

Учредители:
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
ООО «СП Минимакс»

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 17

2018

№ 4 (68)

Содержание Contents

Обзоры

Reviews

В. А. Резник 4 V. A. Reznik 4
Новые данные о патогенезе преэклампсии
New data on the pathogenesis of preeclampsia

А. А. Гриневич 11 A. A. Grinevich 11
Математические модели в сердечно-сосудистой
системе человека. Подходы к описанию колебаний
с частотой 0,1 Гц variability ритма сердца
и магистрального кровотока
Mathematical models in the human cardiovascular
system. Approaches to the description of 0.1 Hz
oscillations of heart rate variability and the magistral
blood flow

Оригинальные статьи (клинические исследования) Original articles (clinical investigations)

Т. И. Долганова, Н. А. Щудло, Н. Г. Шихалева, В. В. Костин 24 T. I. Dolganova, N. A. Shchudlo, N. G. Shikhaleva, V. V. Kostin 24
Морфофизиологические характеристики
типов микроциркуляции кожи
у пациентов с контрактурой Дюпюитрена
Morphophysiological characteristics of skin
microcirculation types in patients
with Dupuytren's contracture

Л. В. Мезенцева 33 L. V. Mezentseva 33
Нелинейный анализ флуктуаций показателей
микроциркуляции сосудов симметричных органов
у человека на основании данных лазерной
доплеровской флоуметрии
Nonlinear analysis of fluctuations of microcirculation
parameters in symmetrical organs of humans
by laser doppler flowmetry

В. В. Генкель, А. О. Салашенко, А. С. Кузнецова, И. И. Шапошник 39 V. V. Genkel, A. O. Salashenko, A. S. Kuznetcova, I. I. Shaposhnik 39
Взаимосвязи ультразвуковой морфологии
атеросклеротической бляшки и показателей
эндотелиальной скорости сдвига у пациентов
с атеросклерозом периферических артерий
Association between ultrasound morphology
of carotid plaque and carotid wall shear rate
in patients with atherosclerosis of peripheral arteries

Г. В. Яровенко, А. В. Новожилов 46 G. V. Yarovenko, A. V. Novozhilov 46
Термографическое обследование пациентов
с патологией артерий верхних конечностей
Thermographic examination of patients with pathology
of upper limb arteries

- В. А. Щуров** 51 **V. A. Schurov**
Динамика скорости кровотока по артериям костного
регенерата конечностей и мозгового кровотока
при выполнении функциональных проб
и изменении режима лечения
Dynamics of the speed of blood flow in the arteries
of the bone regenerate of the limbs and in the brain
arteries during functional tests and changes
in the treatment mode
- Е. Е. Козырева, М. А. Рябова** 57 **E. E. Kozyreva, M. A. Ryabova**
Экспериментальное обоснование параметров
превентивной лазерной (970 нм) коагуляции сосудов
при интраоперационном кровотечении
Experimental justification of laser parameters
for preventive laser (970 nm) vessel coagulation
in intraoperative bleeding
- Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)** **Original articles (experimental investigations)**
- О. П. Горшкова, В. Н. Шуваева, Д. П. Дворецкий** 62 **O. P. Gorshkova, V. N. Shuvaeva, D. P. Dvoretiskij**
Динамика коагуляционного гемостаза
у крыс в постишемическом периоде
The coagulation hemostasis dynamics in rats
in the post-ischemic time
- А. А. Крылова, О. И. Кривошеина, О. И. Уразова** 69 **A. A. Krylova, O. I. Krivosheina, O. I. Urazova**
Патогенетическое обоснование применения
массажа пораженного сосуда для лечения тромбоза
ретиальных вен (экспериментальное исследование)
Pathogenetic justification of affected vessel massage
using for the retinal vein occlusion treatment
(experimental study)
- Т. Г. Гришачёва** 75 **T. G. Grishacheva**
Влияние фотоактивированного копропорфирина
на микроциркуляцию
Influence of photoactivated coproporphirin
on microcirculation
- Информация** 81 **Information**

Regional hemodynamics and microcirculation

Editor-in-chief

N. N. Petrishchev (Saint-Petersburg, Russia).

Vice Editor

T. D. Vlasov (Saint-Petersburg, Russia).

Senior Associate Editor

S. N. Tultseva (Saint-Petersburg, Russia).

Associate Editors

V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia),

N. A. Bubnova (Saint-Petersburg, Russia),

M. M. Galagudza (Saint-Petersburg, Russia),

D. P. Dvoretzky (Saint-Petersburg, Russia),

A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),

G. G. Hubulava (Saint-Petersburg, Russia),

V. A. Tsyrlin (Saint-Petersburg, Russia),

E. V. Shlyakhto (Saint-Petersburg, Russia).

Editorial Board

V. V. Banin (Moscow, Russia),

E. R. Barantsevich (Saint-Petersburg, Russia),

N. A. Belyakov (Saint-Petersburg, Russia),

Jarle Vaage (Oslo, Norway),

A. Yu. Vasilyev (Moscow, Russia),

I. A. Vozniuk (Saint-Petersburg, Russia),

A. V. Gavrilenko (Moscow, Russia),

I. P. Dudanov (Petrozavodsk, Russia),

O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia)

V. I. Kozlov (Moscow, Russia),

V. B. Koshelev (Moscow, Russia),

A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),

V. E. Milyukov (Moscow, Russia),

K. M. Morozov (Moscow, Russia),

V. S. Nikiforov (Saint-Petersburg, Russia),

Axel Pries (Berlin, Germany),

Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal)

D. A. Starchik (Saint-Petersburg, Russia),

S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),

S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),

A. N. Shishkin (Saint-Petersburg, Russia)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. — главный редактор

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Власов Т. Д. — заместитель главного редактора

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — ответственный секретарь

(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Амосов В. И. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),

чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),

чл.-корр. РАН, профессор Дворецкий Д. П. (Санкт-Петербург),

д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),

акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург)

д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Шлякто Е. В. (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),

д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),

профессор Вааге Г. (Осло, Норвегия),

чл.-корр. РАН, профессор Васильев А. Ю. (Москва),

д. м. н., профессор Вознюк И. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Гавриленко А. В. (Москва),

чл.-корр. РАН, профессор Дуданов И. П. (Петрозаводск),

д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),

д. б. н., профессор Кошелёв В. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),

д. м. н., профессор Милюков В. Е. (Москва),

д. м. н., профессор Морозов К. М. (Москва),

д. м. н., профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),

профессор Прис А. (Берлин, Германия),

профессор Сандаля Карлота (Лиссабон, Португалия),

д. м. н. Старчик Д. А. (Санкт-Петербург),

акад. РАН, профессор Терновой С. К. (Москва),

чл.-корр. РАН, профессор Ткаченко С. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Шишкин А. Н. (Санкт-Петербург).

Издательство ООО «СП Минимакс»

197376, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 7

тел.: (812) 234-9546, 234-3895; факс: 234-3877

e-mail: minimax7@lek.ru

Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.

Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 28.12.2018 г.

Формат: А4

Печать офсетная

Тираж 1000

Заказ № 175

УДК 618.3-06; 618.3-008.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

В. А. РЕЗНИК

Новые данные о патогенезе преэклампсии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.07.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

В настоящее время преэклампсия является одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Значимость данной патологии формируют как высокая частота ее встречаемости, так и существенное патологическое воздействие, оказываемое на организм матери и плода. При этом патогенез преэклампсии весьма сложен и представляет собой комплекс взаимосвязанных и дополняющих друг друга патофизиологических и биохимических реакций. Одним из основных механизмов развития преэклампсии является избыточный синтез антиангиогенных факторов, способствующих, кроме всего прочего, повышению активности ряда веществ, обладающих вазоконстрикторным действием. Эти изменения приводят к формированию плацентарной недостаточности и развитию клинической картины заболевания. Среди важнейших веществ, способствующих формированию избыточного неконтролируемого вазоспазма, выделяют эндогенные дигиталисподобные факторы (ЭДФ), регулирующие активность Na^+/K^+ -АТФазы. При этом основное значение придается ЭДФ, структурно представленным буфадиенолидами. Классическим представителем этой группы является маринобуфагенин. Он способен избирательно блокировать α -1-изоформу Na^+/K^+ -АТФазы, широко представленную в почечных канальцах, тем самым обладая свойствами выраженного вазоконстриктора.

Ключевые слова: преэклампсия, артериальная гипертензия, вазоспазм, антиангиогенные факторы, эндогенные дигиталисподобные факторы, маринобуфагенин, оубаин

Для цитирования: Резник В. А. Новые данные о патогенезе преэклампсии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

UDC 618.3-06; 618.3-008.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

V. A. REZNIK

New data on the pathogenesis of preeclampsia

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg
194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaya street, 2
e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Received 15.07.18; accepted 14.12.18

Summary

Currently, preeclampsia is one of the most significant problems in obstetrics and gynecology. The significance of this pathology is determined by its high prevalence and pathological impact on the organism of both mother and fetus. The pathogenesis of preeclampsia is very complex, involving many different interrelated, complementary pathophysiological and biochemical reactions. One of the main mechanisms of preeclampsia development is the excessive synthesis of antiangiogenic factors that, among other effects, contribute to increased activity of a number of substances with vasoconstrictor action. These changes lead to the formation of placental insufficiency and the development of clinically overt disease. Among the most important substances that contribute to the formation of excessive uncontrolled vasospasm are endogenous digitalis-like factors (EDFs) which regulate the activity of Na^+/K^+ -ATPase. The most important structural class of EDFs is represented by bufadienolides. The classic representative of this group is marinobufagenin. It selectively blocks the α -1 isoform of Na^+/K^+ -ATPase, widely represented in the renal tubules thereby having the properties of potent.

Keywords: preeclampsia, gestosis, arterial hypertension, vasospasm, antiangiogenic factors, endogenous digitalis-like factors, marinobufagenin, oubain

For citation: Reznik V. A. New data on the pathogenesis of preeclampsia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-4-10

Среди ведущих проблем современной клинической акушерско-гинекологической практики особое значение занимает преэклампсия. Это обусловлено,

с одной стороны, высокой частой встречаемости данного заболевания, а с другой стороны, ее способностью существенно увеличивать риск материнской

патологии и смертности. Так, по данным проведенных исследований, преэклампсия выявляется в 2–8 % всех случаев беременности [1]. При этом она рассматривается в качестве ведущей причины повышенной заболеваемости и летальных исходов у беременных женщин в целом [2]. Было установлено, что от 10 до 15 % случаев материнской смертности в развитых странах происходит на фоне протекающей преэклампсии [3–5]. Это обусловлено тем, что она способна провоцировать развитие ряда тяжелых синдромов, со стороны как организма матери, так и ребенка. У женщин преэклампсия может приводить к формированию эклампсии, HELLP-синдрома, отека легких, инфаркта миокарда, отслойки плаценты, острой почечной недостаточности, инсульта, отслойки сетчатки [6–8]. Для детского организма таковыми являются перинатальная гибель плода, задержка эмбрионального развития, вызванная гипоксией неврологическая патология, а также повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

Кроме того, у значительного количества пациенток, имеющих анамнестические данные на перенесенную ранее преэклампсию, в дальнейшем наблюдается прогрессирование возникшей до беременности хронической патологии или возникновение новых соматических заболеваний [12–14]. У детей, родившихся от матерей, имевших преэклампсию, чаще наблюдается задержка физического и психического развития, формируется неврологическая, сердечно-сосудистая и иная соматическая патология.

Клиническая картина преэклампсии представлена специфическим симптомокомплексом, включающим в себя развитие артериальной гипертензии, протеинурии, а также отеков. Его возникновение становится возможным вследствие развития целого ряда взаимосвязанных патофизиологических и биохимических процессов. Это обстоятельство обуславливает сложность формирования концепции патогенеза преэклампсии. В качестве ведущих процессов, лежащих в ее основе, рассматривается нарушение баланса активности антиангиогенных и проангиогенных факторов, гипоксическое поражение, формирование оксидантного стресса, а также изменение иммунного ответа.

За последнее время структура патогенеза преэклампсии была дополнена теорией об эпигенетической регуляции [15]. Она предусматривает возможность участия в патогенезе преэклампсии воспалительных реакций, возникающих при активации инфламматома, определяемого как совокупность экспрессирующих генов-регуляторов воспаления, существующих в структуре микро- и макроорганизма [16]. Существенная роль при этом принадлежит нутриентному статусу и микробиому, выступающих в качестве основных факторов, влияющих на эпигенетический профиль, а также острой и хронической стрессовой нагрузке, провоцирующей активацию асептического воспаления. Совокупность этих явлений выполняет функцию модулирующих факторов в развитии плацентарной недостаточности [15–17].

Одним из инициальных процессов, наблюдающихся на фоне ухудшения кровообращения, сопровождающегося понижением уровня кислорода в тканях при

развитии преэклампсии, является запуск ишемического каскада, в рамках которого происходит формирование оксидантного стресса. При этом было установлено, что увеличение интенсивности прооксидантных реакций наблюдается и при физиологически протекающей беременности, особенно на поздних сроках. Такое локальное проявление оксидантного стресса оказывает стимулирующее воздействие на плодные оболочки, а также увеличивает образование белков трофобласта [18]. В то же время при отсутствии патологии реакции синтеза свободных радикалов и биологически активных веществ находятся под строгим контролем ферментных и неферментных систем антиоксидантной защиты. При формировании гипоксии такой контроль утрачивается. Кроме того, для восстановления уровня метаболизма в клетках увеличивается интенсивность анаэробного гликолиза. Это приводит к формированию метаболического ацидоза, сопровождающегося повышением содержания недоокисленных продуктов, а также усилением перекисного окисления липидов (ПОЛ). На этом фоне происходит уменьшение активности митохондриальной дыхательной цепи и, соответственно, снижение продукции макроэргов. В таких условиях наблюдается нарушение действия Ca^{2+} -АТФазы, обеспечивающей поддержание ионного гомеостаза. Таким образом, происходит развитие дисбаланса содержания электролитов внутри и вне клетки с избыточным накоплением во внутриклеточном пространстве ионов Ca^{2+} . В обычных условиях Ca^{2+} , выполняя роль универсального посредника и сигнальной молекулы, участвует в обеспечении важнейших внутриклеточных реакций. Однако его повышенное содержание внутри клетки приводит к увеличению активности специфических протеаз, эндонуклеаз, участвующих в деградации различных клеточных элементов, что ведет к еще большему нарушению функции митохондрий. Это способствует пролонгированной альтерации мембранных структур и последующему значительному увеличению интенсивности ПОЛ, а также накоплению свободных радикалов. Последние, обладая свойством оказывать выраженное цитотоксическое действие, способствуют формированию клинической картины преэклампсии [19, 20].

Также значительная роль в возникновении преэклампсии отводится формированию патологического иммунного ответа матери на антигены плода. В физиологических условиях существует постоянная антигенная стимуляция материнского организма, которая необходима для инвазии трофобласта, реализации плацентации, а также осуществления ангиогенеза [21, 22]. При этом в нормальных условиях внедрение антигенов плода в кровеносную систему материнского организма достаточно невелико и находится под строгим контролем синтезируемых цитокинов, обладающих иммуносупрессивными свойствами, вследствие чего не допускается развитие гиперергического ответа. Однако в случае развития патологии может наблюдаться нарушение такого динамического иммунного статуса [23]. Подобные изменения реализуются вследствие генетически детерминированной недостаточности синтеза плацентой веществ, обладающих иммуносупрессивными свойствами,

а также при развитии воспалительных процессов в области плаценты или соматической патологии, при которой наблюдается циркуляторная гипоксия. В этих условиях может происходить снижение иммуносупрессивного потенциала плаценты, а также увеличиваться проницаемость маточно-плацентарного барьера, провоцируя развитие нарушений иммунологической толерантности [24]. Данные изменения приводят к избыточному выходу антигенов плода в кровеносную систему матери, что формирует повышенный риск развития гипериммунного ответа [25]. В результате в маточно-плацентарном комплексе реализуется последовательность биохимических реакций, результатом которых является увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов. Это способствует образованию значительного количества свободных радикалов, оказывающих повреждающее воздействие на клеточные мембраны, а также приводящих к альтерации эндотелия сосудов, повышенному тромбообразованию и внутрисосудистой гемокоагуляции [26]. В результате возрастает вероятность ишемического поражения органов как материнского организма, так и плода.

Среди важнейших процессов, в результате которых создаются условия для плацентарной ишемической недостаточности, рассматривается нарушение полноценного ремоделирования материнских сосудов вследствие недостаточности инвазии в них трофобласта [8]. Огромное значение при этом принадлежит нарушению соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов [27, 28]. К наиболее значимым ангиогенным факторам относятся сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF и плацентарный фактор роста PlGF. Уровень их активность в большой степени зависит от действия антиангиогенных факторов, таких как рецептор I сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGF-R1), называемый также sFLT-1, и тирозинкиназный рецептор III типа (kinase insert domain receptor, KDR, или VEGF-R2) [29–31]. Проведенными исследованиями было обнаружено, что VEGF оказывает стимулирующее воздействие на формирование новых кровеносных сосудов, а также обеспечивает их выживание, проявляя тропность к обоим типам рецепторов. В то же время PlGF стимулирует пролиферацию цитотрофобласта, демонстрируя связь только с sVEGF-R1-рецепторами. Высказано предположение, что он обеспечивает вытеснение сосудисто-эндотелиального фактора роста из связи с данным рецептором, тем самым повышая вероятность его прикрепления к VEGF-R2. За счет подобных реакций обеспечивается значимый проангиогенный эффект [32]. Также полученные экспериментальные данные позволили установить, что оба фактора роста предотвращают развитие протеинурии за счет наличия у них способности к формированию и предохранению эндотелия почечных клубочков в условиях патологии [33]. К значимым антиангиогенным факторам относится эндоглин, представляющий собой мембранный протеин, локализованный в эндотелиальных клетках. Среди его функций выделяют способность регулировать проницаемость сосудистой стенки и обеспечивать формирование

капилляров. Кроме того, он принимает активное участие в поддержании тонуса сосудов, вследствие взаимодействия с синтазой оксида азота.

В случае развития преэклампсии на фоне действия гипоксии наблюдается повышенный синтез ряда антиангиогенных факторов, в частности, sVEGF-R1, что в значительной степени увеличивает вероятность связывания свободных фракций VEGF и PlGF. Эти изменения имеют важнейшее значение в развитии дисфункции эндотелия и способствуют формированию симптомов, характерных для преэклампсии. Так, в одном из экспериментальных исследований [34] установлено, что sVEGF-R1, введенный беременным крысам, способствовал развитию у последних стойкой гипертензии, протеинурии, а также отеков. В другой работе [35] было показано, что тяжесть заболевания напрямую коррелирует с уровнем антиангиогенных факторов в крови беременных. Кроме того, установлено, что уменьшение содержания в крови VEGF способствует снижению фосфорилирования синтазы оксида азота (NO) [36]. Это, в свою очередь, приводит к понижению синтеза NO, оказывающего вазодилатирующий эффект. Наиболее резкое падение уровня NO наблюдается при увеличенной продукции эндоглина, что усиливает действие эндотелина-1, проявляющего выраженное вазоконстрикторное действие [37]. Таким образом, формируется комплекс последовательных биохимических реакций, приводящий к нарушению регуляции тонуса сосудов и формированию клинической картины преэклампсии. При этом недостаточность контроля процессов вазоконстрикции выступает в качестве одного из ключевых факторов, провоцирующих развитие плацентарной недостаточности.

