

УДК 612.13+612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86

М. А. СКЕДИНА, А. А. КОВАЛЕВА, А. М. НОСОВСКИЙ

Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Москва, Россия

123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А

E-mail: skedina@imbp.ru

Статья поступила в редакцию 11.08.20; принята к печати 16.10.20

Резюме

Цель работы – математический анализ связи показателей центральной гемодинамики (ЦГ) с показателями кровотока в микроциркуляторном русле (МЦР) кожи человека в покое; анализ линейных и объемных показателей кровотока в МЦР. **Материалы и методы.** Проведен анализ показателей ЦГ (ЧСС, АДс, АДд, АДп) с линейными и объемными показателями кровотока в МЦР кожи у 25 здоровых мужчин (19–60 лет), в покое, во время нагрузочной пробы на ВЭМ и в период восстановления (ПВ). Показатели кровотока в МЦР измеряли методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на коже ногтевого валика пальца руки обследуемого датчиком 20 МГц. Для обработки результатов применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с критерием Фишера ($p \leq 0,05$), метод главных компонент, критерий Шапиро – Уилка, критерий наименее значимой разницы, критерий Тьюки. **Результаты.** Выявлено наличие взаимосвязи между показателями ЦГ (ЧСС, АДс, АДп) и показателями кровотока в МЦР: максимальной систолической скоростью (V_s), максимальной средней скоростью (V_m) и максимальной диастолической скоростью (V_d) при ВЭМ и в ПВ. Для анализа значений кровотока в МЦР проведено преобразование данных в новой системе координат, после чего показатели разделились на три группы. 1-я группа ($n=10$) характеризовалась хорошим кровенаполнением капиллярного русла ($V_{am} = 0,41 \pm 0,14$ см/с). 2-я группа ($n=8$) имела сниженный кровоток ($V_{am} = 0,16 \pm 0,06$ см/с). В 3-й группе ($n=7$) показатели капиллярного кровотока были низкие ($V_{am} = 0,115 \pm 0,07$ см/с), при высокой скорости в артериолярном звене ($V_s = 1,89 \pm 0,3$ см/с). **Заключение.** Математический анализ показал наличие взаимосвязи параметров кровотока в артериолярном звене МЦР с показателями ЦГ. Показатели кровотока в артериолярном и капиллярном звеньях МЦР кожи здоровых людей в покое различались по скорости и кровенаполнению.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, микроциркуляторное русло, высокочастотная ультразвуковая доплерография, математический анализ

Для цитирования: Скедина М. А., Ковалева А. А., Носовский А. М. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(4): 76–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.

UDC 612.13+612.15

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86

М. А. SKEDINA, А. А. KOVALEVA, А. М. NOSOVSKY

The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters

Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

76 A, Khoroshevskoye highway, Moscow, Russia, 123007

E-mail: skedina@imbp.ru

Received 11.08.20; accepted 16.10.20

Summary

The purpose of work is to conduct a mathematical analysis of the relationship of central hemodynamic parameters (CHP) with blood flow indicators in the microvascular bed (MVB) in the skin of people and linear and volume indicators of blood flow in the MVB. **Materials and methods.** The analysis of CHP parameters (HR, BPs, BPd, BPp) with linear and volumetric parameters of blood flow in the MVB in 25 healthy men (19–60 years old), at rest, during the stress test in the bicycle ergometry, in the recovery period (RP) was performed. The parameters of blood flow in the MVB were measured by high-frequency ultrasound dopplerography on the skin of the finger nail fold with 20 MHz sensor. For analysis one-factor dispersion analysis (ANOVA) with Fisher criterion ($p \leq 0.05$), the method of main components, the Shapiro–Wilk criterion, LSD-criterion and the Tukey criterion were used. **Results.** There is a relationship between indicators of the CHP (HR, BPs, BPd, BPp) and parameters

of blood flow in the MVB: maximum systolic velocity (V_s), maximum average velocity (V_m), maximum diastolic velocity (V_d) in the MVB during the stress test in the bicycle ergometry and in the RP. The indicators were divided in 3 groups after converting in the new coordinate system. Group 1 ($n=10$) was characterized by good blood flow of the capillary part of MVB ($V_m=0.41\pm0.14$ cm/s). Group 2 ($n=8$) had a reduced blood flow ($V_m=0.16\pm0.06$ cm/s). In group 3 ($n=7$), the capillary blood flow indices were low ($V_m=0.115\pm0.07$ cm/s), but there was a high blood flow velocity in the arteriolar part ($V_s=1.89\pm0.3$ cm/s). **Conclusions.** The mathematical analysis showed the relationship of blood flow parameters in the arteriolar part of the MVB with indicators of the CHP. Indicators of blood flow in the arteriolar and capillary parts of the MVB in the skin of healthy people at rest differ in velocity and blood filling.

Keywords: cardiovascular system, microvascular bed, high-frequency ultrasound Doppler flowmetry, mathematical analysis

For citation: Skedina M. A., Kovaleva A. A., Nosovsky A. M. The analysis of blood flow indicators in the microvascular bed of the human skin and their relationship with central hemodynamic parameters. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2020;19(4):76–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86.

Введение

Фундаментальная роль микроциркуляторного русла (МЦР) – взаимодействие между тканевыми структурами органов и биологическими жидкостями, поддержание внутреннего гомеостаза организма. Микроциркуляция – это компонент кровообращения, состоящий из системы кровеносных сосудов, который контролирует перфузию крови органов в соответствии с местными метаболическими потребностями [1]. Поскольку микроциркуляция человека играет важнейшую роль в регуляции тканевой перфузии, то в последнее время, она признается в качестве паракринного органа локальной тканевой среды, выполняющего многочисленные функции. Эндотелий МЦР участвует в регуляции тонуса сосудов, гемостаза, ангиогенеза, иммунного ответа, миграции лейкоцитов через сосудистую стенку, осуществляет барьерную функцию [2]. В этой новой парадигме микроциркуляция не только реагирует на метаболические сигналы из ткани для регуляции кровотока, но и, наоборот, ткани реагируют на медиаторы, высвобождаемые из микрососудов в ответ на механические и химические стимулы [3].

В системе кровообращения МЦР является связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, в силу этого состояние капиллярного кровотока зависит от большого числа факторов, действующих на тканевом уровне. Непосредственно патофизиологические механизмы нарушений МЦР могут развиваться по типу: а) нарушения притока крови (в результате как его усиления при артериальной гиперемии, так и ослабления притока при артериальной ишемии); б) нарушений оттока, сопровождающегося, как правило, венозным застоем; в) первичной патологии капилляров. При различных типах гемодинамических расстройств в патофизиологический механизм вовлекаются как нарушения проницаемости стенки микрососудов, так и гемореологические сдвиги, приводящие к нарастающей гипоксии и ишемии тканей [4].

