3):45–60. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-45-60.
53. Федорович А. А., Рогоза А. Н., Бойцов С. А. Взаимосвязь функции артериоларного и венуларного отделов сосудистого русла с дилататорным резервом и параметрами центральной гемодинамики // Функцион. диагностика. – 2009. – Т. 1. – С. 14–22. [Fedorovich AA, Rogoza AN, Boytsov SA. Relationship of the functional state of arteriolar and venular parts of the vascular bed of the skin to the level of blood pressure. *Funct. diagnostics*. 2009;1:14–22. (In Russ.)].
54. Popoff NW. The digital vascular system – With reference to the state Glomus in inflammation Arteriosclerotic gangrene, diabetic gangrene trombo-angiitis obliterans and supernumerary digits in man. *Arch. Pathol*. 1934;18:295–330.
55. Lossius K, Eriksen M, Walloe L. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. *J. Physiol*. 1993;460:641–655. Doi: 10.1113/jphysiol.1993.sp019491.
56. Гендерные особенности микроциркуляции у здоровых лиц и пациентов с начальной стадией артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, Л. В. Васильева, В. В. Матвеев, Н. А. Колесниченко // Рационал. фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 6. – С. 746–751. [Podzolkov VI, Vasil'eva LV, Matveev VV, Kolesnichenko NA. Sex characteristics of the microcirculation in healthy subjects and in patients with the first degree arterial hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6):746–451. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-746-451.
57. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res*. 2002;53(1):271–276. Doi: 10.1016/s0008-6363(01)00450-3.

Информация об авторах

Королев Андрей Игоревич – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: kakandrey@list.ru, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник Лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: drapkina@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Authors information

Korolev Andrey I. – postgraduate student, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: kakandrey@list.ru, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Fedorovich Andrey A. – PhD, senior research officer of the development of fundamental and applied aspects of obesity, «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine», senior research officer of the laboratory of physiology of the cardiorespiratory system and baromedicine Research Center Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (IBMP), Moscow, Russia, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Gorshkov Alexander Yu. – PhD, researcher officer of the development of fundamental and applied aspects of obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Drapkina Oksana M. – Grand Dr. of Medical Sciences, professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: drapkina@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.