Помимо эндотелина-1, в качестве важнейшего компонента, способствующего формированию избыточного вазоспазма, выступают эндогенные дигиталисподобные факторы, регулирующие активность Na^+/K^+ -АТФазы (НКА). Этот фермент представляет собой транспортную мембранную аденозинтрифосфатазу, структура которой представлена тремя субъединицами: α -, β - и γ - [38]. Альфа-субъединица НКА (~112 kDa) обладает каталитической активностью и имеет участки связывания для сердечных гликозидов, АТФ, катионов и эндогенными дигиталисподобными факторами (ЭДФ). Функция β -субъединицы (40–60 kDa) заключается в поддержании активности α -субъединицы и участии в формировании модуляции сродства к ионам Na^+ и K^+ . Третья γ -субъединица НКА (8–14 kDa) обладает наименьшими размерами и обладает сопряжением с α -субъединицей. При этом она демонстрирует существенную межвидовую гомологичность [39, 40]. Эффект взаимодействия ЭДФ с НКА реализуется через запуск особого механизма – интернализацию, которая заключается в изменении плотности фермента в пространстве, посредством его погружения внутрь клетки [41, 42]. За счет этого осуществляется инактивация НКА. Посредством этих изменений реализуется биологический эффект ЭДФ, заключающийся в усилении уровня натрий-уреза в ответ на повышение объема циркулирующей крови за счет уменьшения обратного захвата натрия.

При объемзависимых формах артериальной гипертензии происходит адаптационное усиление синтеза ЭДФ, способствующее уменьшению объема циркулирующей жидкости [43]. Однако необходимо отметить, что повышенная выработка ЭДФ при гипертензии может способствовать патологически высокому угнетению активности НКА, что может привести к увеличению содержания ионов Na^+ внутри клетки с последующей активацией Na^+ - Ca^{++} -обмена и, как следствие, увеличению уровня вазоконстрикции [44, 45].

По химическому строению все ЭДФ, относящиеся к кардиотоническим стероидам, разделены на две группы. К первой относятся так называемые карденолиды, одним из представителей которых является оубаин. В то же время его лишь достаточно условно можно отнести к натрийуретическим веществам, так как его эффект связан с селективным ингибированием только α -2- и α -3-изоформ НКА. Однако в почечных канальцах этот фермент представлен α -1-изоформой, на которую физиологические концентрации оубаина влияния не оказывают [46]. Вторая группа ЭДФ представлена буфаденолидами. Они образуют химические соединения, которые первоначально были обнаружены у амфибийных животных и использовались на Дальнем Востоке в качестве традиционных средств при терапии хронических форм сердечной недостаточности [46]. Классическим представителем этой группы является маринобуфагенин (МБГ). Он способен избирательно взаимодействовать с α -1-изоформой НКА, тем самым обладая свойствами выраженного вазоконстриктора. Проведенными исследованиями [44, 47] было установлено, что содержание МБГ в плазме крови значительно повышается у крыс с нормальным давлением при солевой нагрузке, а также остром увеличении объема циркулирующей крови. Аналогичные изменения были установлены и у здоровых добровольцев, а также пациентов, страдающих такими заболеваниями, как первичный альдостеронизм, хроническая почечная недостаточность и гипертоническая болезнь [48]. Кроме того, выявлено, что в лабораторных условиях *in vitro* в физиологических концентрациях МБГ оказывает значимый вазоконстрикторный эффект, а также подавляет активность α -1-изоформы НКА в образцах мозгового вещества почек и тканях аорты [49–51]. Участие МБГ в развитии артериальной гипертензии было установлено на модели сольчувствительных крыс, у которых за счет введения гипертонического 8 %-го раствора хлорида натрия добивались устойчивого повышения давления крови. При проведении биохимического анализа в плазме и моче этих животных было обнаружено увеличенное количество МБГ. Однако введение антител к МБГ оказывало гипотензивное действие. Это доказывает возможность повышения давления посредством действия МБГ [44].

В то же время повышение уровня МБГ сопряжено с действием эндогенного оубаина. Так, у лабораторных животных на фоне солевой нагрузки отмечалось увеличение оубаина в образцах тканей головного мозга, надпочечников и плазме крови, после которого происходил подъем уровня МБГ в моче и плазме. Однако введение антител к оубаину достоверно

понижало уровень МБГ [52]. Считается, что эффект эндогенного оубаина осуществляется посредством активации ренин-ангиотензиновой системы, которая оказывает стимулирующее действие на выработку МБГ. Так, показано, что диета с высоким содержанием соли у сольчувствительных крыс способствовала повышению концентрации эндогенного оубаина в тканях головного мозга лабораторных животных. Это приводило к увеличению количества ангиотензина II как в гипофизе, так и коре надпочечников. Вслед за этим наблюдалось увеличение содержания МБГ и угнетение активности НКА в плазме крови, что сопровождалось увеличением артериального давления [53, 54].

Интерес к ЭДФ в гестационном периоде не случаен и обусловлен тем, что даже физиологически протекающая беременность сопровождается определенной задержкой жидкости в организме и положительным балансом натрия. Концентрация ЭДФ в сыворотке крови нарастает незначительно с I триместра беременности и достигает своих максимальных величин на протяжении III триместра. При этом показано, что основным источником ЭДФ является плацента [42, 50, 55, 56].

При формировании гестационной гипертензии выявлено значительное повышение содержания ЭДФ, сопряженное с падением активности НКА, причем степень падения активности была более высокой у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии [57, 58]. Также установлено, что при преэклампсии содержание МБГ в крови превышает цифры контрольных значений. Так, у пациенток с преэклампсией, по сравнению с группой беременных, у которых отмечалось физиологическое развитие беременности, в одни и те же сроки гестации уровень МБГ был в 4 раза выше. При этом введение моноклональных антител к МБГ приводило к повышению активности НКА в существенно большей степени, чем использование антидигоксиновых антител, являясь доказательством высокой степени участия МБГ в формировании преэклампсии [59]. Другое исследование [60] показало, что уровень МБГ в плазме крови у пациенток с преэклампсией в 2,5 раза выше, а активность НКА – на 50 % меньше, чем в контрольной группе. Инкубация *in vitro* эритроцитов совместно с моноклональными антителами к МБГ восстанавливала активность НКА до 90,9 % от показателей в контрольной группе.

Таким образом, имеющиеся данные литературы позволяют убедительно говорить о том, что в основе патогенеза преэклампсии лежит сложный комплекс взаимодействующих друг друга процессов. При этом значимая роль принадлежит существенному повышению активности ЭДФ, одним из которых является МБГ. Именно его действием, проявляющимся как на местном, так и на системном уровне, в значительной мере определяется степень выраженности клинических проявлений преэклампсии.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда «Эндогенные кардиотонические стероиды как новая мишень в терапии преэклампсии» 18-15-00222 (2018–2020).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Литература / References

- Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia *Annu Rev Pathol.* 2010;5:173–192. Doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149.
- Litwińska E, Litwińska M, Oszukowski P et al. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(3):439–448. Doi: 10.17219/acem/62214.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130–137. Doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
- Saleem S, McClure EM, Goudar SS et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ* 2014;92:605–612. Doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.127464>.
- Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health.* 2014;2(6):e323–e333. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Karumanchi SA, Lindheimer MD. Advances in Understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2008;10(4):305–312.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. *Lancet.* 2010 21;376(9741):631–644. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
- Magee LA, Pels A, Helewa M et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(7):575–576. Doi: 10.1016/S1701-2163(15)30533-8.
- Browne JL, Vissers KM, Antwi E et al. Perinatal outcomes after hypertensive disorders in pregnancy in a low resource setting. *Trop Med Int Health.* 2015;20(12):1778–1786. Doi: 10.1111/tmi.12606.
- Davis EF, Lewandowski AJ, Aye C et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort. *BMJ Open.* 2015;5(6):e008136. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-008136.
- Herzog EM, Eggink AJ, Willemsen SP et al. Early- and late-onset preeclampsia and the tissue-specific epigenome of the placenta and newborn. *Placenta.* 2017;58:122–132. Doi: 10.1016/j.placenta.2017.08.070.
- Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N et al. Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016;123(5):691–698. Doi: 10.1111/1471-0528.13786.
- White WM, Mielke MM, Araoz PA et al. A history of preeclampsia is associated with a risk for coronary artery calcification 3 decades later. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(4):519.e1–519.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.003.
- Fields JA, Garovic VD, Mielke MM et al. Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):74.e1–74.e11. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.008.
- Bhargava S, Tyagi SC. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review. *Mol Cell Biochem.* 2014;387(1-2):55–61. Doi: 10.1007/s11010-013-1869-2.
- Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review *Reproduction.* 2016;152(6):R277–R292. Doi:10.1530/REP-16-0453.
- Bokslag A, van Weissenbruch M., Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia: short and long-term consequences for mother and Early Hum Dev. 2016;102:47–50. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007.
- Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006; 12(6):747–755. Doi: 10.1093/humupd/dml016.
- Красный А. М., Кан Н. Е., Тютюнник В. Л. и др. Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 5. – С. 90–94. [Krasnyi FV, Kan NE, Tyutyunnik VL et al. Oxidative stress in preeclampsia and in normal pregnancy. *The Journal Obstetrics and Gynecology.* 2016;5:90–94. Doi: 10.18565/aig.2016.5.90-94. (In Russ.)].
- Draganovic D, Lucic N, Jojic D. Oxidative Stress Marker and Pregnancy Induced Hypertension. *Med Arch.* 2016;70(6):437–440. Doi: 10.5455/medarh.2016.70.437-440. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.437-440.
- Газиева И. А., Чистякова Г. Н. Маркеры нарушения регуляции ангиогенеза при угрозе прерывания беременности в первом триместре // *Мед. иммунол.* – 2007. – Т. 9, № 2–3. – С. 256. [Gaziyeva IA, Chistyakova GN Markers of dysregulation of angiogenesis in the threatened miscarriage in the first trimester. *Medical Immunology.* 2007; 9(2–3):256. (In Russ.)].
- Дифференцировка клеток памяти в популяции Т-хелперов при неосложненной беременности и преэклампсии / А. В. Кудряшова, Н. Ю. Сотникова, И. А. Панова, Л. В. Кадырова // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2013. – Т. LXII. – Вып. 2. – С. 110–116. [Kudryashova V, Sotnikova NYu, Panova IA, Kadyrova LV. Differentiation of memory cells in the population of T-helpers in uncomplicated pregnancy and preeclampsia. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2013; LXII (2):110–116. (In Russ.)].
- Chatterjee P, Chiasson VL, Seerangan G et al. Depletion of MHC class II invariant chain peptide or γ - δ T-cells ameliorates experimental. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(15):2047–2058. Doi: 10.1042/CS20171008.
- Абдуллаева Н. К. Нейроиммунные аспекты преэклампсии // *Росс. вестн. акушера-гинеколога.* – 2014. – № 5. – С. 18–21. [Abdullaeva NK. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2014;5:18–21. (In Russ.)].
- Darmochwal-Kolarz DA, Kludka-Sternik M, Chmielewski T et al. The expressions of CD200 and CD200R molecules on myeloid and lymphoid dendritic cells in pre-eclampsia and normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2012;67(6):474–481. Doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01126.x.
- Современные представления о патогенезе гестоза как совокупности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности / Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова, И. Е. Розожина, О. Н. Сергеева // *Мед. науки.* – 2016. – № 2. – С. 12–32. [Glukhova TN, Chesnokova NP, Rogozhina IE, Sergeeva ON. Modern understanding of the pathogenesis of preeclampsia as a set of sample pathological process and pathological conditions, complicated pregnancy. *Medical Sciences.* 2016;2:12–32. (In Russ.)].
- Naljayyan MV, Karumanchi SA. New Developments in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(3):265–270. Doi: 10.1053/j.ackd.2013.02.003.
- Seki H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(10):959–964. Doi: 10.1111/aogs.12473.
- Соколов Д. И., Колобов А. В., Лесничия М. В. и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты // *Мед. иммунол.* – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 347–352. [Sokolov DI, Kolobov AV, Lesnichija MV, Kostiouchech IN, et al. Role of pro- and antiangiogenic fac-

- tors in placental development. *Medical Immunology*. 2008; 10(4–5):347–352. (In Russ.).
30. Ходжаева З. С., Мусиенко Е. В., Сухих Г. Т. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 30–34. [Khodjaeva ZS, Musienko EV, Sukhykh GT. Problems of reproduction. 2011;2:30–34. (In Russ.)].
31. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю. Яковлева, Е. Л. Хазова, Е. Ю. Васильева, И. Е. Зазерская // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 488–494. [Yakovleva NY, Khazova EI, Vasil'eva EY, Zazerskaya IE. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2016;22(5):488–494. Doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494. (In Russ.)].
32. Ульянина Е. В., Фаткуллин И. Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода // Казан. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 220–223. [Ul'yanina EY, Fatkullin IF. Vascular endothelial growth factor role in predicting vascular disorders in pregnant with fetal growth restriction syndrome. *Kazan medical journal*. 2015;96(2):220–223. Doi: dx.doi.org/10.17750/KMJ2015-220. (In Russ.)].
33. Eremina V, Sood M, Haigh J et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal. *J Clin Invest*. 2003;111(5):707–716. Doi: 10.1172/JCI17423.
34. Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005. Doi:10.1056/NEJMoa055352.
35. Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Джахадзе Л. С. Роль про- и антиангиогенных факторов роста в определении степени тяжести преэклампсии // Вестн. Иванов. мед. акад. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 50–53. [Volkova EV, Lysiuk EYu, Djohadze LS. The role of pro- and antiangiogenic growth factors in the determination of preeclampsia severity degree bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2013;18(3):50–53. (In Russ.)].
36. Jin ZG, Wong C, Wu J, Berk BC. Flow shear stress stimulates Gab1 tyrosine phosphorylation to mediate protein kinase B and endothelial nitric-oxide synthase activation in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2005;280(13):12305–9. Doi: 10.1074/jbc.M500294200.
37. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy*. 2012;2012:586578. Doi: 10.1155/2012/586578.
38. Lingrel JB, Kuntzweiler T. Na⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem*. 1994;269(31):19659–62.
39. Beguin P, Wang X, Firsov D et al. The gamma-subunit is a specific component of the Na/K-ATPase and modulates its transport function. *EMBO J*. 1997;16(14):4250–4260.
40. Blanco G, Mercer RW. Isozymes of the Na/K-ATPase: heterogeneity in structure, diversity in function. *Am J Physiol*. 1998;275(5 Pt 2):F633–50.
41. Глушаков П. И., Прошин С. Н., Тапильская Н. И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // Гены и клетки. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 26–33. [Glushakov PI, Proshin SN, Tapil'skaya NI. The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration. *Genes and cells*. 2011;6(4):26–33. (In Russ.)].
42. Averina IV, Tapil'skaya NI, Reznik VA, et al. Endogenous Na/K-ATPase inhibitors in patients with preeclampsia. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006;52(8):19–23.
43. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES et al. In preeclampsia endogenous cardiotonic steroids induce vascular fibrosis and impair relaxation of umbilical. *J Hypertens*. 2011;29(4):769–776. Doi: 10.1097/HJH.0b013e32834436a7.
44. Fedorova OV, Lakatta EG, Bagrov AY. Differential effects of acute NaCl loading on endogenous ouabain like and marinobufagenin like ligands of the sodium pump in Dahl hypertensive rats. *Circulation*. 2000;102:3009–3014.
45. Morton JS, Cooke CL, Davidge ST. In Utero Origins of Hypertension: Mechanisms and Targets for Therapy. *Physiol Rev*. 2016;96(2):549–603. Doi: 10.1152/physrev.00015.2015.
46. Flier JS, Edwards MW, Daly JW, Myers CW. Widespread occurrence in frogs and toads of skin compounds interacting with the ouabain site of Na⁺/K⁺-ATPase. *Science*. 1980;208(4443):503–505.
47. Periyasamy SM, Liu J, Tanta F et al. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K-ATPase in proximal tubule cells. *Kidney Int*. 2005;67(5):1868–77. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00285.x.
48. Gonick HC, Ding Y, Vaziri ND et al. Simultaneous measurement of marinobufagenin, ouabain and hypertension associated protein in various disease states. *Clin Exp Hypertens*. 1998;20(5–6):617–627.
49. Fedorova OV, Bagrov AY. Inhibition of Na/K ATPase from rat aorta by two Na/K pump inhibitors, ouabain and marinobufagenin: evidence of interaction with different alpha-subunit isoforms. *Am J Hypertens*. 1997;10(8):929–935.
50. Lopatin DA, Ailamazian EK, Dmitrieva RI et al. Circulating bufodienolide and cardenolide sodium pump inhibitors in preeclampsia. *J Hypertens*. 1999;17(8):1179–1187.
51. Bagrov AY, Agalakova NI, Kashkin VA, Fedorova OV. Endogenous cardiotonic steroids and differential patterns of sodium pump inhibition in NaCl-loaded salt-sensitive and normotensive rats. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):559–563. Doi: 10.1038/ajh.2009.22.
52. Fedorova OV, Zhuravin IA, Agalakova NI, et al. Intra-hippocampal microinjection of an exquisitely low dose of ouabain mimics NaCl loading and stimulates a bufadienolide Na/K-ATPase inhibitor *J Hypertens*. 2007;25(9):1834–1844. Doi:10.1097/HJH.0b013e328200497a.
53. Leenen FHH, Ruzicka M, Huang BS. The brain and salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2002;4(2):129–135.
54. Fedorova OV, Agalakova NI, Talan MI et al. Brain ouabain stimulates peripheral marinobufagenin via angiotensin II signalling in NaCl loaded Dahl-S rats. *J Hypertens*. 2005;23(8):1515–1523.
55. Fedorova OV, Simbirtsev AS, Kolodkin NI et al. Monoclonal antibody to an endogenous bufadienolide, marinobufagenin, reverses preeclampsia-induced Na/K-ATPase inhibition and lowers blood pressure in NaCl-sensitive hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(12):2414–2425. Doi: 10.1097/HJH.0b013e328312c86a.
56. Fedorova OV, Zernetkina VZ, Shilova VY, et al. Synthesis of an endogenous steroidal Na pump-inhibitor marinobufagenin, implicated in human cardiovascular diseases, is initiated by CYP27A1 via bile acid pathway. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(5):736–745. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001217.
57. Hopoate-Sitake ML, Adair CD, Mason LA et al. Digibind reverses inhibition of cellular rb⁺ uptake caused by endogenous sodium pump inhibitors present in serum and placenta of women with preeclampsia. *Reprod Sci*. 2011;18(2):190–199. Doi: 10.1177/19337191110385133.
58. Ma J, Esplin MS, Adair CD et al. Increasing evidence for and regulation of a human placental endogenous digitalis-like factor. *Reprod Sci*. 2012;19(4):437–448. Doi: 10.1177/1933719111424441.
59. Nikitina ER, Mikhailov AV, Nikandrova ES, et al. In preeclampsia, endogenous cardiotonic steroids induce vas-

cular fibrosis and impair vasorelaxation of umbilical arteries. *J Hypertens.* 2011;29(4):769–776. Doi: 10.1097/HJH.0b013e32834436a7.

60. Яковлева В. В., Солодовникова Н. Г., Фролова Е. В. и др. Digifab и иммунонейтрализация кардиотонических стероидов при преэклампсии (краткое сообщение) // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 391–396. [Yakovleva VV, Solodovnikova NG, Frolova EV et al. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2011;29(4):391–396. URL: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494>. Doi: [org/10.18705/1607-419X-2011-17-4](https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-4). (In Russ.)].

Информация об авторе

Резник Виталий Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

Author information

Reznik Vitaliy A. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru.

УДК 612.13; 51–76

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

А. А. ГРИНЕВИЧ

Математические модели в сердечно-сосудистой системе человека. Подходы к описанию колебаний с частотой 0,1 Гц variability ритма сердца и магистрального кровотока

Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр "Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук"», г. Пушкино, Московская область, Россия

142290, Пушкино, Московская область, ул. Институтская, д. 3

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Россия

142290, Пушкино, Московская область, ул. Институтская, д. 3

e-mail: grin_aa@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.11.18; принята к печати 21.12.18

Резюме

В обзоре сфокусировано внимание на применении методов математического моделирования в исследовании механизмов, лежащих в основе формирования низкочастотных колебаний в сердечно-сосудистой системе человека. При этом основной акцент делается на 0,1 Гц ритмы и связанные с этим авторские работы. Высказываются и обосновываются новые идеи, касающиеся принципиальной роли гидродинамических свойств сосудистого русла в формировании низкочастотных колебаний в области частоты 0,1 Гц.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, колебания давления, колебания скорости кровотока, математическое моделирование, 0,1 Гц, variability сердечного ритма

Для цитирования: Гриневич А. А. Математические модели в сердечно-сосудистой системе человека. Подходы к описанию колебаний с частотой 0,1 Гц variability ритма сердца и магистрального кровотока. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):11–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

UDC 612.13; 51–76

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

А. А. GRINEVICH

Mathematical models in the human cardiovascular system. Approaches to the description of 0.1 Hz oscillations of heart rate variability and the magistral blood flow

Institute of Cell Biophysics, Russian Acad. Sci.