Нарушение эндотелиальной сосудистой сигнализации приводит к эндотелиальной дисфункции и является одним из самых ранних сосудистых изменений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная дисфункция – это генерализованный системный патологический процесс, состоящий из ослабленной эндотелийзависимой вазодилатации, усиленной вазоконстрикции и структурного ремоделирования микрососудов [3]. Ремоделирование сосудистой сети и сопутствующая этому потеря эндо-

телиальных вазодилататоров могут быть самыми ранними патологическими проявлениями, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В современной клинической практике крайне актуальна оценка состояния МЦР и тестирование микроциркуляторных расстройств при самых различных заболеваниях. Особенно это важно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), в кардиологии, в диабетологии, в онкологии, а также в реаниматологии, хирургии и т. д. [4]. Однако капилляры и близлежащие к ним кровеносные сосуды, в силу своих малых размеров, не доступны для визуального осмотра. Их изучение возможно лишь с помощью микроскопа или лазерных и ультразвуковых доплеровских флоуметров, что создает значительные технические трудности в диагностике расстройств МЦР, поскольку микроциркуляция очень вариабельна, адаптируется под конкретные физиологические потребности ткани органа.

Профилактическая направленность современной медицины делает актуальным поиск надежных критериев предвидения развития сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей. Поэтому поиск наиболее перспективных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди маркеров повреждения эндотелия представляет большой научный интерес, поскольку эти исследования дают важную информацию относительно механизмов и тяжести развития процесса, а также рисков развития сердечно-сосудистых болезней.

В последние годы кожное кровообращение стало доступным и потенциально репрезентативным для изучения механизмов функции и дисфункции МЦР. Сосудистая система едина, и поражения ее носят системный характер [5]. Патологически индуцированная сосудистая дисфункция, проявляющаяся в кожном кровообращении [6], может отражать генерализованную системную сосудистую дисфункцию и основные ее механизмы. Кроме того, неинвазивные методы исследования делают кожное кровообращение моделью для изучения механизмов сосудистых заболеваний и предоставления доклинических данных о состоянии функции МЦР при различных патологических состояниях, включая гиперхолестеринемию, заболевания почек [7], сахарный диабет II типа [3], заболевания периферических сосудов [8, 9], ишемическую болезнь сердца [6], сердечную недостаточность, системный склероз и старение [7, 10]. Дефицит кожной вазореактивности проявляется на ранних стадиях прогрессирования гипертонической болезни

Диапазоны значений основных показателей скорости кровотока в различных звеньях МЦР*

The ranges of values of the main indicators of blood flow in different parts of the MVB*

Показатель	Диапазон скорости кровотока		
	высокая	средняя	низкая
Скорость кровотока в артериолярном** звене V_s , см/с	$V_s \geq 2$	$1 < V_s < 2$	$V_s \leq 1$
Скорость кровотока в капиллярном** звене V_{am} , см/с	$V_{am} \geq 0,75$	$0,25 < V_{am} < 0,75$	$V_{am} \leq 0,25$
Максимальная диастолическая скорость кровотока V_d , см/с	$V_d \geq 0,85$	$0,55 < V_d < 0,85$	$V_d \leq 0,55$
Конечная диастолическая скорость кровотока V_{akd} , см/с	$V_{akd} \geq 0,35$	$0,15 < V_{akd} < 0,35$	$V_{akd} \leq 0,15$
Коэффициент сопротивления RI	$RI \geq 0,85$	$0,55 < RI < 0,85$	$RI \leq 0,55$

* – данные обобщены по собственным многочисленным наблюдениям с 2006 по 2019 г.; ** – мы полагаем, что отмеченные линейные скорости являются характеристикой обозначенного звена МЦР.

сосудов, а гипертрофия сосудистой оболочки и рост системного периферического сопротивления являются предикторами развития сердечно-сосудистых событий [10, 11].

Таким образом, кожное кровообращение является доступным и репрезентативным сосудистым руслом для оценки механизмов, лежащих в основе сосудистых заболеваний, что представляет интерес в плане оценки текущего состояния ССС человека.

Целью работы являлось проведение математического анализа связи показателей МЦР кожи с показателями центральной гемодинамики (ЦГ) во время выполнения нагрузочной пробы на велоэргометре (ВЭМ) при использовании метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВУЗД), а также математический анализ линейных и объемных показателей кровотока в МЦР кожи в покое.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ данных, полученных при обследовании добровольцев в течение 2 лет, которые проходили врачебно-экспертную комиссию (ВЭК) для участия в различных модельных экспериментах, проводимых в ГНЦ РФ-ИМБП РАН. В настоящей работе представлены результаты тех испытуемых, которые были признаны ВЭК практически здоровыми, что составило 62 % от всех обследуемых, проходивших нагрузочные тесты на ВЭМ.

Для выявления связи показателей ЦГ ССС с показателями кровотока в МЦР был проведен математический анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) систолического (АДс), диастолического (АДд), пульсового (АДп) с линейными и объемными показателями кровотока в различных звеньях МЦР кожи у 25 мужчин в возрасте от 19 до 60 лет, в покое, во время выполнения нагрузочной пробы на ВЭМ и в период восстановления (ПВ). Проба проводилась в нормальных условиях при температуре окружающей среды 23–25 °С, после 30 мин акклиматизации. Выполнялась стандартная проба на ВЭМ «Schiller» в положении сидя с непрерывной ступенчато-возрастающей (на 25 Вт) нагрузкой, продолжительность ступени – 3 мин до субмаксимальной ЧСС. Первая ступень нагрузки начиналась с 50 Вт. Критериями прекращения нагрузки были общепринятые показатели. Во время пробы постоянно регистрировались: ЭКГ в 12 стандартных отведениях с по-

мощью электрокардиографа «Schiller-cardiovit AT-104 PC», на каждой 3-й минуте нагрузки измерялось АД на плечевой артерии аппаратом MediTech MT-25 Palm.

Показатели кровотока в МЦР измеряли в покое, на каждой ступени нагрузки и в ПВ методом ВУЗД на коже ногтевого валика указательного пальца правой руки обследуемого по стандартной методике [12]. Для исследования использовали ультразвуковой высокочастотный доплерограф «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) с рабочей частотой датчика 20 МГц. Датчик устанавливался на область измерения через проводящий гель без сдавливания кожи. В основу данного метода положена регистрация доплеровского сдвига частот, вызванного отражением ультразвукового сигнала от форменных элементов крови.

Глубина прохождения ультразвукового сигнала составляет порядка 1,0 см. Ультразвуковой флоуметр определяет такие характеристики кровотока, как направление движения кровотока, линейную (прямое измерение) и объемную скорости по срезу исследуемой ткани, кроме того, за счет использования при математической обработке сигнала быстрого преобразования Фурье получают цветной спектр распределения кровотока, в котором можно выделить тип преобладающего кровотока: артериолярный, веноулярный, капиллярный, шунтирующий, что дает широкие возможности для диагностики [13–15].

Следует отметить, что применяемая в диагностическом оборудовании интенсивность излучения волн (до 50 мВт/см²) оказывает минимальное биологическое воздействие [16]. Режим излучения волн – непрерывный.

Запись сигнала проводилась с МЦР преимущественно капиллярного наполнения, что определялось путем качественного (визуального) анализа доплерограммы в режиме online.

Анализировали все получаемые данные параметров кровотока МЦР, при этом выбирали безартефактный фрагмент доплерограммы.

Оценивали следующие характеристики кровотока, получаемые в результате автоматического обсе- та спектра прибором. Линейные скорости кровотока (см/с): V_s – максимальная систолическая скорость, V_{as} – средняя систолическая скорость, V_m – максимальная средняя скорость, V_{am} – средняя скорость, V_d – максимальная диастолическая скорость,

Показатели центральной гемодинамики

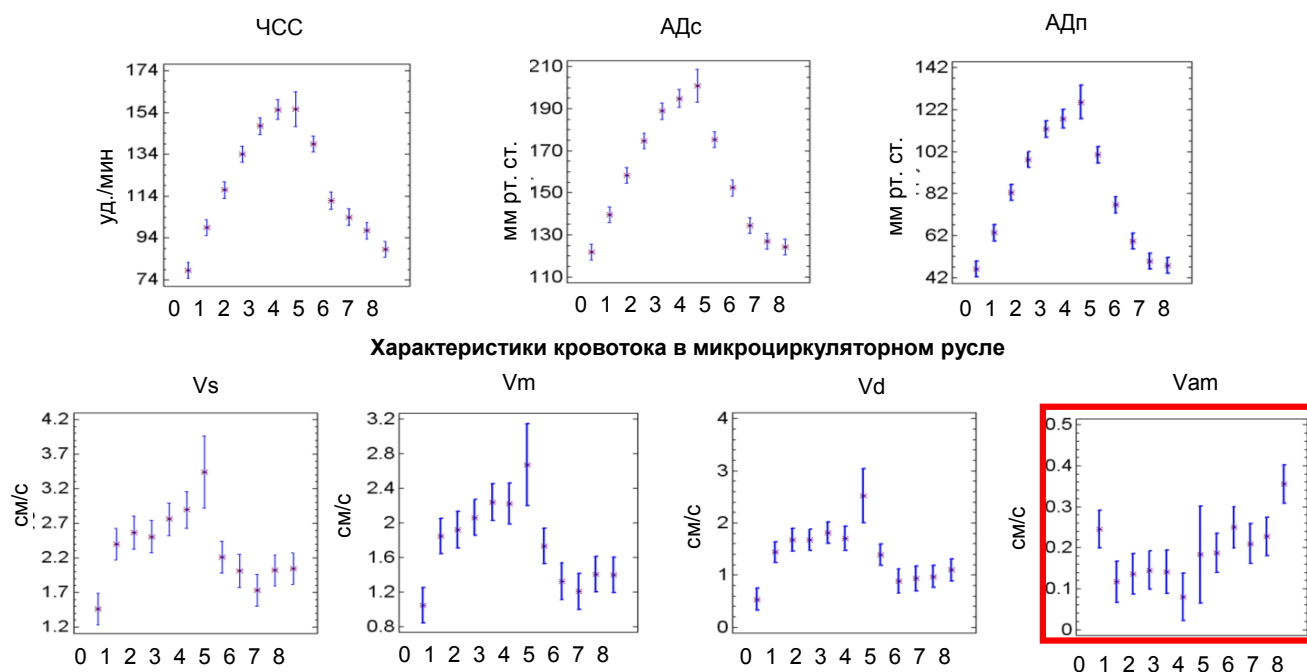


Рис. 1. Связь регистрируемых параметров центральной гемодинамики с показателями кровотока в МЦР. Контрольные точки: 0 – фон; 1–6 – нагрузка на ВЭМ (1 – 75 Вт, 2 – 100 Вт, 3 – 125 Вт, 4 – 150 Вт, 5 – 175 Вт, 6 – 200 Вт); 7–11 – период восстановления (7–2-я минута, 8–4-я минута, 9–6-я минута, 10–8-я минута, 11–10-я минута)

Fig. 1. The relationship of the recorded parameters of central hemodynamics with blood flow in the MVB. Control points: 0 – baseline; 1–6 – the cycloergometry testing (1 – 75 W, 2 – 100 W, 3 – 125 W, 4 – 150 W, 5 – 175 W, 6 – 200 W); 7–11 – the recovery period (7–2nd min, 8–4th min, 9–6th min, 10–8th min, 11–10th min)

Vad – средняя диастолическая скорость, Vakd – конечная диастолическая скорость. Расчетным путем получали показатели объемной скорости кровотока (мл/мин): Qs – систолическая скорость, Qas – средняя систолическая скорость, Qam – средняя скорость; и индексы кровотока: индекс пульсации (Гослинга), отражающий упруго-эластические свойства артерий (PI), индекс периферического сопротивления (Пурсело), отражающий состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения (RI), индекс Арбели (STI).

В таблице приведены диапазоны скоростей, характеризующие кровотоки в различных звеньях МЦР. Данные представлены при анализе спектра доплерограммы с преобладанием капиллярного кровотока.

Для определения взаимосвязи показателей ЦГ ССС с линейными и объемными показателями кровотока в различных звеньях МЦР кожи применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использованием параметрического критерия Фишера с доверительным интервалом 95 % для оценки дисперсий всех показателей.

Для апостериорного сравнения показателей гемодинамики в различных звеньях МЦР в покое применялся метод главных компонент, критерий Шапиро – Уилка (после центрирования и нормирования данных), критерий наименее значимой разницы (LSD-критерий) и критерий достоверной значимой разности Тьюки (Tukey's HSD test). Данные представляются в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

При анализе данных использовали только исходные характеристики кровотока, полученные

в результате обработки встроенного цифрового анализа ультразвукового сигнала.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате попарного сравнения показателей ЦГ с показателями кровотока в артериальном, венозном и капиллярном звеньях МЦР (рис. 1) выявлено наличие взаимосвязи (одинаковая направленность при отсутствии пересечения разбросов для 95 %-го доверительного интервала) между такими показателями, как ЧСС, АДс, АДп и Vs, Vm и Vd, в ходе выполнения ВЭМ и в ПВ.

Поскольку показатели кровотока в МЦР очень вариабельны, что и создает технические трудности для оценки кровотока в различных звеньях МЦР, для анализа взаимосвязи между исследуемыми показателями мы применили однофакторный дисперсионный анализ, направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путем исследования значимости различий в средних значениях, зависящих от большого числа одновременно действующих факторов. Данный анализ проводит оценку влияния факторов на результирующий признак и выявляет наиболее значимые из них. В нашем случае мы анализировали динамику показателей ССС в зависимости от степени физической нагрузки и направленность этих изменений.

Как видно из данных рис. 1, показатели ЦГ динамически растут при увеличении нагрузки, достигая самых высоких значений при максимальной нагрузке, и динамично снижаются в ПВ, достигая исходных значений к 10-й минуте. При этом показатели ЧСС, АДс и АДп имеют средний внутригрупповой разброс

		Номера столбцов*											
Номера строк*		1	2	3	4	...	11	12	13	14	15	16	17
	1	Vs_1	Vas_1	Vm_1	Vam_1	...	PI_1	RI_1	STI_1	$ЧСС_1$	$АДс_1$	$АДд_1$	$АДп_1$
	2	Vs_2	Vas_2	Vm_2	Vam_2	...	PI_2	RI_2	STI_2	$ЧСС_2$	$АДс_2$	$АДд_2$	$АДп_2$
	...	...											
	25	Vs_{25}	Vas_{25}	Vm_{25}	Vam_{25}	...	PI_{25}	RI_{25}	STI_{25}	$ЧСС_{25}$	$АДс_{25}$	$АДд_{25}$	$АДп_{25}$

* – каждая характеристика в формализованном виде обозначена как x_{ij} , $i = 1, 2, \dots, 25$; $j = 1, 2, \dots, 17$.

$$\bar{x}_{ij} = (x_{ij} - m_j) / S_j,$$

где m_j – среднее значение по столбцу; S_j – стандартное отклонение по столбцу.

$$Y_j = a_{1j} \cdot \bar{X}_1 + a_{2j} \cdot \bar{X}_2 + a_{3j} \cdot \bar{X}_3 + \dots + a_{14j} \cdot \bar{X}_{14} + a_{15j} \cdot \bar{X}_{15} + a_{16j} \cdot \bar{X}_{16} + a_{17j} \cdot \bar{X}_{17},$$

$a_{1j}, a_{2j}, \dots, a_{16j}, a_{17j}$ – коэффициенты для построения главных компонент.

$$F_i = Y_i / \sqrt{\lambda_i},$$

где λ_j – ранжированное максимальное значение дисперсии; F_j – значение фактора.