142290, Russia, Moscow region, Pushchino, Institutskaya street, 3

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Acad. Sci.

142290, Russia, Moscow region, Pushchino, Institutskaya street, 3

e-mail: grin_aa@mail.ru

Received 14.11.18; accepted 21.12.18

Summary

The review focuses on the application of methods of mathematical modeling in the study of the mechanisms underlying the formation of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. The main emphasis is put on 0.1 Hz rhythms and related author's works. New ideas about the fundamental role of the hydrodynamic properties of the vascular bed in the formation of low-frequency oscillations at the frequency of 0.1 Hz are presented and justified.

Keywords: cardiovascular system, pressure oscillations, blood flow oscillations, mathematical modeling, 0.1 Hz, heart rate variability

For citation: Grinevich A. A. Mathematical models in the human cardiovascular system. Approaches to the description of 0.1 Hz oscillations of heart rate variability and the magistral blood flow. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):11–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-11-23

Введение

Сердечно-сосудистую систему человека (ССС) можно рассматривать как сложный многомодульный комплекс, функционирование которого обеспечивается процессами, протекающими на разных уровнях

организации, начиная от субклеточного, клеточного, тканевого, органного и заканчивая системным уровнем организма как единого целого. В этом обзоре мы рассматриваем математические модели, описывающие динамику кровообращения в ССС как едином

органе, состоящем из упрощенных моделей сердца, сосудов крупного и среднего калибров и разветвленной системы сосудов малого калибра и капилляров.

Фундаментальная особенность ССС заключается в том, что ее функционирование сопровождается ярко выраженным колебательным характером ее параметров в широком диапазоне частот [1–3]. При этом важно учитывать, что колебания в ССС обусловлены не только ритмической деятельностью сердца, но и более низкочастотными системными и локальными процессами, обеспечивающими регуляцию скорости кровотока.

Функциональное состояние ССС может быть оценено различными методами, среди которых следует выделить такие широко распространенные неинвазивные методы, как электрокардиографический (ЭКГ) метод исследования электрической активности сердца и доплеровские методы исследования скорости кровотока. Для исследования скорости кровотока в сосудах большого и среднего калибра используют различные модификации ультразвуковой доплерографии, а для исследования скорости кровотока в сосудах малого калибра и капиллярах используют разные модификации лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Методы ЭКГ и ультразвуковые доплеровские методы исследования вошли в рутинную практику медицинской диагностики и поэтому не требуют дополнительного обсуждения в этом обзоре, чего нельзя сказать о методе лазерной доплеровской флоуметрии.

По определению, измеряемым параметром ЛДФ является объемная скорость кровотока в поверхностных слоях ткани, точнее, ее составляющая, перпендикулярная к поверхности. Чаще всего исследуют скорость кровотока в микрососудистом русле кожи. Измеряемый параметр является относительным и обозначается как показатель микроциркуляции (ПМ), который измеряется в условных единицах (усл. ед.) и состоит из двух компонент: 1) относительно стабильной компоненты, определяющей среднюю объемную скорость кровотока; 2) многочастотной компоненты. Вторая компонента сигнала является интегральной и содержит в себе вклады различных колебательных процессов, протекающих в ССС.

Для оценки этих вкладов используют методы спектрального разложения. Получаемые спектрограммы разделяют на непересекающиеся частотные диапазоны [4, 5]. Среди них можно выделить те, частоты которых лежат ниже частоты дыхания 0,25 Гц. Эту часть спектра называют низкочастотным спектром. В низкочастотном спектре особый интерес представляют компоненты с частотами, близкими к частоте 0,1 Гц, так как они широко представлены в ССС человека. Они присутствуют в ВСР, характеризуя ее низкочастотную (LF) спектральную компоненту [6], в колебаниях артериального (системного) давления (АД) крови – волны Майера [4, 7–9] – и в микроциркуляторном периферическом кровотоке, отражая миогенный ритм [5, 10].

Исследование колебаний в ССС в целом, и низкочастотных колебаний с частотой 0,1 Гц в частности, имеет не только фундаментальное, но и медико-прикладное значение. Например, глубокое дыхание на частоте 0,1 Гц позволяет стимулировать барорефлекторный ответ [11]. Такая стимуляция используется в меди-

цинской практике для лечения различных патологий, связанных с физиологическими и ментальными нарушениями [12–15]. Она позволяет оценивать функциональное состояние барорефлекторного механизма [16] и психофизиологическое состояние пациентов [17].

Экспериментальные подходы к исследованию биологических систем позволяют накапливать описательные знания об изучаемых объектах, включая и механизмы, лежащие в основе тех или иных биологических процессов и феноменов. Но для формализации этих знаний, выявления количественных закономерностей и прогнозирования на их основе поведения системы в условиях различных воздействий, в том числе и тех, которые сложно воспроизводимы на экспериментальных моделях, этого недостаточно. В этом случае методы математического моделирования оказываются наиболее удобными и прогрессивными. Особенно это актуально в свете активного развития вычислительной медицины, или медицины *in silico* [18], а также в свете прорывных исследований по разработке цифровой клетки [19]. В данном обзоре мы рассмотрим математические модели, которые описывают колебательные процессы в ССС человека и позволяют лучше понять механизмы, лежащие в основе формирования низкочастотных ритмов, в частности тех, чьи частоты близки к частоте 0,1 Гц.

Моделирование зависимости ВСР человека от частоты дыхания

ВСР человека представляет собой временной ряд изменений периодов сердечных сокращений, т. е. интервалов между началом одного цикла сердечного сокращения и началом другого, следующего, цикла. Показано, что ВСР – величина не постоянная, а изменяется во времени и представляет собой сложный колебательный процесс, спектральный состав которого включает в себя несколько частотных диапазонов: очень низкочастотный (VLF), низкочастотный (LF) и высокочастотный (HF) [20, 21]. Установлено, что ВСР тесно связана с дыханием [1, 22–25]. Эта связь заключается в циклическом увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) в фазу вдоха и ее уменьшении в фазу выдоха. Связь ВСР с дыханием называют респираторной синусовой аритмией (РСА).

РСА в спектре ВСР формирует характерную спектральную компоненту, которая приходится на частоту дыхания. Степень выраженности этой компоненты может носить нетривиальный характер, что особенно видно в условиях контролируемого дыхания. Ранее было показано, что при контролируемой частоте дыхания амплитуда спектральной компоненты на частоте дыхания меняется с изменением этой частоты резонансноподобным образом [11, 26, 27]. При этом кривая такой зависимости имеет форму колокола с максимумом на частоте 0,1 Гц. Аналогичная зависимость наблюдается и при других напряженных режимах дыхания с контролем частоты, глубины и формы экскурсии грудной клетки [10, 28–30].

Существует две основные гипотезы, объясняющие феномен РСА: это центрогенная теория и механизм обратной барорефлекторной петли [1–3, 23]. Последний включает в себя нелинейные компоненты,

которые могут приводить к нелинейной зависимости ВСП от частоты дыхания. Кроме того, вегетативный контроль ЧСС сам может изменяться с изменением частоты дыхания [11, 26]. Было экспериментально показано [26], что, помимо ваготенного феномена, значимую роль в формировании ВСП играет и симпатическая иннервация, особенно сильно проявляющая себя при редком дыхании.

Ясного и однозначного понимания механизмов формирования колоколообразной зависимости ВСП от частоты дыхания в условиях контролируемого дыхания нет. Вышеназванные гипотезы не объясняют форму этой зависимости. Например, до сих пор не ясно, является ли колоколообразный вид кривой следствием непосредственного контроля со стороны центральной нервной системы, или это результат чисто физического взаимодействия двух или нескольких колебательных систем. Возможно, причиной являются оба фактора, тогда каков вклад каждого из них? Для ответа на эти вопросы недостаточно использовать только экспериментальные физиологические методы исследования, поэтому многие исследователи начинают использовать методы математического моделирования, позволяющие формализовать накопленные знания и описывать поведение ССС в условиях более широкого спектра воздействий, чем это возможно при экспериментальном подходе.

Математическое описание процессов дыхания и кровообращения можно условно разделить на два класса: модели, использующие только явное описание прямых и обратных связей между взаимодействующими элементами (детальное имитационное моделирование), и модели, которые строятся на базе принципов оптимального управления.

Модели, относящиеся к первому классу, обладают разной степенью детализации описания. S. R. Seydnejad и R. T. Kitney предложили модель, описывающую появление HF-, LF- и VLF-компонент в спектре плотности ВСП на основе как центрогенной теории, так и рефлектогенной, с учетом нелинейной барорефлекторной петли обратной связи [31]. Кроме того, их модель позволяет имитировать и механическое влияние изменяющегося объема легких на ЧСС. Другая модель, построенная P. E. McSharry et al. [32], также описывает контроль сердечно-сосудистой системы на базе обратной барорефлекторной связи, но с учетом упрощенной синусоидальной модуляции со стороны респираторной системы. Общим недостатком этих моделей является то, что сердечно-сосудистая и респираторная системы в них описаны очень упрощенно, без детального рассмотрения их структурно-функциональных особенностей, а в автономном контроле не учитываются хеморефлекс и рецепция растяжимости легких.

Более развитые в отношении описания модели кардиореспираторной системы были предложены M. Ursino и E. Magosso [33, 34]. В них не только разработана детальная модель сердечно-сосудистой системы с учетом пульсирующего сердца, артериального, венозного и периферического кровотока с пульмональным и системным циклами кровообращения, но также описывается локальная кислородозависимая регуляция резистивности периферических сосудов и

гуморальные эффекты. К сожалению, в этих моделях отсутствует подробное рассмотрение респираторной системы и не учитывается хеморефлекс.

Другие исследователи [35] представили совместную взаимосвязанную модель сердечно-сосудистой и дыхательной систем, описывающую взаимодействие этих систем при физических нагрузках. Предложенная модель во многом перекликается с моделями M. Ursino и E. Magosso, отличаясь от них тем, что в ней авторы явным образом учли хеморефлекс. С другой стороны, в модели Кюрегяна и др. нет описания пульсирующего сердца, как это рассмотрено в предыдущих моделях M. Ursino и E. Magosso, и в ней нет детального описания респираторной системы.

В 2010 г. L. Cheng et al. [36] предложили интегративную модель, описывающую взаимодействие и контроль респираторной и сердечно-сосудистой систем, с детальным рассмотрением как сердечно-сосудистой системы, так и респираторной, включая движение воздуха по верхнему дыхательному пути, а также контроль состояния «сон – бодрствование». Вместе с тем, как оказалось, эта модель в основном подходит только для описания работы кардиореспираторной системы при свободном дыхании в состоянии покоя или во время сна.

Второй класс включает в себя модели, которые используют упрощенный подход к описанию структурно-функциональных особенностей респираторной и сердечно-сосудистой систем, а взаимодействие между ними и контроль полностью или частично заменяются на процедуру минимизации функционала затрат, используемого в теории оптимального управления [37, 38].

В целом, исходя из существующих математических моделей, описывающих функционирование и взаимное влияние друг на друга дыхательной, сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, можно сказать, что формирование LF-составляющей ВСП, в отличие от HF-компоненты, связь которой с дыханием вполне определена, может быть обусловлено несколькими различными механизмами. Одни авторы считают, что это низкочастотные возбуждения ствола головного мозга [31], другие используют для объяснения низкочастотные флуктуации периферического сопротивления [34], третьи полагают, что за это ответственны нелинейные эффекты и бифуркация Хопфа [38], а четвертые основываются на низкочастотной составляющей дыхательного ритма как следствии его неравномерности [39].

Представленные модели описывают механизмы формирования низкочастотного ритма в ВСП при спонтанном дыхании, но при этом не дают ответа на вопрос о формировании колоколообразной зависимости спектральных компонент ВСП с максимумом на частоте дыхания от положения этой частоты на оси частот при контролируемом дыхании. Исходя из этого, в работе [40] нами была предложена гипотеза о том, что контроль ССС со стороны вегетативной нервной системы может существенным образом зависеть от частоты дыхания, когда частота дыхания становится ниже некоторого порогового значения.

Для проверки выдвинутой нами гипотезы мы использовали модель «Pneuma» [36]. Эта модель не опи-

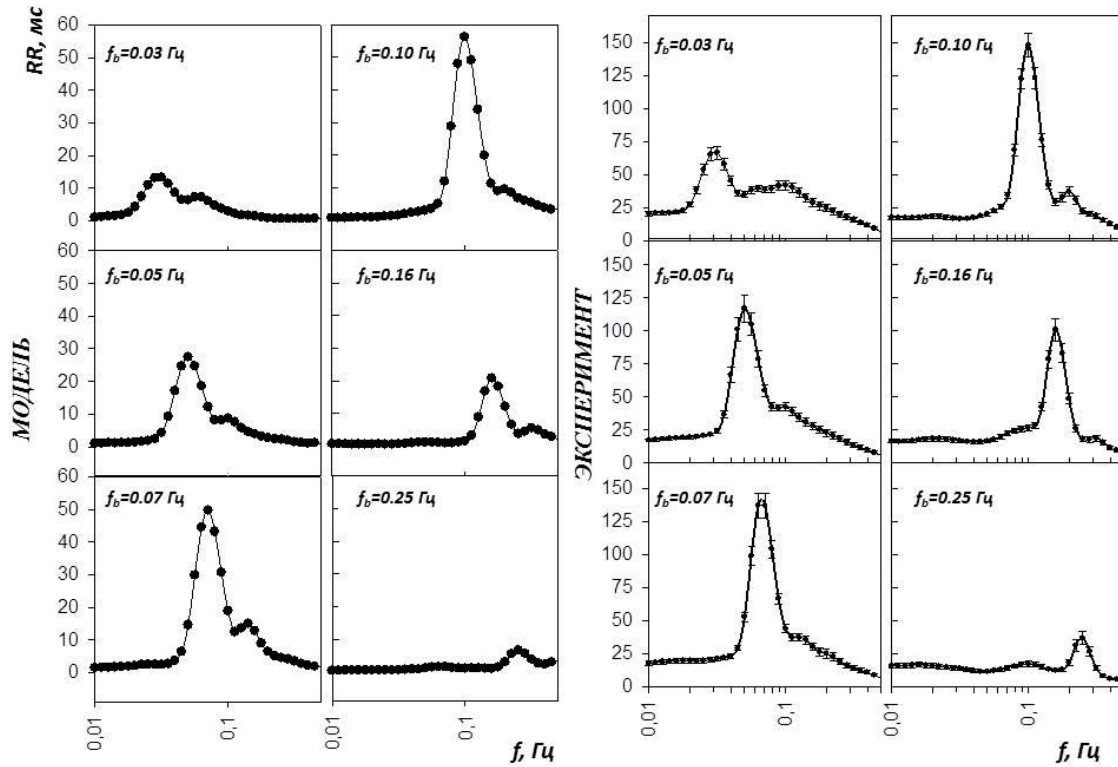


Рис. 1. Спектры ВСР при различных частотах (f_b) контролируемого дыхания: слева – данные модели, полученные для частотно-зависимой парасимпатической и бета-симпатической регуляции ЧСС; справа – экспериментальные данные, заимствованные из [30]

Fig. 1. Spectra of HRV at various frequencies (f_b) of controlled respiration: left – the data of the model obtained for the frequency-dependent parasympathetic and beta-sympathetic regulation of the heart rate; right – the experimental data taken from [30]

сывает колоколообразную зависимость ВСР от частоты дыхания при контролируемом дыхании, т. е. когда частота дыхания не формируется респираторным водителем ритма (РВР) на основании информации от хеморецепторов, а устанавливается как параметр в заданное значение. Поэтому мы модифицировали модель, введя в нее коэффициенты S_p и S_β , которые при изменении частоты дыхания f_b изменяют величину сигналов, регулирующих кровотоки в ССС по парасимпатическому и бета-симпатическому путям

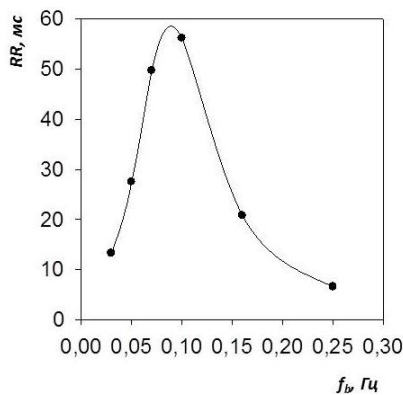


Рис. 2. Максимальные значения спектров ВСР для различных значений частоты f_b контролируемого дыхания. Данные получены для случая частотно-зависимой пара- и бета-симпатической регуляции ЧСС

Fig. 2. The maximum values of the HRV spectra for different values of the frequency of f_b controlled respiration. The data were obtained for the case of frequency-dependent parasympathetic and beta-sympathetic regulation of the heart rate

регуляции соответственно. В результате проведенных численных расчетов мы получили качественное соответствие между амплитудно-частотными спектрами (АЧС) моделируемой ВСР и экспериментальными данными (рис. 1).

Модельные данные, которые показаны на рис. 1 слева, были получены при специальном выборе коэффициентов S_p и S_β передачи сигналов по парасимпатическому и бета-симпатическому путям регуляции, а именно – когда коэффициенты снижают интенсивность сигналов и, следовательно, степень регуляции кровотока в ССС, при снижении частоты дыхания ниже 0,1 Гц. В результате максимумы спектральных компонент на частоте дыхания сначала возрастают, когда частота дыхания f_b снижается от 0,25 до 0,1 Гц, а затем, когда f_b становится ниже 0,1 Гц, они уменьшаются. Если мы возьмем значения максимумов спектральных компонент и построим их в зависимости от частоты дыхания f_b , то мы получим колоколообразную кривую зависимости ВСР от частоты дыхания (рис. 2), что соответствует полученным ранее экспериментальным данным [30].

Отметим, однако, что, несмотря на хорошее качественное сходство модельных и экспериментальных кривых, количественное различие между ними, тем не менее, оказалось значительным (рис. 1). Например, для максимального пика при частоте дыхания $f_b=0,1$ Гц величина эффекта более чем в 2 раза ниже, чем в экспериментальных данных. Одним из объяснений такого различия может быть то, что в случае модели на меняющийся объем легких не накладыва-

лось каких-либо ограничений, в то время как экспериментальные данные, с которыми проводится сравнение, были получены для фиксированного объема, значение которого задавалось как 40 % от жизненной емкости легких испытуемых [30]. Как известно, именно объем легких является еще одним фактором, определяющим степень РСА или величину ВСР. Это происходит как за счет сигналов от рецепторов растяжения легких, так и за счет присасывающей функции легких, изменяющей давление в нижней полости вены.

Также в работе [40] при помощи численных расчетов на модифицированной модели «Pneuma» была показана связь между коэффициентами S_p и S_β и амплитудой РВР (A_{RD}), характеризующей интенсивность сигнала, формируемого дыхательным центром. Для этого мы строили зависимость значений S_p и S_β от величины A_{RD} и аппроксимировали эту зависимость обратным степенным законом:

$$S_i(A_{RD}) = S_{\min,i} + \frac{S_{\max,i}}{1 + (A_{RD}/a_i)^{\gamma_i}}$$

где $i=p, \beta$; $S_{\min,i}$, $S_{\max,i}$, a_i и γ_i – параметры, значения которых приведены в таблице.

Исходя из полученных результатов, нами был сделан вывод о том, что в условиях напряженных режимов дыхания изменение активности вегетативного контроля может приводить к колоколообразной зависимости ВСР от контролируемой частоты дыхания с пиком на частоте, равной 0,1 Гц. При этом само изменение активности вегетативного контроля может быть связано обратным степенным законом с частотной зависимостью амплитуды респираторного водителя ритма.