Рис. 2. Схема преобразования исходных данных кровотока в различных звеньях МЦР с использованием метода главных компонент (реализация метода в пакете «Statistica 6.0»): а – составление сводной таблицы характеристик кровотока в МЦР и показателей ЦГ; б – нормирование исходных данных; в – расчет главных компонент; г – расчет факторов, характеризующих испытуемых в новой системе координат

Fig. 2. The scheme for converting the initial blood flow data in various parts of the MVB using the main component method (implementation of the method in the software «Statistica 6.0»): а – compilation of a summary table of blood flow characteristics in the MVB and indicators of central hemodynamics; б – rationing of the initial data; в – calculation of the main components; г – calculation of factors characterizing the subjects in the new coordinate system

порядка ± 19 уд./мин, $\pm 17,9$ мм рт. ст. и $\pm 19,2$ мм рт. ст. соответственно. Показатели кровотока в МЦР (Vs , Vm и Vd) имеют ту же динамику и направленность, но отличаются большей внутригрупповой вариабельностью: их средний разброс составил $\pm 0,903$, $\pm 0,824$ и $\pm 0,782$ см/с соответственно.

Данные характеристики кровотока в МЦР получены из анализа огибающей спектра ультразвукового сигнала и характеризуют кровоток в основном в артериолах, где может наблюдаться остаточная пульсовая волна. Наличие взаимосвязи в изменении показателей ЦГ и МЦР подтверждает, что природа получаемых сигналов одинакова, т. е. сигнал получен с кровеносных сосудов с пульсовыми волнами. Динамика изменения кровотока в капиллярном звене (Vam) МЦР в ходе пробы ВЭМ и ПВ имела другую направленность, связи ее с характеристиками ЦГ не обнаружено.

Полученные данные еще раз подтверждают тот факт, что активная вазомоторная реакция возможна только на прекапиллярном уровне, артериолярном звене МЦР, на котором есть гладкомышечные клетки. Само капиллярное русло состоит из слоя эндо-

телиальных клеток и подвержено влиянию большого числа регуляторных механизмов: нейрогенных, ноцицептивных, гуморальных и др. [17]. Роль эндотелия практически не связана с вазомоторными функциями.

В условиях нормотермии амплитуда пульсовых колебаний в капиллярах низкая и гемодинамически незначима, так как доминирующие осцилляции кровотока в капиллярах связаны с собственными миогенными сокращениями. Поэтому методы исследования кровообращения, в которых ведущим измеряемым параметром служит пульсовая волна (фотоплетизмография), не отражают в полной мере состояние микрогемодинамики. Поскольку артериальное (и в том числе пульсовое) давление снижается в сосудах по мере удаления от сердца, амплитуда пульсовых колебаний также уменьшается. На уровне капилляров пульсовое давление падает до нуля и пульс в капиллярах и далее в венах и большинстве венозных сосудов отсутствует.

Особенностью кровотока в МЦР кожи является ее нерегулярность, несинхронизированность, неритмичность, а также вариабельность в разных зонах.

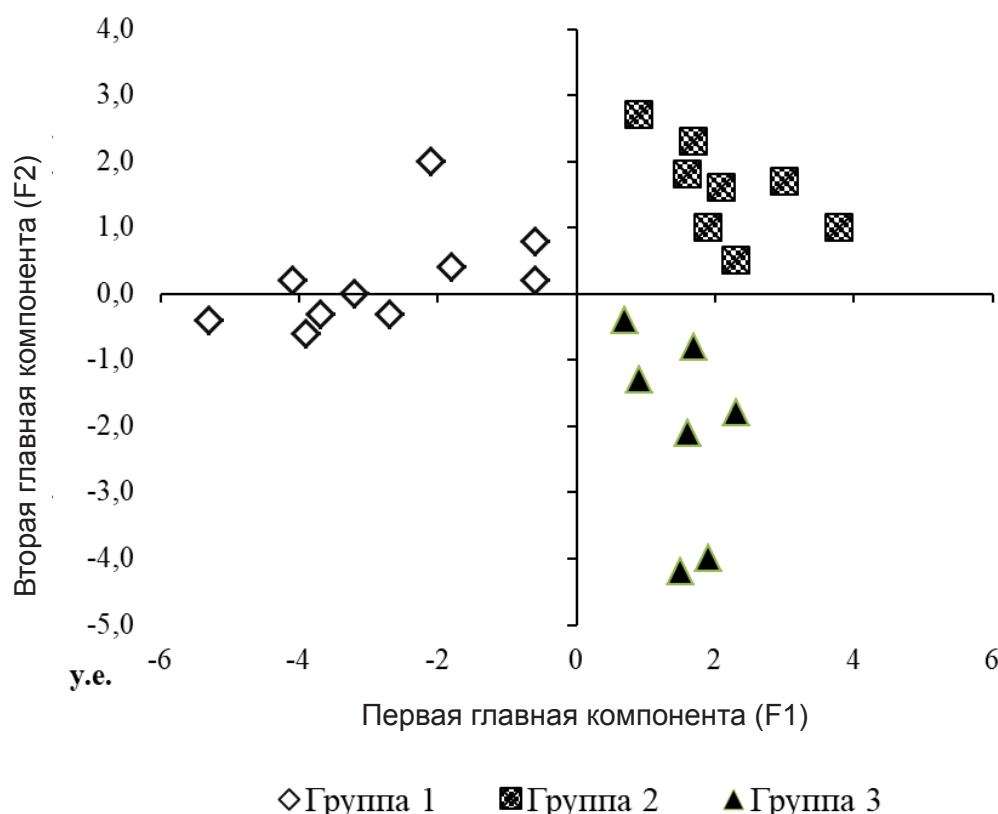


Рис. 3. Распределение испытуемых на группы в системе координат главных компонент (F1 и F2)
Fig. 3. The distribution of subjects into the groups in the coordinate system of the main components (F1 and F2)

В покое кожная вазоконстрикция практически не подвержена влияниям ЦГ или пульсовая модуляция имеется в единичных случаях. Данный факт подтвержден в работах, где для исследования кровотока в МЦР кожи применялся метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [18].

Кожные вазоконстрикторы не модулируются активностью барорецепторов. В кожных осцилляциях не отражается диапазон, который соответствует барорефлекторному генезу. И, соответственно, не отражает барорефлекторную природу влияний, заложенную в соответствующих осцилляциях RR интервала ЭКГ или барорефлекторных колебаниях артериального давления [19]. В записях ЛДФ кожи колебания кровотока в частотном диапазоне симпатического генеза связаны с влияниями тех симпатических волокон, которые непосредственно иннервируют сосуды кожи, а соответствующий диапазон барорефлекторной регуляции артериального давления в коже не регистрируется [18, 20].

Одной из главных функций кожи является терморегуляция организма. И важнейшей структурной особенностью кожи является наличие артерио-венозных анастомозов (АВА), которые обеспечивают кровоток, минуя капиллярное русло, отводя избыток тепла из организма. Однако в ряде случаев при различных патологиях нарушение нейрогенного контроля вазомоторной активности АВА может приводить к шунтирующему кровотоку при нормотермии и, следовательно, к обкрадыванию капиллярного кровотока.

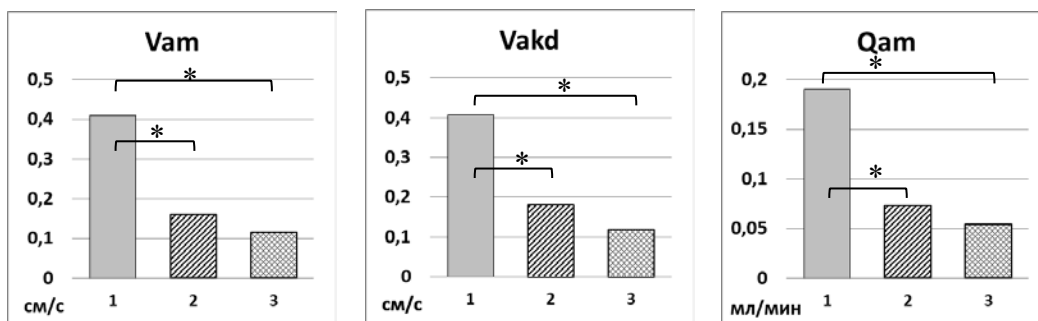
Поскольку капиллярный кровоток в МЦР подвержен влиянию множества различных механизмов,

нами был поставлен вопрос об анализе показателей кровотока в различных звеньях МЦР при исследовании с помощью ВУЗД в покое у практически здоровых людей. Для этого был проведен статистический анализ данных с использованием метода главных компонент, который относится к многомерным методам, что позволяет понизить размерность величин, проводить апостериорное разделение на группы в случаях, когда объекты описываются большим числом характеристик. Так как все показатели были взяты из одного ультразвукового сигнала, т. е. имеют единую основу, использование метода главных компонент является допустимым.

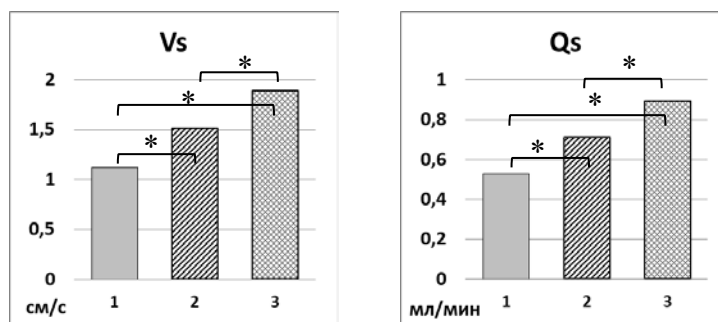
Нами был применен слепой метод анализа. Все фоновые значения показателей кровотока в МЦР (13 характеристик) были математически приведены к другой системе координат с предварительным нормированием данных. При переходе к новой системе координат происходит оценка разброса показателей: чем больше величина разброса показателя, тем он более информативен. Математическая задача состоит в том, чтобы подобрать систему координат так, чтобы она была максимально оптимальна для всех показателей. Общая схема преобразования исходных данных приведена на рис. 2.

Была составлена таблица данных, где по строкам расположены числовые значения показателей для каждого испытуемого: 13 показателей кровотока в МЦР и 4 показателя ЦГ (рис. 2, а). Так как все показатели не распределены относительно нуля симметрично и имеют положительные числовые значения, то на первом этапе математически вычислялся центр системы данных, который является новым центром

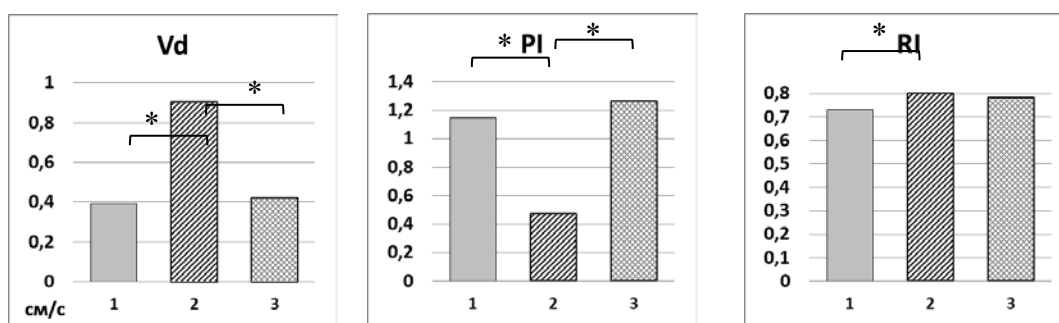
Показатели капиллярного звена кровотока в МЦР



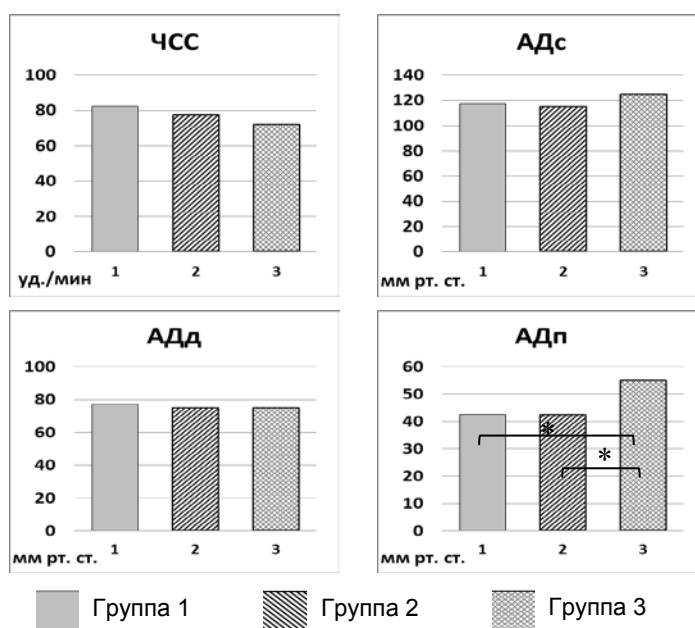
Показатели артериолярного звена кровотока в МЦР



Показатели конечной диастолической скорости кровотока и индексы сосудистого тонуса