Роль эластичности кровеносных сосудов в формировании высокоамплитудных колебаний кровотока на частоте 0,1 Гц

Известно, что колебания скорости кровотока, особенно в микроциркуляторном русле, носят поличастотный характер [41]. При этом принято выделять несколько частотных диапазонов, формирующих колебательную кинетику течения крови. Эти диапазоны имеют характерные частоты, которые обусловлены различными ритмическими физиологическими процессами, протекающими в организме, а именно – сердечными сокращениями [5], движениями грудной клетки в процессе дыхания [42], миогенной активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов [43], механизмами нейрогенной природы [44] и сосудодвигательной активностью эндотелия сосудов [5, 45–47].

Структурной особенностью строения сосудов и их важной гемодинамической характеристикой является эластичность сосудов, которая варьирует в зависимости от типа и размера сосуда и приводит к нивелированию высокоамплитудных колебаний давления и скорости кровотока, формируемых сердечным выбросом. Считается, что колебания скорости кровотока наряду с колебаниями давления, являются основными параметрами, характеризующими состояние ССС.

Мышечные волокна входят в состав стенок практически всех сосудов, как крупных, так и сосудов микроциркуляторного русла, за исключением капилляров. Этот факт отражен и в колебательной кинетике кровотока, где принято считать, что частотная составляющая с центральной частотой 0,1 Гц в области 0,056–0,145 Гц обусловлена процессами миогенной природы [5]. Очевидно, что эластичность сосудов также во многом определяется процессами миогенной природы.

Несмотря на имеющиеся многочисленные экспериментальные доказательства, подтверждающие основные гипотезы происхождения колебаний с частотой 0,1 Гц – центрогенную теорию и механизм обратной барорефлекторной петли [23, 1, 2], споры об их природе продолжаются до сих пор. Особенно остро этот вопрос стоит в исследовании процессов синхронизации, среди которых можно выделить синхронизацию колебаний показателей микроциркуляции на различных участках кожи [48– 52], а также синхронизацию колебаний различных параметров ССС, например, давления крови и ВСР [53], или давления крови, ВСР и респираторного ритма [54], или показателя периферической микроциркуляции, ВСР и респираторного ритма [51], или давления крови и показателя периферической микроциркуляции [55].

В работе [56] мы выдвинули предположение о том, что широкая распространенность 0,1 Гц колебаний в ССС связана не только с особенностями процессов автономной регуляции, но, в первую очередь, со структурными и гидродинамическими свойствами самого сердечно-сосудистого русла как единой гидродинамической системы. Мы предположили, что параметры эластичности сосудов и их особое расположение в большом круге кровообращения могут быть основной предпосылкой к формированию колебаний скорости кровотока с частотами близкими к 0,1 Гц. Для проверки этой гипотезы мы использовали разработанную нами математическую модель ССС человека, учитывающую микроциркуляторный кровоток.

В этой работе была выбрана упрощенная схема ССС, в отличие от модели, рассмотренной в предыдущем разделе [40]. Аргументом в пользу такого выбора была попытка максимально сосредоточиться на исследовании

Значения параметров аппроксимации зависимостей коэффициентов передачи сигналов по парасимпатическому (S_p) и бета-симпатическому (S_β) путям регуляции ЧСС от амплитуды РВР A_{RD}

The values of the approximation parameters for the dependence of the parasympathetic (S_p) and beta-sympathetic (S_β) signal transmission coefficients regulating of the heart rate on the amplitude of the RD A_{RD}

i	$S_{\min,i}$	$S_{\max,i}$	a_i	γ_i
p	1,27	99,05	0,011	2,69
β	18,94	82,86	0,012	1,45

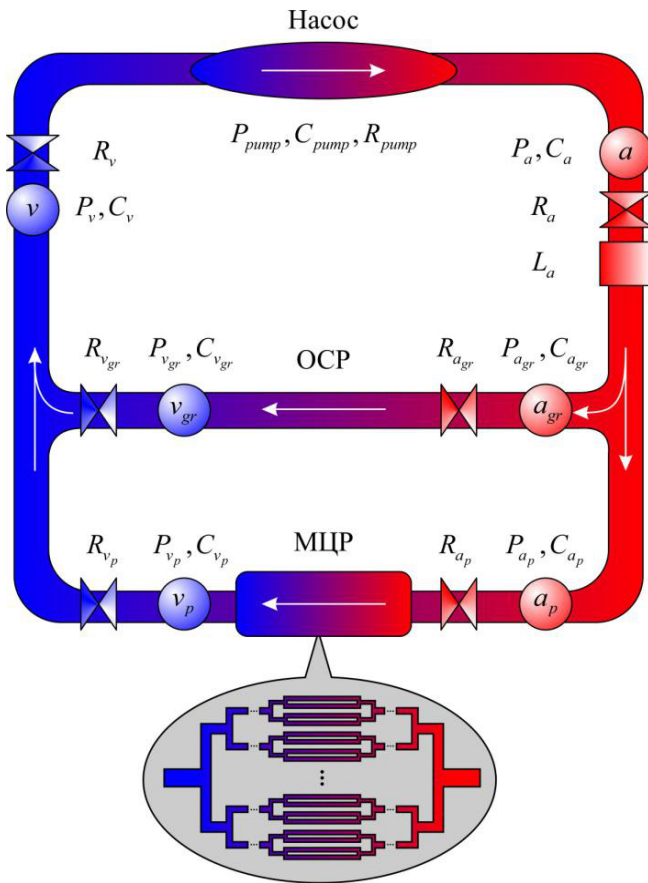


Рис. 3. Условная схема сосудистого русла:

P_i – давление крови в i -го сосуде; C_i и R_i – эластичность и эффективное гидродинамическое сопротивление i -го сосуда. Обозначения сосудов: a – артерия; a_{gr} – артериальная часть ОСР; a_p – периферическая артерия; v_{gr} – венозная часть ОСР; v_p – периферическая вена; v – вена. L_a – коэффициент инерции артериального кровотока; Насос – однокамерный насос; ОСР – обобщенный сосудистый резервуар между артериальной и венозной частями русла, сосуды которого не описываются явно; МЦР – микроциркуляторное русло. Стрелками показано направление кровотока

Fig. 3. Conventional vascular scheme:

P_i – blood pressure in the i -th vessel; C_i and R_i – compliance and effective hydrodynamic resistance of the i -th vessel. Vessel designations: a – artery; a_p – peripheral artery; a_{gr} – arterial part of CVR; v_{gr} – venous part of CVR; v_p – peripheral vein; v – vein. L_a – arterial blood flow inertia coefficient; Насос – single-chamber pump; ОСР – combined vascular reservoir between the arterial and venous parts of the vascular bed, whose vessels are not explicitly modeled; МЦР – microvascular bed. Arrows indicate the direction of blood flow

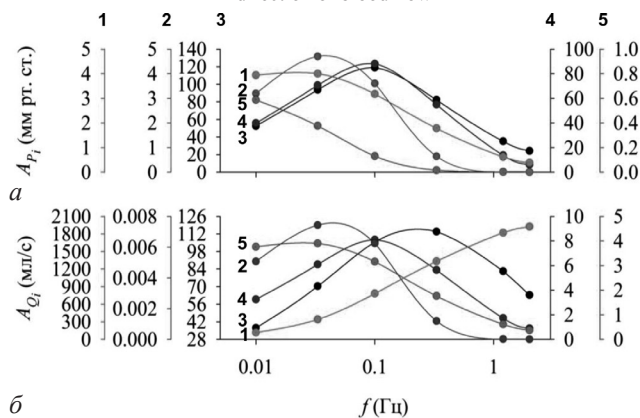


Рис. 4. Зависимости амплитуд колебаний давлений (а) и амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (б) от частоты насоса (f) для различных сосудов: a (3), a_p (4), a_{mv} (2), v_p (5), v (1)

Fig. 4. Dependences of the amplitudes of the pressure oscillations (a) and the amplitudes of the blood flow volume velocity oscillations (b) on the frequency of the pump (f) for various vessels: a (3), a_p (4), a_{mv} (2), v_p (5), v (1)

гидродинамических особенностей сосудистого русла с исключенной системной регуляцией со стороны вегетативной нервной системы и с исключением влияния других органов и систем. Рассмотренная модель описывает только большой круг кровообращения, включая следующие основные элементы (рис. 3): однокамерный насос (сердце), артерию, периферическую артерию, микрососудистое русло, периферическую вену, вену и обобщенный сосудистый резервуар (ОСР). Последний представляет собой все сосуды внутриорганного, внеорганного и периферического кровотока, которые не рассматриваются по отдельности и не описываются явно. Микроциркуляторное русло моделировалось с учетом дихотомического ветвления сосудов с числом уровней ветвления, равным 10, как для артериальной части, так и для венозной части русла. Используемая система уравнений, описывающая модель и ее анализ, подробно изложена в [56].

Для выявления зависимости гидродинамических характеристик сердечно-сосудистого русла от частоты работы насоса, имитирующего работу левого желудочка сердца, мы изменяли частоту насоса в широком диапазоне: $f=0,01; 0,033; 0,1; 0,33; 1,2; 2$ Гц. При проведении численных экспериментов по выявлению зависимости гидродинамических характеристик сердечно-сосудистого русла от частоты насоса и от степени эластичности сосудов мы использовали дополнительный безразмерный параметр – множитель эластичности K_C , который принимал следующие значения: $K_C=0,2; 1; 5$, где $K_C=1$ соответствует случаю, в котором эластичность сосудов не меняется. В каждом эксперименте коэффициенты эластичности всех сосудов сердечно-сосудистого русла, кроме насоса, умножались на K_C после чего проводились расчеты для частот, значения которых указаны выше.

В рассматриваемой работе нами было показано, что эластичность сосудов играет ключевую роль в формировании разности фаз между колебаниями давлений и объемных скоростей кровотока во всех сосудистых резервуарах модельного сосудистого русла. Разность фаз для сосудов в артериальной части русла, которые являются более жесткими, чем сосуды венозной части, была приблизительно в 8 раз меньше, чем для сосудов венозной части. Например, для периферической артерии разность фаз составляла 0,23 рад, в то время как для периферической вены – 1,8 рад.

Проверка свойств сосудистого русла при различных значениях частоты работы насоса выявила, что амплитуды колебаний давлений и объемных скоростей кровотока для артериальной части сосудистого русла имеют максимальное значение на частотах, близких к частоте 0,1 Гц (рис. 4). При этом в различных участках сосудистого русла амплитуды колебаний давлений и объемных скоростей кровотока сильно зависят от эластичности сосудистой стенки. При возрастании эластичности, когда K_C изменяется от 0,2 до 5, величины амплитудного пика в артериальной части снижаются приблизительно до 80 раз, а в венозной части – приблизительно до 840 раз. Это приводит к фактическому сглаживанию колебаний давления и скорости кровотока в результате демпфирующего действия эластичных стенок сосудов, и кровотоков становится более равномерным и плавным.

Изменение эластичности сосудов приводит и к сдвигу амплитудных пиков по оси частот (рис. 5). При увеличении эластичности, т. е. при увеличении K_C от 0,2 до 5, положение амплитудного пика смещается от более высоких частот к более низким. При понижении коэффициентов эластичности, т. е. при снижении K_C от 1 до 0,2, происходит формирование амплитудного пика и в венозной части сердечно-сосудистого русла. Данный результат показывает, что амплитудные пики присутствуют как в артериальной, так и в венозной частях русла, но пик в венозной части сдвинут относительно пика в артериальной части в область более низких частот пульсовых выбросов насоса.

Очевидно, что этот сдвиг обусловлен намного более высокой эластичностью сосудов в венозной части русла, так как увеличение эластичности приводит к смещению пиков в область низких частот. Кроме того, положение пиков амплитуд колебаний давления и объемной скорости кровотока хорошо согласуется со сдвигом фаз этих колебаний. Например, в артериальной части для артерии, где сдвиг фаз небольшой, амплитудные пики давления смещены в сторону низких частот относительно пиков объемной скорости кровотока (рис. 5). Там, где фазовый сдвиг практически отсутствует – артериолярная часть капилляра, – положение пиков практически совпадает. В тех случаях, когда фазы сдвинуты сильно – периферическая вена и вена, – пик наблюдается либо для потока, либо для давления.

Роль гидродинамических параметров в формировании низкочастотных колебаний величины АД крови у человека

Ранее на основе математической модели мы показали, что эластичность сосудов может играть существенную роль в изменении амплитуды колебаний кровотока на частотах, близких к частоте 0,1 Гц [56]. Недостатком использованной модели являлось то, что частота пульсирующих сокращений однокамерного насоса в ней изменялась в широком диапазоне и принимала нефизиологические значения. В отличие от этого, в работе [57] мы рассматриваем физиологическую частоту пульсирующих сокращений однокамерного насоса 1,2 Гц и дополнительно воздействуем на жесткость его стенок периодическим сигналом, частота которого принимает следующие значения: $f_m = 0,01; 0,033; 0,05; 0,08; 0,1; 0,15; 0,2; 0,33; 0,7; 1,2; 2$ Гц, а амплитуда составляет 0,5 % от амплитуды основного сигнала, формирующего пульсирующие сокращения насоса на частоте 1,2 Гц.

Моделирование проводилось на базе редуцированной гидродинамической модели, описывающей большой круг кровообращения с учетом однокамерного насоса, имитирующего левый желудочек сердца, и следующих сосудистых резервуаров: артерии, периферической артерии, периферической вены и вены (рис. 6).

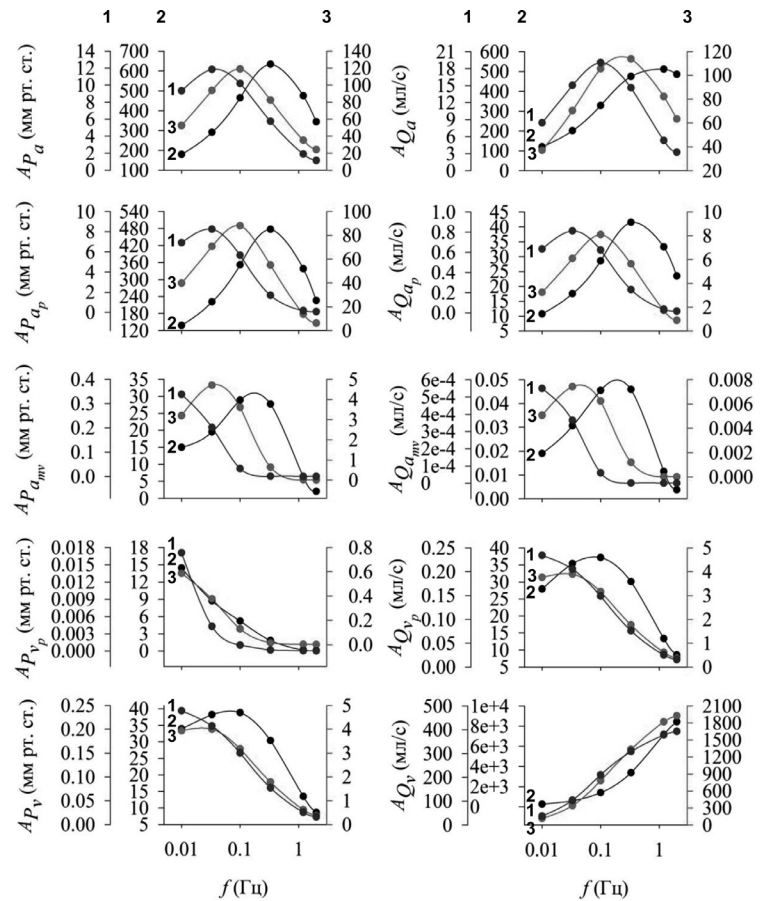


Рис. 5. Зависимости амплитуд колебаний давлений (слева) и амплитуд колебаний объемной скорости кровотока (справа) от частоты насоса (f) при различных значениях множителя эластичности: $K_C=0,2$ (2), $K_C=1$ (3), $K_C=5$ (1)
 Fig. 5. Dependences of the amplitudes of the pressure oscillations (a) and the amplitudes of the blood flow volume velocity oscillations (b) on the frequency of the pump (f) for different values of the compliance coefficient: $K_C=0,2$ (2), $K_C=1$ (3), $K_C=5$ (1)

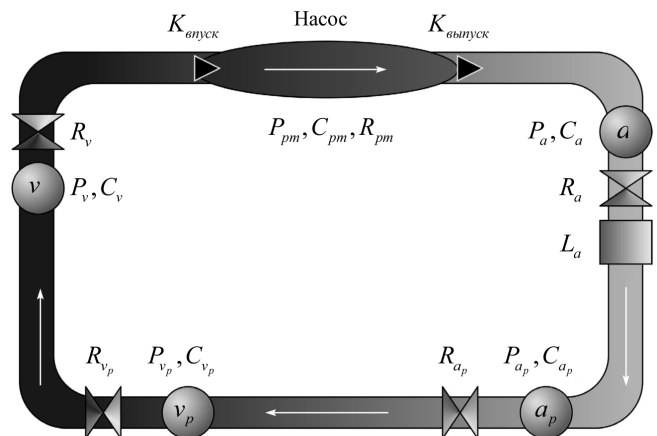


Рис. 6. Условная схема сосудистого русла:
 P_i – давление крови в i -м сосуде; C_i и R_i – эластичность и эффективное гидродинамическое сопротивление i -го сосуда соответственно; a – артерия; a_p – периферическая артерия; v – вена; v_p – периферическая вена; L_a – коэффициент инерции артериального кровотока; Насос – однокамерный двухклапанный насос ($K_{впуск}$ – впускной клапан, $K_{выпуск}$ – выпускной клапан). Стрелками показано направление кровотока
 Fig. 6. Conventional vascular scheme:
 P_i – blood pressure in the i -th vessel; C_i and R_i – compliance and effective hydrodynamic resistance of the i -th vessel, respectively; a – artery; a_p – peripheral artery; v – vein; v_p – peripheral vein; L_a – arterial blood flow inertia coefficient; Насос – single-chamber two-valve pump ($K_{впуск}$ is the inlet valve, $K_{выпуск}$ is the outlet valve). Arrows indicate the direction of blood flow

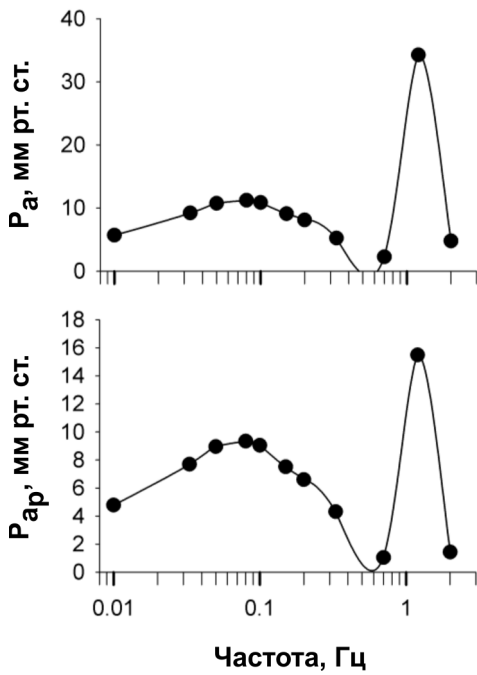


Рис. 7. Огибающие АФС давления крови в артерии P_a и в периферической артерии P_{ap} модельного сосудистого русла возмущенной системы при различных значениях частоты возмущающего сигнала

Fig. 7. Envelopes of the AFS blood pressure in the artery P_a and in the peripheral artery P_{ap} of the model vascular bed of the perturbed system at different frequencies of the perturbing signal

Для исследования зависимости колебательной кинетики кровотока от гидродинамических харак-

теристик сосудистого русла использовали множители эластичности K_C и резистивности K_R , которые умножали на параметры эластичности и резистивности сосудов, изменяя, таким образом, свойства сосудистого русла. Использовали следующие значения множителей: $K_C=0,33, 1, 3$; $K_R=0,33, 1, 3$, где 1 соответствует оригинальным (без изменений) значениям гидродинамических параметров сосудистого русла.