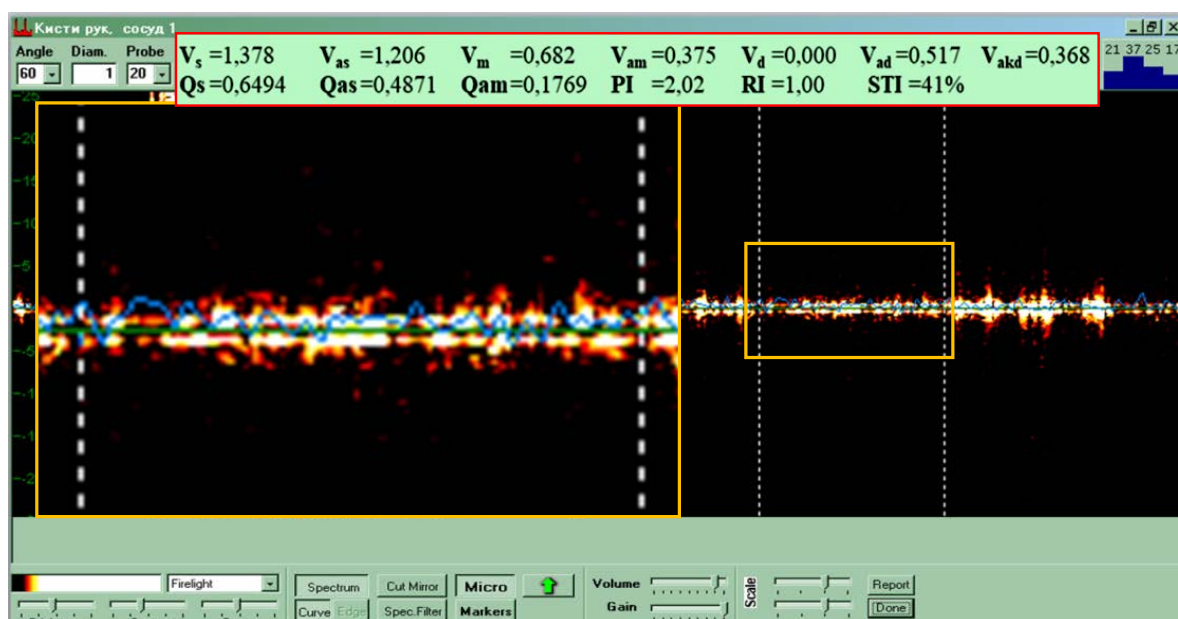


а

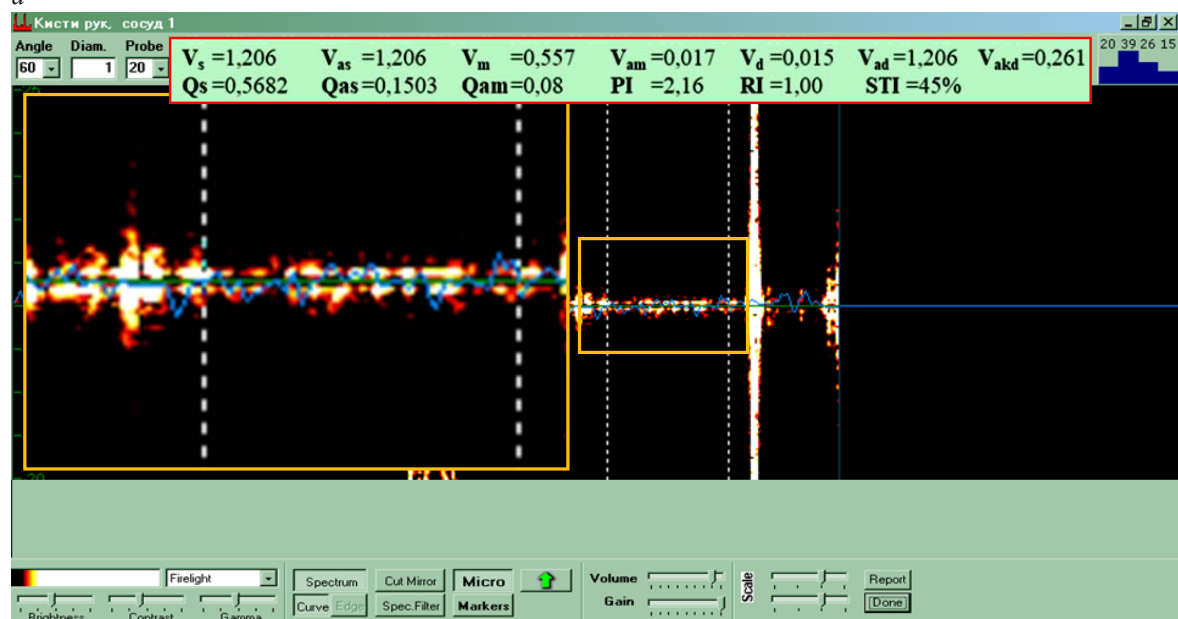


б

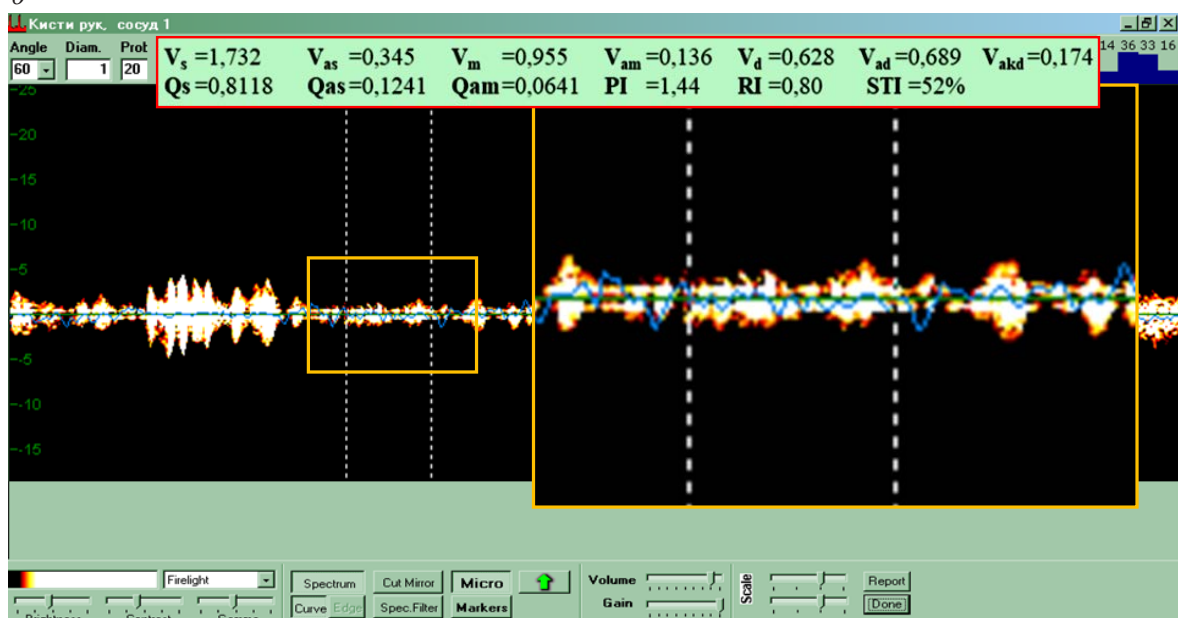
Рис. 4. Показатели кровотока в МЦР у представителей разных групп (а); показатели ЦГ у представителей разных групп (б): * – $p \leq 0,05$ Fig. 4. The Indicators of blood flow in the MCR in representatives of different groups (a); the indicators of central hemodynamics in representatives of different groups (b): * – $p \leq 0,05$



a



b



c

Рис. 5. Примеры доплерограмм испытуемых из разных групп: а – группа 1; б – группа 2; в – группа 3
 Fig. 5. Examples of Doppler spectrum in subjects from different groups: a – group 1; б – group 2; в – group 3

системы координат. Для этого производили математическое нормирование данных [21] путем расчета соотношения разности исходного значения и среднего значению всех исходных одноименных показателей (входящих в один столбик) к значению стандартного отклонения этих показателей (рис. 2, б).

Для оценки качества новой системы координат и поиска новых осей координатных (т. е. главных компонент) преобразованную таблицу в матричном виде анализировали с помощью статистических программ, позволяющих проводить многомерный анализ данных. Главные компоненты – это линейные комбинации нормированных и центрированных исходных характеристик, представленные в виде прямых линий. Математически они описываются зависимостью вида, показанной на рис. 2, в. Заложенные в пакете статистических программ «Statistica 6.0» алгоритмы позволяют сформировать на основе преобразованных данных матрицу Y со всеми возможными главными компонентами.

Регрессия дисперсий, которые представляют собой собственные значения матрицы Y , указывает на то, сколько именно главных компонент оптимальным образом описывает весь массив данных. Выбираются те вектора Y_j , описывающие данные в новых координатах, для которых собственные значения максимальны. В результате значения факторов по главным компонентам (рис. 2, г) являются новой мерой описания биообъекта. В нашем случае для описания данных кровотока испытуемых оказалось достаточным свертки всех данных до 2 главных компонент ($F1$ и $F2$), координаты точек, характеризующие совокупность показателей кровотока в МЦР каждого испытуемого – это стандартные отклонения.

После преобразования и нормирования в новой системе координат показатели обследуемых распределились в разных диапазонах системы. А именно: обследуемые с отрицательным значением первого фактора ($F1$), имеющие как положительные, так и отрицательные значения второго ($F2$) фактора, составили 1 группу; обследуемые с положительными значениями $F1$ и положительными значениями $F2$ составили группу 2; обследуемые с положительными значениями $F1$ и отрицательными значениями $F2$ были отнесены к 3-й группе (рис. 3).

Проверялась статистическая гипотеза о том, что рассматриваемая выборка взята из нормального распределения. Для этого применили статистический критерий Шапиро – Уилка, значение которого было $p < 0,325$. Что доказывает принадлежность преобразованных данных к одной генеральной совокупности, имеющей нормальное распределение.

Статистическую значимость различий между группами проверяли с помощью критерия достоверной значимой разности Тьюки (Tukey's HSD test) [22]. Критерий является модификацией критерия Стьюдента, но используется для многомерных задач, где требуется проведение множественных парных сравнений.

Поскольку, как было сказано выше, был применен слепой метод анализа, мы не знали особенностей обследуемых, характеристик ЦГ и кровотока в МЦР

лиц, вошедших в разные группы, но, так как каждый обследуемый имел свой номер, мы провели анализ данных обследуемых по группам.

В состав группы 1 вошли 10 человек: возраст – $26 \pm 7,7$ года ($M \pm SD$), показатели кровотока в МЦР: $V_s = 1,12 \pm 0,25$ см/с, $V_{am} = 0,41 \pm 0,14$ см/с, $RI = 0,73 \pm 0,19$ относятся к среднему диапазону (таблица) при низкой $V_d = 0,39 \pm 0,21$ см/с и высокой $V_{akd} = 0,407 \pm 0,14$ см/с скоростях кровотока, отмечено хорошее кровенаполнение капиллярного русла. Характеристики ЦГ были следующими: ЧСС = $82,5 \pm 13,4$ уд./мин, АДс = $117,5 \pm 9,4$ мм рт. ст., АДд = $77,5 \pm 8,1$ мм рт. ст., АДп = $42,5 \pm 8,4$ мм рт. ст.

Во 2-ю группу вошли 8 человек: возраст – $36 \pm 13,6$ года, показатели кровотока в МЦР: $V_s = 1,51 \pm 0,3$ см/с относятся к среднему диапазону, $V_{am} = 0,16 \pm 0,06$ см/с, $RI = 0,38 \pm 0,08$ – к низкому диапазону, при этом наблюдались высокие значения $V_d = 0,904 \pm 0,15$ см/с и низкие значения $V_{akd} = 0,18 \pm 0,07$ см/с. Вероятно, у представителей данной группы снижен кровоток через капиллярное звено МЦР с возможным уменьшением числа функционирующих капилляров, кровоток осуществляется преимущественно через более крупные сосуды, тонус которых снижен. Показатели ЦГ: ЧСС = $77,5 \pm 11,1$ уд./мин, АДс = $115 \pm 10,5$ мм рт. ст., АДд = $75 \pm 8,5$ мм рт. ст., АДп = $42,5 \pm 9,9$ мм рт. ст.

В состав 3-й группы вошли 7 человек, их возраст составил $28,5 \pm 10,5$ года, показатели кровотока в МЦР: $V_s = 1,89 \pm 0,3$ входит в диапазон высоких скоростей кровотока, $V_{am} = 0,115 \pm 0,07$ см/с, относится к низкому диапазону скорости кровотока, $RI = 0,78 \pm 0,098$ входит в средний диапазон, при низких показателях $V_d = 0,419 \pm 0,195$ и $V_{akd} = 0,118 \pm 0,086$ см/с. В данной группе у обследуемых кровотоки осуществляется преимущественно через артериальное и венозное звенья МЦР, причем отмечается вазодилатация венозного звена, со значительным снижением кровотока через капиллярное русло. Показатели ЦГ: ЧСС = $72 \pm 16,3$ уд./мин, АДс = $125 \pm 9,1$ мм рт. ст., АДд = $75 \pm 8,0$ мм рт. ст., АДп = $55 \pm 10,2$ мм рт. ст.

На рис. 4, а приведены значения показателей кровотока через различные звенья МЦР. Как видно, в группе 1 достоверно ($p < 0,05$) выше показатели капиллярного кровотока по сравнению с группами 2 и 3. Показатели кровотока в артериальном отделе, наоборот, достоверно выше ($p < 0,05$) в группе 3 по сравнению с группами 2 и 1. По показателям сосудистого тонуса и конечной диастолической скорости кровотока наблюдаются достоверные различия, но выраженной направленности по группам не отмечено.

Как видно из данных рис. 4, б, в показателях ЦГ различий в группах не отмечено, за исключением АДп, которое достоверно выше ($p < 0,05$) в группе 3 относительно 1-й и 2-й групп.

Первичную оценку состояния кровотока в МЦР дает доплерограмма при непосредственном применении метода ВУЗД (рис. 5).

Допплерограмма испытуемого из группы 1 характеризуется непрерывным спектром капиллярного кровотока с хорошим наполнением. На доплерограмме испытуемого из группы 2 отмечается

прерывистый спектр капиллярного кровотока с пониженным кровенаполнением. На доплерограмме у представителя 3-й группы наблюдается снижение капиллярного кровотока, чередование спазмов и пульсаций и наличие артериолярного кровотока.

Заключение

Современные неинвазивные методы диагностики МЦР позволяют визуализировать и оценить состояние системы микроциркуляции, однако остается много вопросов о критериях диагностики и прогностической значимости получаемых результатов. Проведенный ретроспективный математический анализ показателей ЦГ и показателей кровотока в различных звеньях МЦР методом ВУЗД в покое, во время проведения ВЭМ и ПВ показал наличие взаимосвязи регистрируемых параметров кровотока в артериолярном звене МЦР (V_s , V_m , V_d) с показателями ЦГ (ЧСС, АДс, АДп).