Воздействие периодическим возмущающим сигналом с частотой f_m на жесткость стенок однокамерного насоса приводило к появлению спектральной компоненты на этой частоте на спектрограммах колебаний величины давления для каждого сосудистого резервуара. Полученные спектрограммы для заданного сосудистого резервуара возмущенной системы и для всего диапазона возмущающих частот f_m строили на одной координатной плоскости, после чего проводили огибающую по пикам спектральных компонент. Для дальнейшего анализа использовали огибающие для сосудистых резервуаров только артериальной части русла (артерию и периферическую артерию).

На рис. 7 показаны огибающие спектров возмущенной системы для колебаний давлений крови в артерии и периферической артерии при значениях $K_C=K_R=1$. Видно, что пики огибающих приходятся на частоту 0,08 Гц, что близко к 0,1 Гц.

Поведение огибающих спектров давления крови в артерии и периферической артерии при изменении гидродинамических свойств сосудистого русла показано на рис. 8; 9. Можно видеть, что как в случае изменения эластичности сосудов, так и в случае из-

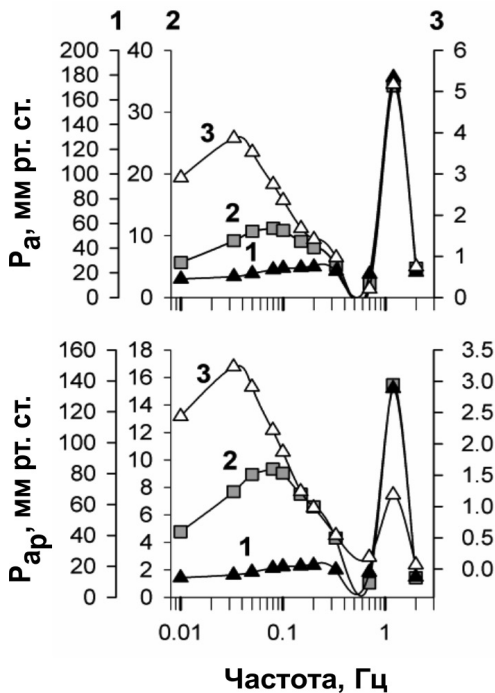


Рис. 8. Огибающие АФС давления крови в артерии P_a и в периферической артерии P_{ap} модельного сосудистого русла возмущенной системы при различных значениях частоты возмущающего сигнала и различных значениях множителя эластичности: $K_C=0,33$ (1); $K_C=1$ (2); $K_C=3$ (3)

Fig. 8. Envelopes of the AFS blood pressure in the artery P_a and in the peripheral artery P_{ap} of the model vascular bed of the perturbed system at different frequencies of the perturbing signal and for different values of the compliance coefficient: $K_C=0,33$ (1); $K_C=1$ (2); $K_C=3$ (3)

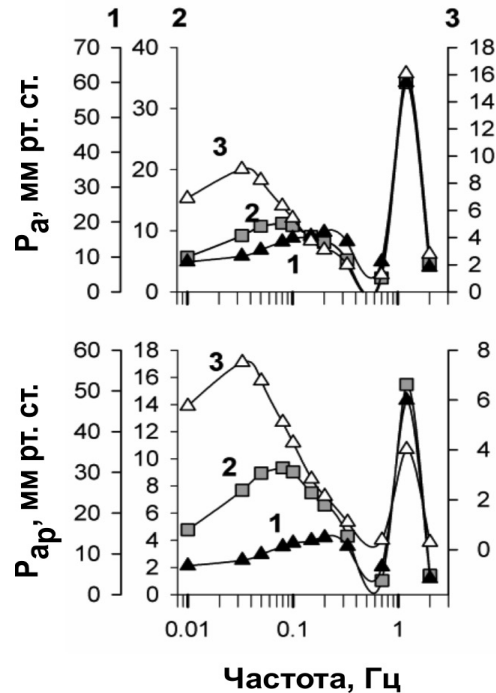


Рис. 9. Огибающие АФС давления крови в артерии P_a и в периферической артерии P_{ap} модельного сосудистого русла возмущенной системы при различных значениях частоты возмущающего сигнала и различных значениях множителя резистивности: $K_C=0,33$ (1); $K_C=1$ (2); $K_C=3$ (3)

Fig. 9. Envelopes of the AFS blood pressure in the artery P_a and in the peripheral artery P_{ap} of the model vascular bed of the perturbed system at different frequencies of the perturbing signal and for different values of the resistance coefficient: $K_C=0,33$ (1); $K_C=1$ (2); $K_C=3$ (3)

менения их резистивности огибающие ведут себя качественно схожим образом (рис. 8; 9). При увеличении эластичности или резистивности сосудов сосудистого русла амплитудные пики огибающих, расположенные ниже основной частоты работы насоса, сдвигаются в низкочастотную область, а их величины снижаются. При этом снижение величин амплитудных пиков при изменении эластичности выражено сильнее, чем при изменении резистивности сосудистого русла.

Таким образом, в рассмотренной работе нами была показана фундаментальная возможность формирования низкочастотных колебаний давления крови в ССС человека с максимальным значением амплитуды этих колебаний на частоте, близкой к частоте 0,1 Гц, при низкоамплитудном возмущающем воздействии на жесткость стенок сердца периодическими сигналами без участия автономного контроля со стороны вегетативной нервной системы. При этом как величина, так и положение на оси частот амплитудного пика этих колебаний сильно зависят от гидродинамических свойств сосудистого русла.

Роль аддитивной стохастической модуляции работы сердца в формировании низкочастотных колебаний АД крови у человека

Низкочастотные колебания АД крови в ССС человека, так называемые волны Майра, имеют период около 10 с (0,1 Гц) и не зависят от пола, возраста и положения тела [9]. Предполагается, что в основе формирования таких колебаний лежит механизм обратной барорефлекторной петли [1, 9]. Существуют и другие гипотезы, объясняющие формирование низкочастотных колебаний как АД, так и ВСР, например, пейсмейкерная теория [9, 23], или гипотеза центрального объема крови [58].

В работе [59] нами исследуется возможность формирования низкочастотных колебаний кровотока с частотами, близкими к частоте 0,1 Гц, на основе аперiodических низкоамплитудных воздействий на работу сердца. Для этого мы использовали редуцированную гидродинамическую модель большого круга кровообращения, схема которой изображена на рис. 6.

В рассматриваемой работе однокамерный насос сокращается с физиологической частотой 1,2 Гц и исследуется отклик моделируемого сосудистого русла на низкоинтенсивные аддитивные случайные флуктуации жесткости стенок однокамерного насоса и на случайные сдвиги порога срабатывания его клапанов, выражаемые в чуть более раннем или чуть более позднем их открывании или закрывании. Было рассмотрено три варианта воздействия: 1) Гауссовый шум аддитивным образом воздействовал на жесткость стенок однокамерного насоса; 2) два независимых источника Гауссова шума аддитивным образом воздействовали на работу впускного и выпускного клапанов однокамерного насоса; 3) одновременное воздействие независимых шумовых источников на жесткость стенок и на работу клапанов однокамерного насоса. Во всех случаях интенсивность шума не превышала 0,2 % от основного сигнала, формирующего пульсовые выбросы

насоса, или от максимальной разницы давлений на клапаны.

На рис. 10 показаны результаты моделирования для трех описанных выше случаев. В первом случае, при случайном воздействии на жесткость стенок однокамерного насоса, видно, что в артериальной части наблюдаются колоколообразные зависимости спектральных распределений давлений (рис. 10, а) и объемных скоростей кровотока (рис. 10, б) в области частот ниже основной частоты сокращений однокамерного насоса. При этом максимумы этих зависимостей приходится на частоты, близкие к 0,1 Гц, а именно, приблизительно 0,15–0,16 Гц. Во втором случае (рис. 10, в, г), при случайном воздействии на клапаны насоса, низкочастотные пики сдвигаются в сторону высоких частот и приходится на частоты 0,2–0,3 Гц. В третьем случае, при одновременном воздействии случайного сигнала на жесткость стенок и на порог срабатывания клапанов однокамерного насоса (рис. 10, д, е), пики «размазываются» в диапазоне частот 0,1–0,2 Гц.

Как показывают исследования, проведенные нами в работе [60], полученный выше результат на качественном уровне воспроизводится и на более сложной модели ССС человека, которая учитывает микроциркуляторный кровоток. В этой работе использовалась модель ССС, схема которой изображена на рис. 3. Результаты моделирования показаны на рис. 11.

Продемонстрировано, что в случае шумового воздействия на жесткость стенок однокамерного насоса в колебаниях давления как в артерии, так и в капиллярах формируется низкочастотный компонент (рис. 11, а). Максимальное значение спектра колебания давления в артерии в низкочастотной области приходится на частоту, близкую к частоте 0,1 Гц, в то время как для колебания давления в капиллярах пик сдвигается к частоте 0,05 Гц. Однако на спектральной кривой колебания давления в капиллярах видно, что колебания с частотой 0,1 Гц имеют хорошо выраженную компоненту.

Во втором случае, когда шумовое воздействие влияет на порог срабатывания впускного и выпускного клапанов однокамерного насоса, в спектрах колебаний давления в артерии и в капиллярах также формируются пики в низкочастотной области (рис. 11, б). Видно, что для артерии спектральный компонент на частоте 0,1 Гц становится менее выраженным, что приводит к сдвигу пика в сторону более высоких частот. Напротив, для капилляров компонент на частоте 0,1 Гц становится еще более выраженным, чем в предыдущем случае, а пик на частоте 0,05 Гц остается.

В последнем, третьем, случае мы исследовали независимое шумовое воздействие на жесткость стенок однокамерного насоса и на порог срабатывания его клапанов (рис. 11, в). Можно видеть, что как для артерии, так и для капилляров, спектральный компонент на частоте 0,1 Гц становится еще более выраженным, чем в двух предыдущих случаях. При этом пик для артерии возвращается на частоту 0,1 Гц, а для капилляров остается на частоте 0,05 Гц.

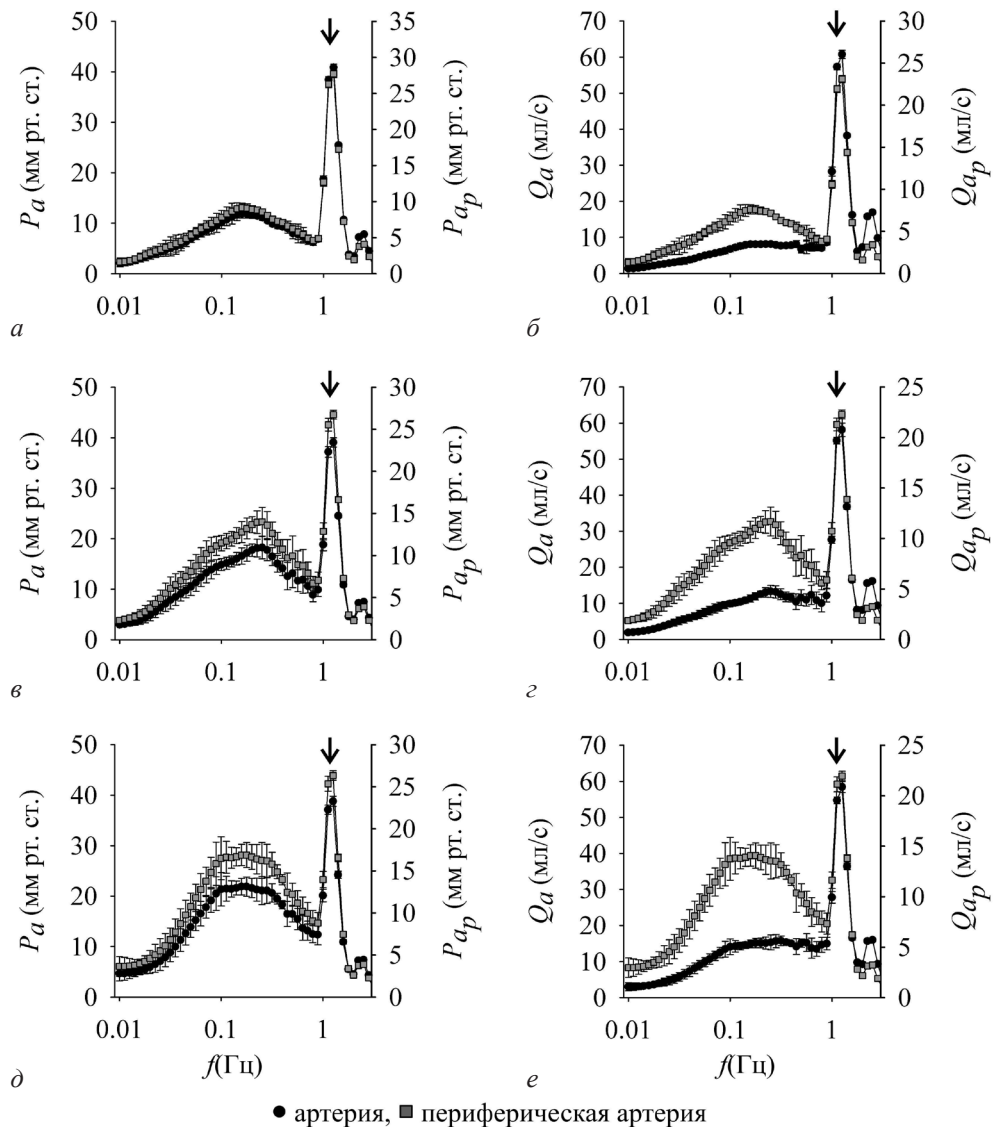


Рис. 10. Спектральные распределения колебаний давлений и объемных скоростей кровотока в артериальном отделе модельного сосудистого русла при шумовом воздействии на жесткость стенки камеры насоса (*a, б*), на порог срабатывания выпускного и впускного клапанов (*в, г*) и совместного воздействия на жесткость стенки камеры и на порог срабатывания клапанов (*д, е*). Стрелками показан пик на основной частоте работы насоса 1,2 Гц

Fig. 10. Spectral distributions of the pressure and blood flow volume velocities oscillations in the arterial part of the model vascular bed with noise effect on the rigidity of the chamber wall of the pump (*a, б*), on the threshold of performance of the outlet and inlet valves (*в, г*) and joint action both on the rigidity of the chamber wall and on the threshold valve performance (*д, е*)

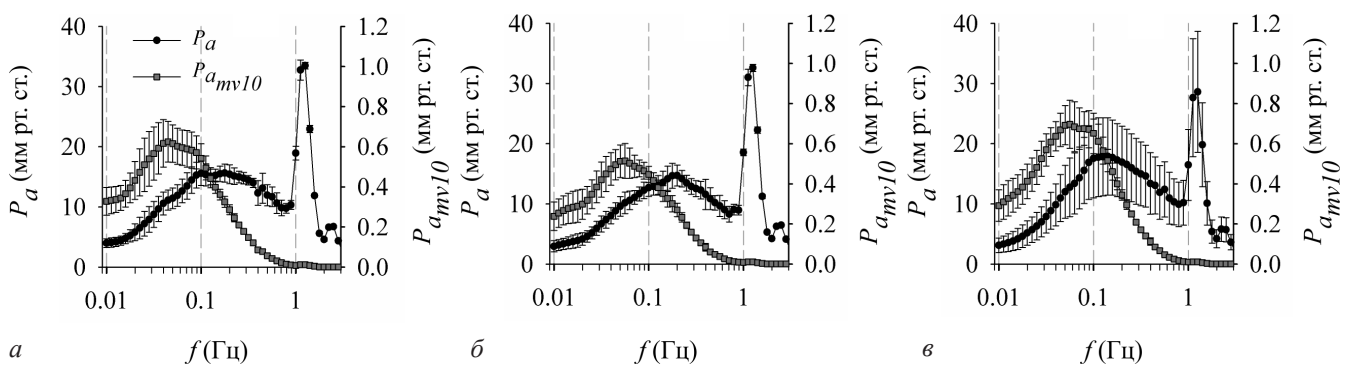


Рис. 11. Спектральные распределения колебаний давлений в артерии P_a и капилляре на 10-м уровне ветвления $P_{a_{mv10}}$ при шумовой модуляции жесткости стенки камеры насоса (*a*), выпускного и впускного клапанов (*б*) и совместной модуляции жесткости стенок камеры и клапанов (*в*)

Fig. 11. Amplitude-frequency spectra of the pressure oscillations in artery P_a and capillary $P_{a_{mv10}}$ of the perturbed system: *a* – noise effects the wall rigidity of the single-chamber pump; *б* – noise effects the valves performance of the single-chamber pump; *в* – noise effects both the valves performance and wall rigidity of the single-chamber pump

В целом на простой гидродинамической модели нам удалось показать принципиальную возможность того, что формирование 0,1 Гц компоненты спектра колебаний в ССС человека может происходить без участия автономного контроля. При этом принципиально важную роль могут играть малые случайные флуктуации, изменяющие работу сердца как через возмущение параметра жесткости сердечной стенки, так и через возмущения функционирования его клапанов.

Заключение

В обзоре была сделана попытка сфокусировать внимание на применении методов математического моделирования в исследовании механизмов, лежащих в основе формирования низкочастотных колебаний в ССС человека. Представлен краткий обзор работ, касающихся формирования низкочастотных колебаний как в ВСР, так и в системном и микроциркуляторном кровотоке. При этом основной акцент был сделан на 0,1 Гц-ритмы, так или иначе формируемые в ССС человека, и связанные с этим авторские работы.

Мы не претендуем на полноту охвата исследований ССС человека с применением методов математического моделирования и надеемся, что нам удалось показать основные проблемы и решения, связанные с ритмогенезом в низкочастотной области. Мы постарались представить основные устоявшиеся гипотезы и авторские идеи, касающиеся происхождения ритмов в ССС человека с частотами в диапазоне 0,1 Гц.

В целом, исходя из авторских исследований, можно заключить, что сосудистое русло ССС человека, благодаря своим структурным особенностям и гидродинамическим свойствам, может вносить принципиальный вклад в формирование низкочастотных колебаний. Мы полагаем, что нам удалось представить новый подход к механизмам формирования 0,1 Гц компонента в ритмогенезе широкого спектра колебаний параметров ССС и надеемся, что эта работа будет стимулировать новые экспериментальные и теоретические исследования в области биомедицинской физики функционирования ССС человека.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Литература / References

- Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *The Journal of Physiology*. 2002;542(3):669–683. Doi: 10.1113/jphysiol.2002.017483.
- Киселев А. Р., Гриднев В. И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы // Саратов. науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 34–39. [Kiselev AR, Gridnev VI. Oscillatory processes in vegetative regulation of cardiovascular system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):34–39. (In Russ.)].
- Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*. 2016;35(1). Doi: 10.1186/s40101-016-0113-7.
- Cooke WH, Hoag JB, Crossman AA et al. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration. *The Journal of Physiology*. 1999;517(2):617–628. Doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.0617t.x.
- Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46(10):1230–1239. Doi: 10.1109/10.790500.
- Sollers JJ, Sanford TA, Nabors-Oberg R et al. Examining changes in HRV in response to varying ambient temperature. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2002;21(4):30–34. Doi: 10.1109/memb.2002.1032636.
- Furlan R, Porta A, Costa F et al. Oscillatory Patterns in Sympathetic Neural Discharge and Cardiovascular Variables During Orthostatic Stimulus. *Circulation*. 2000;101(8):886–892. Doi: 10.1161/01.cir.101.8.886.
- Kamiya A, Hayano J, Kawada T et al. Low-frequency oscillation of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2005;289(4):H1758–H1769. Doi: 10.1152/ajpheart.01027.2004.
- Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovascular Research*. 2006;70(1):12–21. Doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.008.
- Тюрина М. Й., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Спектры девиации частоты сердечных сокращений человека при контролируемом дыхании // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 64–70. [Tyurina MY, Krasnikov GV, Tankanag AV. et al. Spectra of heart rate deviations under controlled breath conditions in human. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2011;10(2):64–70. (In Russ.)].
- Song HS, Lehrer PM. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *App. Psychophysiology and Biofeedback*. 2003;28:13–23. Doi: 1090-0586/03/0300-0013/0.
- Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B et al. Biofeedback Treatment for Asthma. *Chest*. 2004;126(2):352–361. Doi: 10.1378/chest.126.2.352.
- Yucha CB, Tsai P-S, Calderon KS, Tian L. Biofeedback-assisted Relaxation Training for Essential Hypertension. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2005;20(3):198–205. Doi: 10.1097/00005082-200505000-00012.
- Karavidas MK, Lehrer PM, Vaschillo E et al. Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007;32(1):19–30. Doi: 10.1007/s10484-006-9029-z.
- Hassett AL, Radvanski DC, Vaschillo EG et al. A Pilot Study of the Efficacy of Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback in Patients with Fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007;32(1):1–10. Doi: 10.1007/s10484-006-9028-0.
- Horsman HM, Tzeng YC, Galletly DC, Peebles KC. The repeated sit-to-stand maneuver is a superior method for cardiac baroreflex assessment: a comparison with the modified Oxford method and Valsalva maneuver. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014;307(11):R1345–R1352. Doi: 10.1152/ajpregu.00376.2014.
- Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology*. 2014;5. Doi: 10.3389/fpsyg.2014.00756.
- Stamatakis GS. Spotlight on Cancer Informatics. *Cancer Informatics*. 2006;2:117693510600200. Doi: 10.1177/117693510600200029.