Для математического анализа кровотока в различных звеньях МЦР кожи нами был применен метод главных компонент, позволяющий оптимизировать процесс классификации в случае многомерных задач. Математический анализ показателей кровотока практически здоровых обследуемых в покое разделил их на 3 группы, у которых наблюдались различия в показателях скорости кровотока в артериолярном и капиллярном звеньях МЦР. Также следует обращать внимание непосредственно на спектр доплерограммы с преобладанием капиллярного кровотока, который дает первичную оценку состояния сосудов МЦР.

Таким образом, исследование показателей кровотока в МЦР методом ВУЗД при первичном наблюдении позволяет визуальным образом оценить состояние МЦР.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы статьи благодарят за помощь в проведении пробы с ВЭМ ведущего научного сотрудника клинично-диагностического отделения космической и экстремальной медицины Галину Павловну Степанову. / The authors thank Galina Stepanova, a leading researcher at the clinical and diagnostic department of space and extreme medicine, for helping to conduct the cycloergometry test.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Работа выполнена в рамках темы 65.1 ФНИ РАН

Литература / References

1. Ovadia-Blechman Z, Gritzman A, Shuvi M, Gavish B, Aharonson V, Rabin N. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes. *Clinical Biomechanics*. 2018;57:19–25. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.005.
2. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
3. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ, Freed JK, Ait-Aissa K, Beyer AM. The human microcirculation: regulation of flow and beyond. *Circulation research*. 2018;118(1):157–172. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305364.
4. Козлов В. И. Современные клинично-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – Т. 3. – С. 17–20. [Kozlov VI. The system of microcirculation: clinical and morphological aspects of investigation. *RUDN journal of medicine*. 2011;(3):17–20. (In Russ.)].
5. Фаттахов В. В., Максумова Н. В. Неинвазивные методы выявления микроваскулярной патологии // Практ. медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 43–48. [Fattakhov VV, Maksumova NV. Modern methods of detection of microvascular pathology. *Prakticheskaya medicina*. 2018;16(1):43–48. (In Russ.)].
6. Ijzerman RG, De Jongh RT, Beijl MAM, Van Weissenbruch MM, Delemarre van De Waal HA, Serne EH, Stehouwer CD. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *European journal of clinical investigation*. 2003;33(7):536–542. Doi: 10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x.
7. Abularrage CJ, Sidawy AN, Aidinian G, Singh N, Weiswasser JM, Arora S. Evaluation of the microcirculation in vascular disease. *Journal of vascular surgery*. 2005;42(3):574–581. Doi: 10.1016/j.jvs.2005.05.019.
8. Rossi M, Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2004;58(8):427–431. Doi: 10.1016/j.biopha.2004.08.004.
9. Федорович А. А., Багдасарян А. Г., Учкин И. Г. и др. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека // Ангиология и сосудистая хир. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 7–18. [Fedorovich AA, Bagdasaryan AG, Uchkin IG, Soboleva GN, Boytsov SA. Present-day possibilities of non-invasive control over microcirculation and metabolism in man. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2018;24(1):7–18. (In Russ.)].
10. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *Journal of applied physiology*. 2008;105(1):370–372. Doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
11. Литвицкий П. Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 82–92. [Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):82–92. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92.
12. Петрищев Н. Н., Васина Е. Ю., Корнеев Н. В. и др. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии. – СПб.: СП-Минимакс, 2009. – 20 с. [Petrishchev NN, Vasina EYu, Korneev NV, Skedina MA, Girina MB. *Sposob opredeleniya reaktivnosti sudov mikrotsirkulyatornogo rusla i vazomotornoj funktsii endoteliya s ispol'zovaniem vysokochastotnoj dopplerografii*. SPb., SP-Minimax, 2009:20. (In Russ.)].
13. Orekhova LY, Barmasheva AA. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry. *EPMA Journal*. 2013;4(1):21. Doi: 10.1186/1878-5085-4-21.
14. Козлов В. А., Артюшенко Н. К., Шалак О. В. и др. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях шеи, лица и полости рта в норме и при некоторых патологических состояниях: руководство-атлас. – СПб., 2000. – 31 с. [Kozlov VA, Artyushenko NK, SHalak OV, Vasil'ev AV, Girina MB, Girin II, Morozova EA, Monastyrenko AL. *Ul'trazvukovaya dopplerografiya v ocenke*

sostoyaniya gemodinamiki v tkanyah shei, lica i polosti rta v norme i pri nekotoryh patologicheskikh sostoyaniyakh. *Rukovodstvo-atlas*. SPb., SP-Minimaks, 2000:31. (In Russ.).

15. Гирина М. Б., Морозова Е. А. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии: материалы науч.-практ. конф. «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике». – СПб., 2004. – С. 17–24. [Girina MB, Morozova EA. Perspektivy razvitiya ul'trazvukovoy vysokochastotnoj dopplerovskoy floumetrii. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii «Metody issledovaniya regionalnogo krovoobrashcheniya i mikrocirkulyacii v klinike»*. SPb., 2004:17–24. (In Russ.).]

16. Berson M, Gregoire JM, Gens F, Rateau J, Jame F, Vaillant L, Tranquart F, Pourcelot L. High frequency (20 MHz) ultrasonic devices: advantages and applications. *European Journal of Ultrasound*. 1999;10(1):53–63. Doi: 10.1016/S0929-8266(99)00043-9.

17. 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. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11–26. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

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

19. Cogliati C, Magatelli R, Montano N, Narkiewicz K, Somers VK. Detection of low-and high-frequency rhythms in the variability of skin sympathetic nerve activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;278(4):H1256–H1260. Doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1256.

20. Дрёмин В. В., Козлов И. О., Жеребцов Е. А. и др. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния микрогемолимфоциркуляции // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 42–49. [Dremin VV, Kozlov IO, Zherebtsov EA,

Makovik IN, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. The capabilities of laser doppler flowmetry in assessment of lymph and blood microcirculation. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2017;16(4):42–49. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-42-49.

21. Патент № 2640177 Российская Федерация. Способ определения степени влияния физических факторов на биологические объекты / А. А. Олешкевич, А. М. Носовский, Т. Н. Пашовкин и др. 26.12.2017. Бюл. № 9. URL: <https://patenton.ru/patent/RU2640177C2> (дата обращения: 25.06.2020). [Oleshkevich AA, Nosovskij AM, Pashovkin TN, Kutlikova IV, Komarova EM. Sposob opredeleniya stepeni vliyaniya fizicheskikh faktorov na biologicheskie ob»ekty. Patent RUS № 2640177. 26.12.2017. Byul. № 9. Available at: <https://patenton.ru/patent/RU2640177C2> (accessed 25.06.2020). (In Russ.).]

22. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика. – М., Физматлит, 2006. – 813 с. [Kobzar' AI. *Prikladnaya matematicheskaya statistika*. Moscow, Fizmatlit, 2006:813. (In Russ.).]

Информация об авторах

Скедина Марина Анатольевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: skedina@imbp.ru.

Ковалева Анна Александровна – научный сотрудник, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

Носовский Андрей Максимович – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: nam@imbp.ru.

Authors information

Skedina Marina A. – Ph. D. in medical sciences, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: skedina@imbp.ru.

Kovaleva Anna A. – Research Officer, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.

Nosovskij Andrej M. – Ph. D. in biological sciences, Leading Researcher, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: aakovaleva@imbp.ru.