19. Karr JR, Sanghvi JC, Macklin DN et al. A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype. *Cell*. 2012;150(2):389–401. Doi: 10.1016/j.cell.2012.05.044.
20. Berntson GG, Thomas Bigger J, Eckberg DL et al. Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623–648. Doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x.
21. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005;10(1):88–101. Doi: 10.1111/j.1542-474x.2005.10101.x.
22. Angelone A, Coulter NA. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *Journal of Applied Physiology*. 1964;19(3):479–482. Doi: 10.1152/jappl.1964.19.3.479.
23. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci*. 2001;90(1-2):47–56. Doi: 10.1016/s1566-0702(01)00267-3.
24. Gang Y, Malik M. Heart rate variability analysis in general medicine. *Indian Pacing Electrophysiol. J.* 2003;3:34–40.
25. Tripathi KK. Respiration and heart rate variability: a review with special reference to its application in aerospace medicine. *Indian J. Aerosp. Med.* 2004;48(1):64–75.
26. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001;280(6):H2804–H2814. Doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.h2804.
27. Гриднев В. И., Киселев А. Р., Котельникова Е. В., и др. Влияние внешних периодических стимулов на вариабельность сердечного ритма у здоровых лиц и у пациентов с ишемической болезнью сердца // Физиол. человека. – 2006. – Т. 32, № 5. – С. 74–83. [Gridnev VI, Kiselev AR, Kotel'nikova EV, et al. Influence of external periodic stimuli on heart rate variability in healthy subjects and in coronary heart disease patients. *Human Physiology*. 2006;32(5):565–73. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s0362119706050100.
28. Красников Г. В., Пискунова Г. М., Танканаг А. В. и др. Резонансно-подобное взаимодействие колебаний кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека при контролируемом дыхании // Вестн. новых мед. технол. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 15–17. [Krasnikov GV, Piskunova GM, Tankanag AV et al. Resonant-type interaction of the skin blood flow oscillations at controllable breath in human. *Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(4):15–17. (In Russ.)].
29. Тюрина М. Й., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Формирование респираторнозависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 31–37. [Tyurina MY, Krasnikov GV, Tankanag AV, et al. Formation of the respiratory-associated blood flow oscillations in the microvascular bed of the human skin under controlled breath conditions. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2011;10(3):31–37. (In Russ.)].
30. Krasnikov GV, Tyurina MY, Tankanag AV et al. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013;185(3):562–570. Doi: 10.1016/j.resp.2012.11.007.
31. Seydnejad SR, Kitney RI. Modeling of Mayer waves generation mechanisms. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2001;20(2):92–100. Doi: 10.1109/51.917729.
32. McSharry PE, McGuinness MJ, Fowler AC. Confronting a cardiovascular system model with heart rate and blood pressure data. *Computers in Cardiology*. 2005; 32:587–590. Doi: 10.1109/cic.2005.1588169.
33. Magosso E, Ursino M. Cardiovascular response to dynamic aerobic exercise: A mathematical model. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2002;40(6):660–674. Doi: 10.1007/bf02345305.
34. Ursino M, Magosso E. Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;284(4):H1479–H1493. Doi: 10.1152/ajpheart.00850.2002.
35. Кюрегян С. Г., Петросян Т. Г., Мхитарян А. Л. и др. Математическая модель сердечно-сосудистой системы организма при физической нагрузке // Известия НАН РА и ГИУА. Сер.: ТН. – 2005. – Т. 18, № 3. – С. 585–592. [Kyureghyan SG, Petrosyan TG, Mkhitarayan AL, et al. The mathematical model of the cardiovascular system for physical loads. *Izv. NAN RA i GIUA*. 2005;18(3):585-592. (in Russ.)].
36. Cheng L, Ivanova O, Fan H-H, Khoo MCK. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2010;174(1-2):4–28. Doi: 10.1016/j.resp.2010.06.001.
37. Batzel JJ, Kappel F, Timischl-Teschl S. A cardiovascular-respiratory control system model including state delay with application to congestive heart failure in humans. *Journal of Mathematical Biology*. 2004;50(3):293–335. Doi: 10.1007/s00285-004-0293-3.
38. Гринченко В. Т., Рудницкий А. Г. Модель взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем // Акустичний вісник. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 16–26. [Grinchenko VT, Rudnitskii AG. Model' vzaimodeistviya serdechno-sosudistoi i respiratornoi system. *Akustichnii visnik*. 2006;9(3):16–26. (In Russ.)].
39. Yildiz M, Ider YZ. Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum. *Physiological Measurement*. 2006;27(10):973–988. Doi: 10.1088/0967-3334/27/10/004.
40. Гриневич А. А., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Исследование зависимости спектров сердечного ритма человека от контролируемой частоты дыхания // Математ. биол. и биоинформатика. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 537–552. [Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. The study of the dependence of the human heart rate from the frequency of controlled breathing. *Mathematical biology and bioinformatics*. 2013;8(2):537–552. (In Russ.)]. Doi: 10.17537/2013.8.537.
41. Hoffmann U, Yanar A, Franzeck UK et al. The frequency histogram – A new method for the evaluation of laser doppler flux motion. *Microvascular Research*. 1990;40(3):293–301. Doi: 10.1016/0026-2862(90)90028-p.
42. Mück-Weymann ME, Albrecht H-P, Hager D, et al. Respiratory-Dependent Laser-Doppler Flux Motion in Different Skin Areas and Its Meaning to Autonomic Nervous Control of the Vessels of the Skin. *Microvascular Research*. 1996;52(1):69–78. Doi: 10.1006/mvre.1996.0044.
43. Bertuglia S, Colantuoni A, Intaglietta M. Effects of L-NMMA and Indomethacin on Arteriolar Vasomotion in Skeletal Muscle Microcirculation of Conscious and Anesthetized Hamsters. *Microvascular Research*. 1994;48(1):68–84. Doi: 10.1006/mvre.1994.1039.
44. Landsverk SA, Kvandal P, Kjølstrup T, et al. Human Skin Microcirculation after Brachial Plexus Block Evaluated by Wavelet Transform of the Laser Doppler Flowmetry Signal. *Anesthesiology*. 2006;105(3):478–84. Doi: 10.1097/0000542-200609000-00010.
45. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A et al. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal

- in human skin. *Microvascular Research*. 2006;72(3):120–127. Doi: 10.1016/j.mvr.2006.05.006.
46. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment. *Microvasc. Res*. 2008;76(3):224–232. Doi: 10.1016/j.mvr.2008.07.006.
47. Stewart JM, Taneja I, Goligorsky MS, Medow MS. Noninvasive Measure of Microvascular Nitric Oxide Function in Humans Using Very Low-Frequency Cutaneous Laser Doppler Flow Spectra. *Microcirculation*. 2007;14(3):169–180. Doi: 10.1080/10739680601139179.
48. Кирилина Т. В., Красников Г. В., Танканаг А. В. и др. Пространственная синхронизация колебаний кровотока в системе микроциркуляции кожи человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 32–36. [[Kirilina TV, Krasnikov GV, Tankanag AV et al. Spatial synchronization of the blood flow oscillations in human skin microcirculation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2009;8(3):32–36. (In Russ.)].
49. Liao F, Jan Y-K. Enhanced phase synchronization of blood flow oscillations between heated and adjacent non-heated sacral skin. *Medical & Biological Engineering & Computing*. 2012;50(10):1059–1000. Doi: 10.1007/s11517-012-0948-y.
50. Tankanag AV, Grinevich AA, Kirilina TV et al. Wavelet phase coherence analysis of the skin blood flow oscillations in human. *Microvascular Research*. 2014;95:53–59. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.003.
51. Tankanag AV, Grinevich AA, Tikhonova IV et al. Phase synchronization of oscillations in cardiovascular and respiratory systems in humans. Derbov VL, Postnov DE, editors. *Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III*. 2017. Doi: 10.1117/12.2267492.
52. Tankanag AV, Grinevich AA, Tikhonova IV et al. Phase synchronization of skin blood flow oscillations in humans under asymmetric local heating. *Biophysics*. 2017;62(4):629–635. Doi: 10.1134/s0006350917040212.
53. Karavaev AS, Prokhorov MD, Ponomarenko VI et al. Synchronization of low-frequency oscillations in the human cardiovascular system. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2009;19(3):033112. Doi: 10.1063/1.3187794.
54. Prokhorov MD, Ponomarenko VI, Gridnev VI et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Physical Review E*. 2003;68(4):041913. Doi: 10.1103/physreve.68.041913.
55. Kiselev AR, Gridnev VI, Prokhorov MD et al. Selection of optimal dose of beta-blocker treatment in myocardial infarction patients based on changes in synchronization between 0.1 Hz oscillations in heart rate and peripheral microcirculation. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2012;13(8):491–498. Doi: 10.2459/jcm.0b013e3283512199.
56. Гриневич А. А., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Роль эластичности кровеносных сосудов в формировании высокоамплитудных колебаний кровотока на частоте 0,1 Гц // Математ. биол. и биоинформатика. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 341–358. [Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. Role of elasticity of blood vessels in formation of highly amplitude oscillations of a blood flow with frequency of 0.1 Hz. *Mathematical biology and bioinformatics*. 2014;9(2):341–358. (In Russ.)]. Doi: 10.17537/2014.9.341.
57. Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. The role of hydrodynamic parameters in the forming of low-frequency oscillations in arterial blood pressure in human. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2016;11(2):233–244. Doi: org/10.17537/2016.11.233.
58. Ferrario M, Moissl U, Garzotto F et al. The Forgotten Role of Central Volume in Low Frequency Oscillations of Heart Rate Variability. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0120167. Doi: 10.1371/journal.pone.0120167.
59. Роль аддитивной стохастической модуляции работы сердца в формировании колебаний кровотока частотой 0,1 Гц в сердечно-сосудистой системе человека / А. А. Гриневич, А. В. Танканаг, В. Г. Сафронова, Н. К. Чемерис // Доклады Академии наук. – 2016. – Т. 468, № 3. – С. 342. [Grinevich AA, Tankanag AV, Safronova VG, Chemeris NK. Role of additive stochastic modulation of the heart activity in the formation of 0.1-Hz blood flow oscillations in the human cardiovascular system. *Doklady Biological Sciences*. 2016;468(1):106–111. (In Russ.)]. Doi: 10.7868/S0869565216150263.
60. Grinevich AA, Tankanag AV, Chemeris NK. Formation of the peak amplitude of blood flow oscillations at a frequency of 0.1 Hz in the human cardiovascular system by the noise effect on the heart. Derbov VL, Postnov DE, editors. *Saratov Fall Meeting 2016: Laser Physics and Photonics XVII; and Computational Biophysics and Analysis of Biomedical Data III*. 2017. Doi: 10.1117/12.2267634.

Информация об авторе

Гриневич Андрей Анатольевич – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Пушинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Москва, e-mail: grin_aa@mail.ru.

Author information

Grinevich Andrey A. – PhD, senior researcher Institute of Cell Biophysics, Russian Acad. Sci., Moscow, e-mail: grin_aa@mail.ru.

УДК 612.79: 616.747.7-009.12-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

Т. И. ДОЛГАНОВА, Н. А. ШУДЛО, Н. Г. ШИХАЛЕВА,
В. В. КОСТИН

Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия
640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6.
e-mail: rjik532007@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 02.10.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

Цель – анализ типов микрогемодинамики и их взаимосвязей со структурными преобразованиями сосудов гиподермы кисти у пациентов с контрактурой Дюпюитрена.

Материал и методы. У 26 больных с контрактурой Дюпюитрена в возрасте от 45 до 70 лет перед планируемым оперативным лечением проведена оценка микроциркуляции тканей кожи следующими методами: ультразвуковая импульсная доплерография (УЗДГ) на диагностическом приборе «Минимакс-Допплер К» (фирма «СП Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) при помощи высокочастотного датчика с рабочей частотой 20 МГц.; лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на установке BLF21 фирмы *Transonic Systems Inc.* (США) с проведением местной 3-минутной артериальной ишемической пробы с установкой окклюзионной манжеты на предплечье для изучения механизмов эндотелийзависимой дилатации. Гистологическое исследование (световая микроскопия) операционного материала выполнено на аппаратно-программном комплексе (USB-микроскоп Carl Zeiss Primo Star тринокулярный цифровой с системой визуализации видеокамерой UCMOS 3,1 Мп и программой «MicroCapture Ver 6.6»).

Результаты. Нормоциркуляторный тип (1-й) микрогемодинамики выявлен в 17 % наблюдений; гиперемический (2-й) – в 19 %, застойно-спастический (3-й) – в 42 % и застойно-стазический (4-й) – в 21 % наблюдений. Гистологически тип 1 характеризовался начальными признаками констриктивного ремоделирования артерий ладонного апоневроза и окклюзии капилляров, 2-й – выраженным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла и диапедезом форменных элементов крови, периваскулярной воспалительной инфильтрацией, 3-й – значительным сужением и деформацией просветов малых артерий, гиалинозом артериол, 4-й – выраженным полиморфизмом капиллярных петель, значительными изменениями артерий и вен.

Обсуждение. Гиперемический тип отражает высокую активность аутоиммунного воспаления. Спастико-стазический тип свидетельствует о значительном снижении реактивности микрососудов прекапиллярного звена. Застойно-стазический тип микроциркуляции сопровождается наиболее выраженным констриктивным ремоделированием сосудов и денервацией сосудистого русла.

Вывод. Контрактура Дюпюитрена характеризуется преобладанием патологических типов микроциркуляции в коже ладони, которые должны быть учтены в индивидуализированных протоколах аддитивной терапии.

Ключевые слова: контрактура Дюпюитрена, микроциркуляция, гистология

Для цитирования: Долганова Т. И., Шудло Н. А., Шихалева Н. Г., Костин В. В. Морфофизиологические характеристики типов микроциркуляции кожи у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):24–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

UDC 612.79: 616.747.7-009.12-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

T. I. DOLGANOVA, N. A. SHCHUDLO, N. G. SHIKHALEVA,
V. V. KOSTIN

Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Scientific Center» Restorative Traumatology and Orthopaedics» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kurgan, Russia
640014, Russia, Kurgan, M. Ulyanova street, 6
e-mail: rjik532007@rambler.ru

Received 02.10.18; accepted 14.12.18

Summary

Aim – to investigate the patterns of cutaneous microcirculation and their relationship with structural vascular changes in palmar hypoderm in patients with Dupuytren's disease.

Material and methods. In 26 patients with Dupuytren's contracture aged between 45 and 70 years, the microcirculation of palmar skin was assessed before the planned surgical treatment using ultrasound pulsed Doppler (Minimax-Doppler K, SP Minimax, St. Petersburg, Russia) with a high-frequency sensor of 20 MHz and laser Doppler flowmetry (BLF21, Transonic Systems Inc., USA). The local 3-minute arterial ischemic test was performed in all patients by putting the occlusion cuff on the forearm. Histological analysis of intra-operative tissue specimens was done using light microscopy (Carl Zeiss Primo Star microscope with 3.1 MP UCMOS video camera) MicroCapture Ver 6.6 program was used for data acquisition.

Results. The normocirculatory type of hemodynamics (1) was found in 17 % of observations; hyperemic (2) – in 19 %, congestive-spastic (3) – in 42 %, and congestive-static (4) – in 21 %. Histologically type 1 was characterized with initial signs of constrictive arterial remodeling and capillary occlusion, 2 – with marked hyperemia of the microcirculatory bed and diapedesis of blood cells, inflammatory perivascular infiltrates, 3 – with significant narrowing and deformations of lumens in small arteries and hyalinosis of arterioles, 4 – with pronounced polymorphism of capillary loops, significant changes in arteries and veins.

Discussion. Hyperemic type of microcirculation reflects high activity of autoimmune inflammation. Congestive-spastic type indicates a significant decrease in the reactivity of precapillary microvessels. Congestive-static type is accompanied by the most pronounced constrictive vascular remodeling and denervation of the vascular bed.

Conclusion. Dupuytren's contracture is characterized with predominance of pathological types of microcirculation in palmar skin, which must be taken into account in individualized protocols of additive therapy.

Keywords: Dupuytren's disease, microcirculation, histology

For citation: Dolganova T. I., Shchudlo N. A., Shikhaleva N. G., Kostin V. V. Morphophysiological characteristics of skin microcirculation types in patients with Dupuytren's contracture. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):24–32. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-24-32

Введение

Контрактура Дюпюитрена (ладонный фасциальный фиброматоз) характеризуется аномально высокой пролиферацией, миграцией и биосинтетической активностью фибробластов и миофибробластов. Узлы и тяжи, сформированные этими клетками, инфильтрируют не только ладонную и пальцевую фасции, но и более поверхностные ткани, в том числе дерму кожи [1], где фиброматоз нередко и начинается [2]. В типичных случаях прогрессирующая контрактура пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов захватывает пальцы локтевой стороны кисти [3]. Среди пациентов преобладают мужчины старше 50 лет [4]. Снижение функциональных возможностей кисти и качества жизни у людей трудоспособного возраста определяют социальную значимость заболевания.

Аутоиммунное поражение сосудов рассматривается в качестве инициирующего фактора фиброматоза [5]. Клетки сосудистого микроокружения ответственны за формирование и обновление узлов при контрактуре Дюпюитрена [6]. Теория патогенеза заболевания, объединяющая наследственные факторы и метаболические нарушения при воздействии курения, алкоголя и хронической травматизации кисти, выводит на первый план факторы локальной ишемии и хронической гипоксии в результате сужения сосудов микроциркуляторного русла [7]. Причины сужения и окклюзии микрососудов – выпячивания эндотелиоцитов в просвет, формирование многослойных базальных мембран [8] в процессе гибели и пролиферации перицитов [9]. Гистоморфометрическое исследование перфорантных артерий патологически измененного ладонного апоневроза пациентов с контрактурой Дюпюитрена выявило признаки констриктивного ремоделирования, выраженность которых зависела от стадии заболевания и калибра артерий; методом ультразвуковой доплерографической флоуметрии установлено, что вазоконстрикция выражена на уровне *aa. digitales palmares*

propriae преимущественно локтевой стороны кисти и на уровне *arcus palmaris superficialis* [10]. Для оценки особенностей регуляции микроциркуляции, скрытых нарушений и адаптационных резервов метод лазерной доплерографической флоуметрии дополняется констрикторными и дилататорными функциональными пробами [11], выбор которых должен проводиться в соответствии с патогенезом заболевания [12]. Наиболее часто используется постокклюзионная гиперемическая проба, которая позволяет объективно, на основании соотношений количественных параметров, определить тип нарушений микроциркуляции. В доступной литературе отсутствуют сведения о гемодинамических типах микроциркуляции при контрактуре Дюпюитрена, хотя при этом заболевании, помимо неинвазивных методов, доступно патогистологическое исследование операционного материала, а значит, и морфофункциональная оценка изменений микроциркуляции. Такого рода данные необходимы для разработки индивидуализированных протоколов лечения.

Цель – анализ типов микрогемодинамики и их взаимосвязей со структурными преобразованиями сосудов гиподермы кисти у пациентов с контрактурой Дюпюитрена.

Материал и методы исследования

Объект исследования – 52 больных с контрактурой Дюпюитрена в возрасте от 45 до 70 лет перед планируемым оперативным лечением в ФГБУ РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова. У всех пациентов поражение было двусторонним, контрактура большинства пальцев соответствовала 3-й стадии по классификации R. Tubiana [13]. Критерий исключения – наличие острой травмы кисти в анамнезе. Критерий включения – наличие контрактуры при клинически и гистологически установленном ладонном фасциальном фиброматозе. Все пациенты дали предварительное информированное согласие на проведение оперативного вмешательства и

участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения.

Методика исследования. Оценка микроциркуляции тканей кожи проводилась при использовании лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на установке BLF21 фирмы *Transonic Systems Inc.* (США). Использовался лазер длиной волны 780 нм с глубиной измерения 0,5–1,0 мм. Зонд устанавливался на ладонной поверхности кисти на участках выраженного фиброматоза и крепился с помощью двусторонней клейкой мембраны. Измерения ЛДФ выражались в произвольных единицах перфузии (пф. ед.). Для изучения механизмов эндотелийзависимой дилатации использовали местную 3-минутную артериальную ишемическую пробу с установкой окклюзионной манжеты на предплечье. После регистрации данных в покое ($KK_{\text{пок}}$, пф. ед.) и 3-минутной ишемии ($KK_{\text{пик}}$, пф. ед.) производился расчет: индекса пикового кровотока (ИПК, % = $KK_{\text{пик}}/KK_{\text{пок}} \cdot 100\%$) – прирост капиллярного кровотока после прекращения 3-минутной окклюзии; Δt , с – латентность вазодилататорного ответа – интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока; скорость гиперемического ответа (пф. ед./с – прирост

КК за интервал времени от снятия окклюзии до появления максимального прироста капиллярного кровотока; периода полувосстановления капиллярного кровотока ($T_{1/2}$, с); скорость полувосстановления КК; время полного восстановления (T , с); продолжительность гиперемического ответа ($\Delta t+T$); интенсивность (площадь) гиперемического ответа [17].

Исследование *arcus palmaris superficialis u aa. digitales palmares propriae* проводили методом ультразвуковой импульсной доплерографии (УЗДГ) на ультразвуковом диагностическом приборе «Минимакс-Допплер К» (фирма «СП Минимакс», Санкт-Петербург, Россия) при помощи высокочастотного датчика с рабочей частотой 20 МГц (рис. 1, а), площадь рабочей поверхности – 3,14 мм² с точкой локализации *aa. digitales palmares propriae* на 0,5–1,0 см дистальнее ладонно-пальцевой складки (рис. 1, а). Оценивались показатели посткомпьютерной обработки сигнала при стандартном автоматическом заключении: систолическая скорость кровотока (V_s , см/с); средняя линейная скорость кровотока (V_m , см/с); V_{ad} – максимальная диастолическая скорость по кривой средней скорости (см/с); Q_{as} (мл/с), Q_{am} (мл/с) – объемная систолическая и средняя скорости по кривой средней скорости;

Таблица 1

Расчетные показатели артериальной 3-минутной ишемической пробы у пациентов с контрактурой Дюпюитрена по гемодинамическим типам микроциркуляции (медиана; 0,25÷0,75-й процентиль)

Table 1

Parameters of microcirculatory flow and post-occlusive hyperemia test in Dupuytren's contracture patients according to hemodynamic types of microcirculation (Me (Q1÷Q3))

Показатель	Нормоциркуляторный тип (n=9)	Гиперемический тип (n=10)	Спастико-стазический (n=22)	Застойно-стазический (n=11)
Возраст, лет	66 (55÷67)	54 (45÷55)	66 (56÷66)	66 (55÷67)
Капиллярный кровоток базовый ($KK_{\text{пок}}$, пф. ед.)	4,2 (3,1÷4,4)	15,45 (12,6÷19,3) P=0,0006	4,5 (3,5÷6,5)	3,8 (2,9÷5,6)
Капиллярный кровоток пиковый ($KK_{\text{пик}}$, пф. ед.)	18,9 (14,9÷19,4)	33,4 (22,2÷44,4) P=0,002	20,0 (16,4÷21,5)	14,3 (11,9÷16,6)
Индекс пикового кровотока (ИПК, %)	370 (345÷532)	218 (137÷242) P=0,002	508 (274÷549)	309 (212÷328)
Латентность гиперемического ответа, с	20 (15÷20)	12,5 (10÷20)	20 (15÷20)	330 (210÷420) P=0,00007
V_1 – скорость гиперемического ответа (пф. ед./с)	0,82 (0,61÷0,86)	1,24 (0,51÷1,87)	0,73 (0,43÷0,96)	0,021 (0,015÷0,025) P=0,00008
Период полувосстановления ($T_{1/2}$, с)	45 (40÷55)	22,5 (10,0÷45,0)	70 (22÷105)	90 (30÷115)
V_2 – скорость полувосстановления (пф. ед./с)	0,28 (0,13÷0,35)	0,96 (0,66÷3,01) P=0,008	0,16 (0,09÷0,48)	0,09 (0,04÷0,15)
Время полного восстановления (T , с)	400 (250÷600)	110 (50÷580)	270 (127÷560)	500 (90÷600)
Продолжительность гиперемического ответа, с	420 (270÷615)	262 (75÷600)	315 (150÷580)	720 (510÷810)
Интенсивность (площадь) гиперемического ответа, отн. ед.	3861 (1404÷3966)	1224 (582÷5772)	2301 (792÷3876)	4414 (1759÷9288)

Примечание: * – статистически значимое отличие относительно значений нормоциркуляторного типа ($p < 0,05$).

Показатели доплерограмм артерий кисти при разных гемодинамических типах микроциркуляции (медиана; 0,25÷0,75-й процентиль)

Table 2

Dopplerogram rates of hand arteries in different hemodynamic types of microcirculatory flow (Me (Q1÷Q3))

Показатель	Нормоциркуляторный тип (n=9)	Гиперемический тип (n=10)	Спастико-стазический (n=22)	Застойно-стазический (n=11)
Vs	13,59 (11,28÷15,67)	12,10 (11,21÷16,66)	10,39 (9,65÷13,09)	15,76 (11,71÷19,48)
Vm	6,58 (5,36÷7,69)	6,71 (6,14÷7,51)	5,52 (3,85÷6,47)	7,85 (6,41÷9,20)
Vad	-0,215 (-0,775÷0,043)	0,000 (-0,345÷0,258)	-0,043 (-0,345÷0,086)	0,086 (-0,258÷0,517)
Qas	1,66 (1,23÷2,32)	2,84 (0,93÷5,32)	1,91 (1,24÷3,22)	2,23 (0,73÷5,03)
Qam	0,37 (0,18÷0,66)	0,48 (0,22÷0,71)	0,38 (0,24÷0,56)	0,69 (0,30÷1,00)
PI	1,49 (1,32÷2,41)	1,59 (1,25÷1,85)	1,74 (1,45÷2,14)	1,51 (1,33÷1,83)
RI	0,73 (0,73÷0,89)	0,77 (0,71÷0,82)	0,82 (0,76÷0,88)	0,81 (0,74÷0,87)

RI – индекс сопротивления (Пурсело); PI – индекс пульсации (Гослинга). Указанные индексы – величины относительные, не имеющие единиц измерения.

Для гистологического исследования тканевые образцы патологически измененного ладонного апоневроза и подкожной клетчатки фиксировали 3–5 дней в смеси 20 g/L растворов глутарового и параформальдегидов на фосфатном буфере (pH 7,4) с добавлением 1 g/L пикриновой кислоты и затем по стандартной технологии заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на микротоме «Reichert» (Austria), окрашивали гематоксилином и эозином. Часть материала окрашена по Вейгерту – ван Гизону и Массону для выявления эластических и коллагеновых волокон. Световая микроскопия и оцифровка изображений микропрепаратов проведена на аппаратно-программном комплексе (USB-микроскоп Carl Zeiss Primo Star тринокулярный цифровой с системой визуализации видеочамерой CMOS 3,1 Мп и программой «MicroCapture Ver 6.6»).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета анализа данных «Microsoft EXCEL-2000» и «AtteStat». Количественные характеристики выборочных совокупностей представлены в таблицах в виде медианы с уровнем 0,25÷0,75-й процентилей и число наблюдений (n), равное числу исследований. Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости $p \leq 0,05$. Статистическую значимость различий определяли с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании результатов постокклюзионной ишемической пробы у каждого пациента формулировали заключение о гемодинамическом типе микроциркуляции. Микрогемодинамические характеристики выделенных типов приведены в табл. 1.

По основным клиническим характеристикам (стадия заболевания и число пальцев с нарушенной функцией) группы были сопоставимы, длительность заболевания при нормоциркуляторном типе варьировала от 3 до 15 лет, при застойно-стазическом – от 7 до 15 лет, а при гиперемическом и спастико-стазиче-

ском – от 3 до 5 лет. Между выделенными группами не выявлено достоверных различий по расчетным параметрам доплерограмм УЗДГ (табл. 2). В 75 %

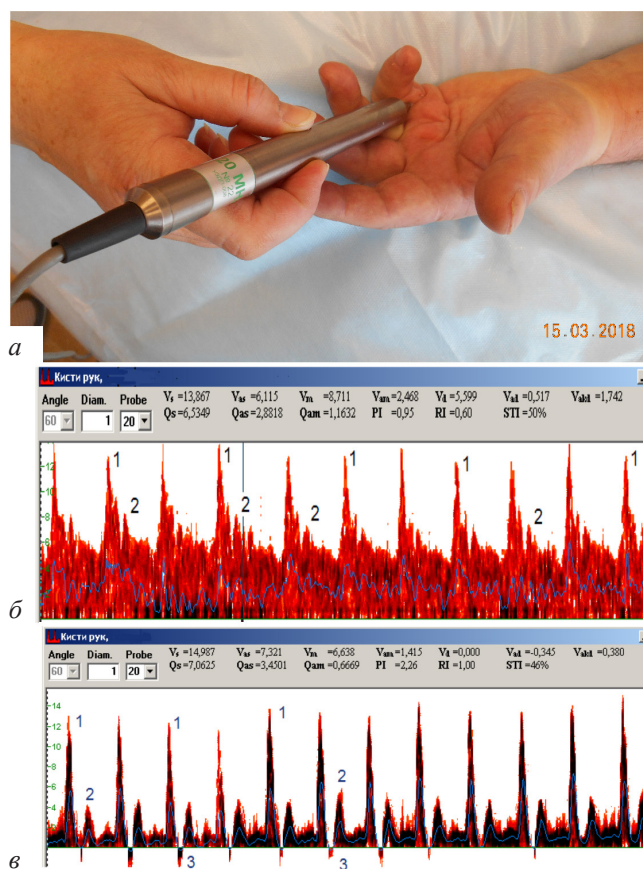


Рис. 1.

Пример регистрации УЗДГ *aa. digitales palmares propriae* при помощи высокочастотного датчика (20 МГц) (а); УЗДГ *a. digitales palmares propriae* без гемодинамических признаков вазоконстрикции (б): 1 – систолический пик, 2 – второй антеградный пик; УЗДГ *a. digitales palmares propriae* с гемодинамическими признаками вазоконстрикции (в): 1 – систолический пик, 2 – второй антеградный пик, 3 – ретроградный кровоток. Vad = -0,345 PI = 2,26

Fig. 1.

Example of PUDV of *aa. digitales palmares propriae* assessment using high-frequency sensor (20 MHz) (a); *a. digitales palmares propriae* PUDV, no hemodynamic signs of vasoconstriction (b): 1 – systolic peak, 2 – second antegrade peak; *a. digitales palmares propriae* PUDV with hemodynamic signs of vasoconstriction (c): 1 – systolic peak, 2 – second antegrade peak, 3 – retrograde flow. Vad = -0,345 PI = 2,26

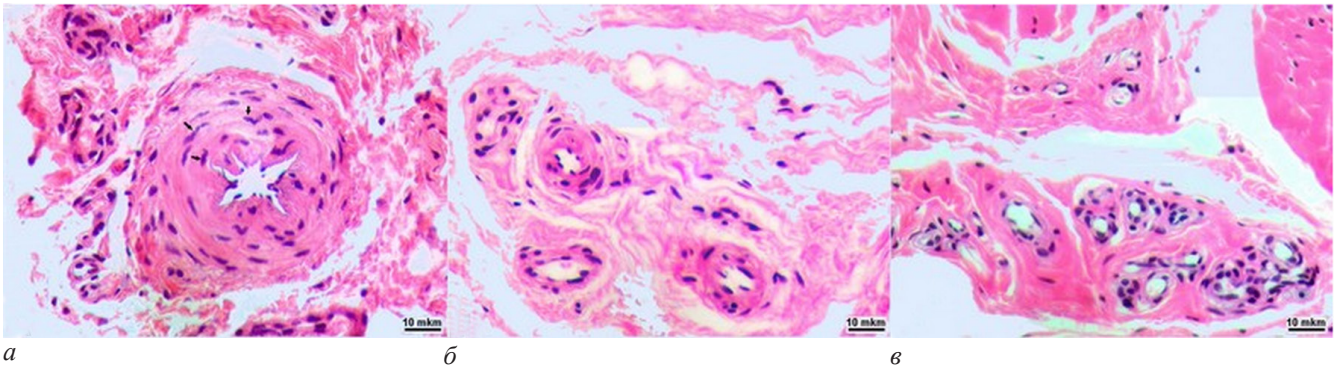


Рис. 2. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента с нормоциркуляторной микрогемодинамикой:
 Lc – малые лимфоциты в адвентиции артерии, IEL – внутренняя эластическая мембрана; 1 – фиброз адвентиции; 2 – макрофаги; 3 – большой лимфоцит; 4 – неинтимальные клетки; 5 – участок гиперплазии эндотелия; а – малая артериола с гиперпластичной медией. Окраска гематоксилин-эозин. Инструментальное увеличение ×500

Fig. 2. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with normocirculatory microhemodynamics:
 Lc – small lymphocytes in adventitia of artery, IEL – internal elastic lamina; 1 – adventitial fibrosis; 2 – macrophages; 3 – large lymphocyte; 4 – neointimal cells; 5 – locus of endothelial hyperplasia; а – small artery with hyperplastic media. Hematoxylin-eosin staining. Instrumental magnification – ×500

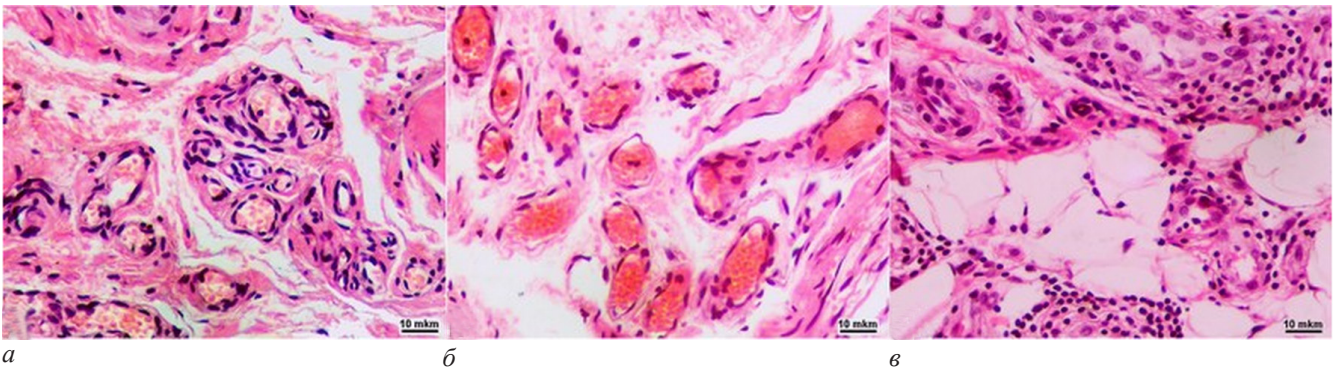


Рис. 3. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента с гиперемическим типом микроциркуляции:
 а – участки периваскулярного фиброза; б – полнокровие сосудов микроциркуляторного русла и диапедез форменных элементов крови в интерстиций; в – участок гиперваскуляризации жировой ткани гиподермы, выражена периваскулярная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозин. Инструментальное увеличение ×500

Fig. 3. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with hyperemic type of microhemodynamics:
 а – loci of perivascular fibrosis; б – hyperaemia of microcirculatory bed vessels and diapedesis of blood cells in interstitium; в – locus of hypervascularization in adipose tissue of hypodermis, perivascular lymphocytic & macrophage infiltration. Hematoxylin-eosin staining. Instrumental magnification ×500

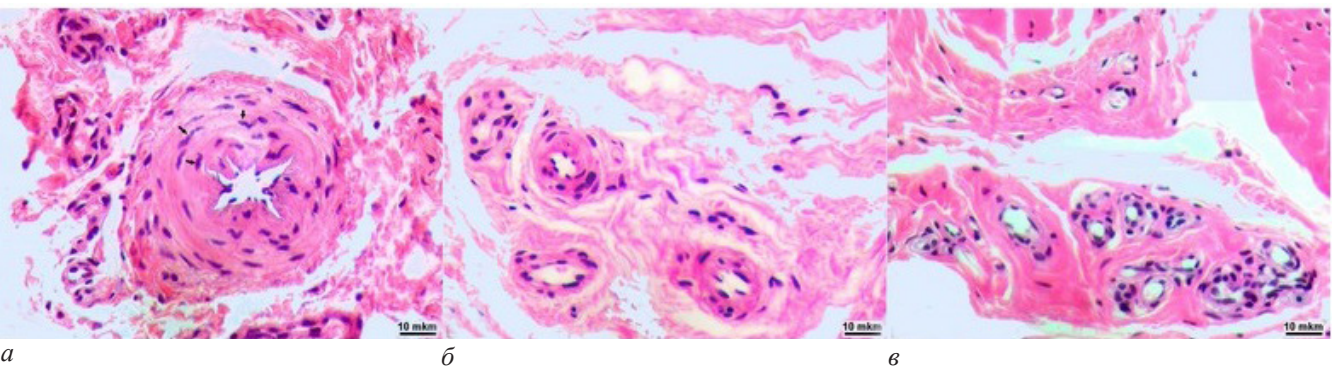


Рис. 4. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента со спастико-стазическим типом микроциркуляции:
 а – малая артерия с поврежденной внутренней эластической мембраной, суженным и деформированным просветом, многие клетки мышечной оболочки имеют характерную для сокращенного состояния форму ядер (стрелки); б – в мышечной оболочке артериол признаки вакуолизации гладкомышечных клеток и участки с гомогенно-розовой окраской (гиалиноз); в – сосуды микроциркуляторного русла, отложения коллагена в периваскулярных пространствах. Окраска гематоксилин-эозин. Инструментальное увеличение ×500

Fig. 4. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with congestive-spastic type of microhemodynamics:
 а – small artery with injured internal elastic lamina, narrowed and deformed lumen, many smooth muscle cells with contracted nuclei (arrows); б – smooth muscle cells vacuolation and loci of homogenic staining (hyalinosis) in medial layer; в – vessels of microcirculatory bed, perivascular collagen deposition. Hematoxylin-eosin staining. Instrumental magnification ×500

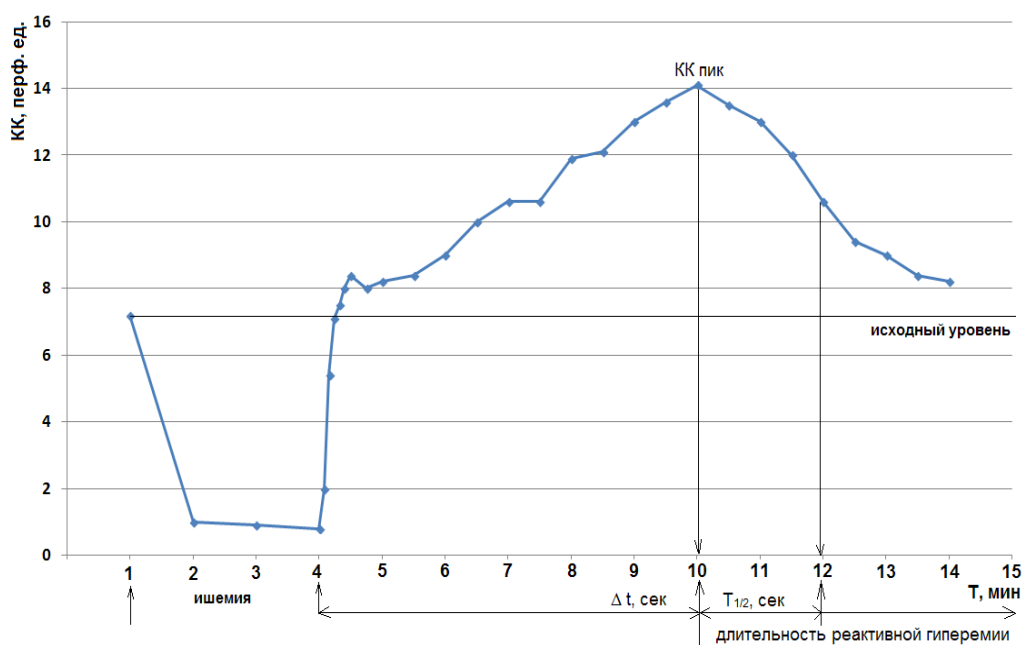


Рис. 5. Кривая ишемической пробы ЛДФ при застойно-стазическом типе микроциркуляции: значительно увеличена латентность (Δt , с) и длительность гиперемического ответа

Fig. 5. LDF Ischemic Curve from patient with stagnant type of microcirculatory flow: significantly increased latency (Δt , s) and duration of hyperemic response

наблюдений регистрировались гемодинамические признаки вазоконстрикции: ретроградный кровоток, отрицательные значения V_{ad} , $PI > 1,5$ (рис. 1, б, в).

Нормоциркуляторный тип микроциркуляции регистрировался в 17 % наблюдений. После снятия окклюзии наблюдалось увеличение величины $КК_{пик}$, и индекс пикового кровотока как показатель резервных возможностей микроциркуляторного русла составил в среднем 370 %. Соотношение скоростных и временных параметров латентности гиперемического ответа и полувосстановления кровотока было в среднем 1:3. По данным гистологического исследования, у этих пациентов отмечаются начальные признаки констриктивного ремоделирования артерий ладонного апоневроза. Выражен фиброз адвентиции, инфильтрация адвентиции и медики клетками воспалительного ряда (лимфоцитами и макрофагами), в интиме выявляются участки гиперплазии эндотелия и замещения эндотелиальной выстилки неоинтимальными клетками, однако внутренняя эластическая мембрана сохранена и сужение просвета незначительное (рис. 2, а, б), а неоинтима отсутствует. В артериолах выражен фиброз адвентиции и гиперплазия медики (рис. 2, в). В микроциркуляторном русле увеличено количество периваскулярных клеток, встречаются капилляры с выбуханием эндотелиоцитов в просвет, утолщением базальных мембран.

Гиперемический тип микроциркуляции регистрировался в 19 % наблюдений. Базовый капиллярный кровоток, по данным ЛДФ, был увеличен в 3–4 раза. После снятия окклюзии сохранялся двукратный прирост $КК_{пик}$. Скорость гиперемического ответа увеличилась в 1,5 раза, а скорость полувосстановления – в 3,5 раза, и, соответственно, интенсивность гиперемического ответа уменьшилась в 3 раза, а в 40 % наблюдений (4 человека) была менее 860 отн. ед. –

нижнего критерия допустимых значений для нормы [14]. По данным гистологического исследования, изменения малых артерий и артериол сопоставимы с таковыми в предыдущей группе. Характерны скопления расширенных полнокровных сосудов микроциркуляторного русла, нередко – с признаками диапедеза форменных элементов крови, в жировой ткани гиподермы встречаются участки гиперваскуляризации и периваскулярные воспалительные инфильтраты (рис. 3).

Спастика-стазический тип микроциркуляции регистрировался в 42 % наблюдений. Расчетные параметры функциональной ишемической пробы статистически не отличались от нормоциркуляторного типа, но имелась тенденция к увеличению периода полувосстановления с уменьшением времени полного восстановления и интенсивности гиперемического ответа. По данным гистологического исследования, просветы малых артерий сужены и деформированы, в составе мышечного слоя артерий и артериол значительное количество клеток с контрактильной формой ядер (рис. 4, а), встречаются артериолы с признаками гиалиноза (рис. 4, б), состояние микроциркуляторного русла визуально сопоставимо с нормоциркуляторным типом, но капилляров меньше, а отложения коллагена в периваскулярных пространствах более выражены (рис. 4, в).

Застойно-стазический тип микроциркуляции регистрировался в 21 % наблюдений – регистрировалось выраженное снижение скорости гиперемического ответа, его латентность увеличивалась до 330 с – в 2 раза относительно нормоциркуляторного типа, увеличивались период полувосстановления и продолжительность гиперемического ответа и, соответственно, интенсивность гиперемического ответа (рис. 5).

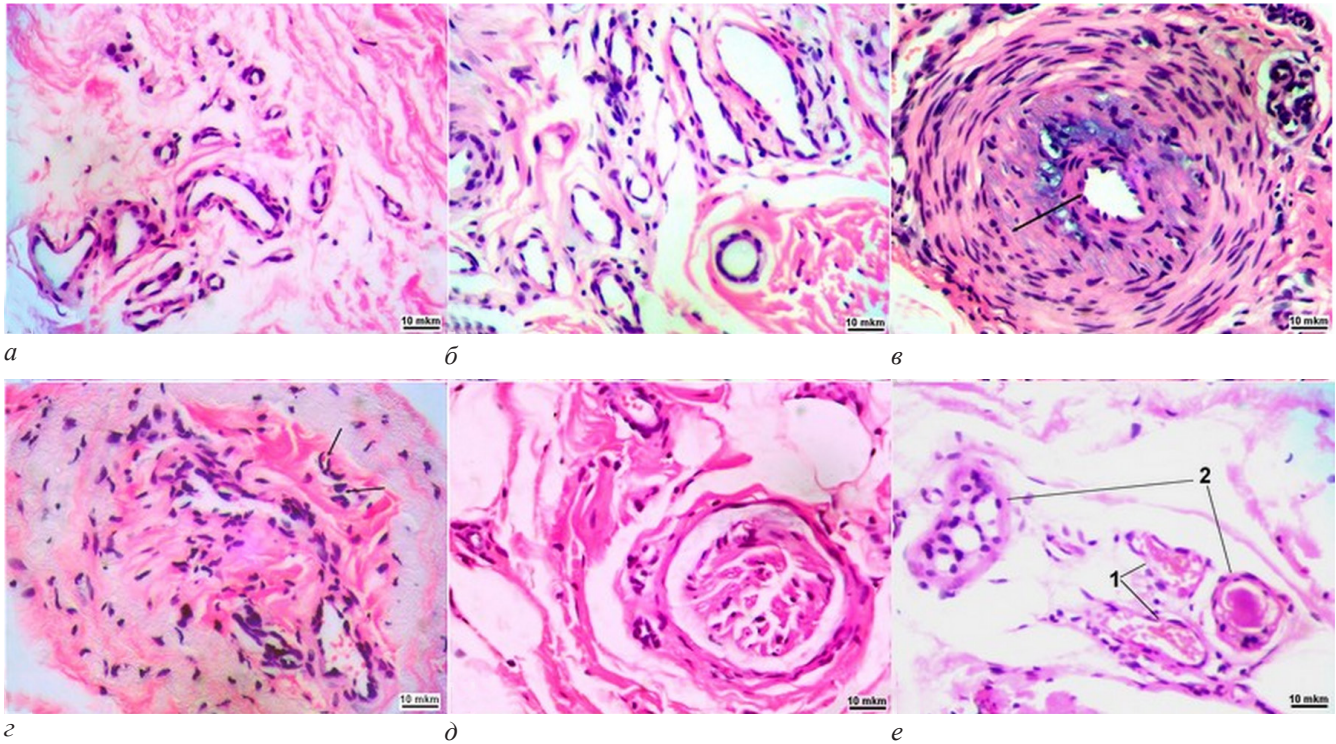


Рис. 6. Фрагменты парафиновых срезов гиподермы пациента с застойно-стазическим типом микроциркуляции: *a, б* – полиморфизм сосудов микроциркуляторного русла; *в* – поперечный срез артерии с поврежденной внутренней эластической мембраной и значительно суженным просветом за счет сформированного полиморфноклеточного неоинтимального утолщения (обоюдоострая стрелка); *г* – вена с признаками воспалительных изменений, фиброза и облитерации просвета (стрелки – капилляры, вросшие в стенку вены); *д* – частично денервированный нервный ствол с признаками периневрита и отека эндоневрия; *е* – увеличенные капилляры со сладжем эритроцитов (1) и дегенерирующие протоки потовых желез (2)

Fig. 6. Fragments of paraffin sections of hypodermis from patient with congestive-spastic type of microhemodynamics: *a, б* – vessels of microcirculatory bed polymorphism; *в* – transverse section of artery with injured inner elastic lamina and significantly narrowed lumen due to the formed polymorphocellular neointimal thickening (double-edged arrow); *г* – vein with inflammatory changes, fibrosis and lumen obliteration (arrows – ingrowth of capillaries in the vein wall); *д* – partially denervated nervous fascicle with signs of perineuritis and endoneurial oedema; *е* – enlarged capillaries with sludge red blood cells (1) and degenerated ducts of sweat glands (2)

По данным гистологического исследования, эта группа характеризуется наиболее выраженными изменениями кровеносных сосудов, нервных стволиков и потовых желез (рис. 6). Профили микрососудов полиморфны, капиллярные петли нередко извиты, с локальными расширениями (рис. 6, *a*), скопления сосудов, как правило, обнаруживаются в участках интерстициального отека (рис. 6, *б*). Просветы артерий значительно сужены за счет выраженного констриктивного ремоделирования с формированием неоинтимального утолщения (рис. 6, *в*); в гиподерме и апоневрозе встречаются вены с признаками интрамуральной воспалительной инфильтрации, фиброза, врастанием капилляров из периадвентициального пространства в их стенку, полной или частичной облитерацией просвета (рис. 6, *г*), частично денервированные нервные стволы (рис. 6, *д*) и дегенерирующие протоки потовых желез (рис. 6, *е*).

С возрастом у практически здоровых лиц формируются изменения периферической гемодинамики, проявляющиеся депрессией эндотелиального и миогенного компонентов контроля микрососудистого тонуса, снижением резервов микрокровотока, активизацией артериоло-венулярного шунтирования и снижением эффективности микроциркуляции, обусловленной ограничением вклада активных механизмов ее регуляции [15]. Среди больных контрактурой Дюпюитрена преобладают люди пожилого возраста

с высокой частотой коморбидных состояний, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний. В мировой литературе есть убедительные доказательства того, что развитие ладонного фасциального фиброматоза инициировано и опосредовано изменениями сосудов микроциркуляторного русла [16], что дает основание для проведения исследований типов микроциркуляции при развитии этой патологии.

Полученные результаты показали, что у некоторых пациентов, независимо от стадии и длительности заболевания, параметры периферического кровотока были сопоставимы с условно-здоровыми добровольцами [17], хотя гистологически в резистивных артериях наших пациентов были выявлены умеренно выраженные признаки констриктивного ремоделирования. Патологические типы микрогемодинамики в исследуемой выборке преобладали. Гиперемический тип регистрировался у более молодых пациентов, чем в группе с нормоциркуляторным типом. Гистологические исследования операционного материала пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции свидетельствовали о выраженном аутоиммунном поражении микроциркуляторного русла и нарушении сосудистой проницаемости.

По данным литературы, спазм сосудов приводит к усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию; при этом отмечены утолщение эндотелия, разрывы базальной мембраны и нарушения

плотных межклеточных контактов эндотелиоцитов [18]. Вместе с тем регистрация спастико-стазического типа микроциркуляции отражает формирование компенсаторного механизма при дальнейшем развитии патологического процесса. Морфологически подтвержденное спастическое состояние резистивных сосудов и снижение реактивности микрососудов прекапиллярного звена позволяют увеличить время полувосстановления кровотока и интенсивность гиперемического ответа и, как следствие, уменьшить кислородный дефицит тканей [19].

Застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции характеризовался наиболее выраженными нарушениями капиллярного кровотока, артериального притока и венозного оттока, что соответствовало значительным структурным изменениям сосудистого русла. По данным литературы, и спастико-стазический, и застойно-спастический типы микроциркуляции связаны с нарушением нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, но в первом случае это повышение тонуса симпатической нервной системы, а во втором – частичная или полная денервация сосудистого русла [20]. Обнаруженные нами в операционном материале этих пациентов изменения нервных стволиков и потовых желез позволяют подтвердить последнее даже без применения специальных методов исследования иннервации сосудов.

Выводы

1. По результатам окклюзионной гиперемической пробы, у пациентов с контрактурой Дюпюитрена преобладали патологические типы микроциркуляции: гиперемический – в 19 %, застойно-спастический – в 42 % и застойно-стазический – в 21 % наблюдений.

2. Гиперемический тип микроциркуляции соответствует реакции микроциркуляторного русла на воспалительные изменения в тканях.

3. Снижение реактивности микрососудов прекапиллярного звена при спастико-стазическом типе микроциркуляции позволяет увеличить интенсивность гиперемического ответа и уменьшить кислородный дефицит тканей.

4. Застойно-стазический тип микроциркуляции морфологически сопровождается выраженным констриктивным ремоделированием сосудов с формированием неоинтимального утолщения.

5. Изменения нервных стволиков и потовых желез, выявленные в морфологическом материале, отражают нарушения нейрогенной регуляции сосудистого тонуса: при спастико-стазическом типе – повышение тонуса симпатической нервной системы, при застойно-спастическом типе – частичная или полная денервация сосудистого русла.

Работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» для выполнения НИР на 2018–2020 гг. № АААА-А18-118011190119-5 от 11/01/2018.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Wade R, Igali L, Figus A. Skin involvement in Dupuytren's disease. *J. of Hand Surg.* 2016; 41(6):600–608. Doi: 10.1177/1753193415601353. Epub. 2015 Sep 9.
2. Meinel AG. Dupuytren contracture – how fibromatosis remodels the palmar subcutaneous tissue and its fibrous environment. *Advances in Surgical Sciences.* 2013;1(3):11–16. Doi: 10.11648/j.ass.20130103.11
3. Calif E, Stahl S. Images in clinical medicine. Dupuytren's contracture. *N. Engl. J. Med.* 2007 Mar 22;356(12):e11. Doi: 10.1056/NEJMicm064050.
4. Burge P. Genetics of Dupuytren's disease. *Hand Clin.* 1999. Feb;15(1):63–71.
5. Mayerl C, Del Frari B, Parson W, Boeck G, Piza-Katzer H, Wick G, Wolfram D. Characterisation of the inflammatory response in Dupuytren's disease. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* 2016; 50(3): 171–179. Doi: 10.3109/2000656X.2016.1140054.
6. Onuora S. Connective tissue diseases: Blood vessel microenvironment sustains cell renewal in Dupuytren contracture nodules. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Aug; 11(8):444. Doi: 10.1038/nrrheum.2015.85. Epub 2015 Jun 16.
7. Hart MG, Hooper G. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgrad Med. J.* 2005;81:425–428. Doi: 10.1136/pgmj.2004.027425.
8. Kischer CW, Speer DP. Microvascular changes in Dupuytren's contracture. *J. Hand Surg. Am.* 1984 Jan; 9A(1):58–62.
9. Andrew JG, Andrew SM, Ash A, Turner B. An investigation into the role of inflammatory cells in Dupuytren's disease. *J. Hand Surg Br.* 1991 Aug; 16(3):267–271.
10. Shchudlo N, Varsegova T, Stupina T, Dolganova T, Shchudlo M, Shihaleva N, Kostin V. Arterial remodelling in palmar fascia and peculiarities of hand microhemodynamics in patients with Dupuytren's contracture. *Rheumatology and Orthopedic Medicine.* 2018;3(2):1–7. Doi: 10.15761/ROM.1000143.
11. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений микроциркуляции крови человека // *Казан. мед. журн.* – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63–69. [Barhatov IV. Laser doppler flowmetry for human blood microcirculation assessment. *Kazan Medical Journal.* 2014;95(1):63-69. (In Russ.)). URL: <https://journals.eco-vector.com/kazanmedj/article/view/1458>.
12. Азизов Г. А. Функциональные пробы в оценке степени нарушений микроциркуляции при заболеваниях сосудов нижних конечностей // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2006. – Т. 5, № 1 (17). – С. 37–43. [Azizov GA Estimation of the microcirculation disorders' rate in vascular diseases of the lower extremities using the functional tests. *Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2006;5(1–17):37–43. (In Russ.)).
13. Tubiana R. Dupuytren's disease of the radial side of the hand. *Hand Clin.* 1999;15(1):149–159.
14. Stiefel P, Moreno-Luna R, Vallejo-Vaz AJ, Beltrán LM, Costa A, Gómez L, Ordóñez A, Villar J. Which parameter is better to define endothelial dysfunction in a test of postocclusive hyperemia measured by laser-Doppler flowmetry? *Coron Artery Dis.* 2012 Jan;23(1):57–61. Doi: 10.1097/MCA.0b013e32834e4f34.
15. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н. Возрастные особенности микрогемодинамики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 23–27. [Vasiliev AP, Streltsova N. Age-specific features of microhemodynamics. *Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2012;4(44):23–27. (In Russ.)).
16. Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K, Tamming L, Lõhmussaar K, Tooming M, Ingerpuu S, Märtson A, Jaks V. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's con-

fracture. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1–10. Doi: 10.1186/s13075-015-0661-y.

17. Тихонова И. В., Танканаг А. В., Чемерис Н. К. Динамика амплитуд колебаний периферического кровотока в процессе развития постокклюзионной реактивной гиперемии у условно-здоровых добровольцев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 31–35. [Tikhonova IV, Tankanag AV, Chemeris NK. The investigation of the amplitude dynamics of peripheral blood flow oscillations during postocclusive reactive hyperemia in healthy subjects. *Regional Haemodynamics and Microcirculation.* 2009;1(29):31–35. (In Russ.)].

18. DuPont JJ, Farquhar WB, Edwards DG. Intradermal microdialysis of hypertonic saline attenuates cutaneous vasodilatation in response to local heating. *Exp Physiol.* 2011 Jul;96(7):674–680. Doi: 10.1113/expphysiol.2011.058404. Epub 2011 May 13.

19. Окклюзионная проба у больных стабильной стенокардией напряжения III функционального класса в процессе стационарного лечения при ЛДФ-тестировании / Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, М. К. Яценко, Н. В. Маклакова // *Успехи соврем. естествознания.* – 2007. – № 12–1. – С. 129–131. [Prokof'eva TV, Polunina OS, Yatsenko MK, Maklakova NV. Occlusion test in patients with stable stress stenocardia of functional class III during in-patient treatment for LDF-testing // *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya.* 2007. Issue 12:115–117. (In Russ.)]. Available at: <https://www.natural-sciences.ru/pdf/2007/12-1/69.pdf>.

20. Мальшиева О. С., Шуленин К. С., Черкашин Д. В. и др. Современное представление о системе микроциркуляции и клинико-гемодинамические варианты ее нарушений у больных гипертонической болезнью // *Вестн. Росс. Военно-мед. акад.* – 2015. – № 3 (51). – С. 191–194 [Malysheva OS, Shulenin KS, Cherkashin DV, Shahnovich PG, Uliatovsky VA, Gladysheva EV, Grebenyuk AM. Modern idea of microcirculation system, clinical and hemodynamic options for its violations in patients with hypertension. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii.* 2015;3(51):191–194. (In Russ.)].

Информация об авторах

Долганова Тамара Игоревна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники нейроортопедии ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: rjik532007@rambler.ru.

Шудло Наталья Анатольевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией клиники реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: nshchudlo@mail.ru.

Шихалева Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, зав. клиникой реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: nshihaleva@mail.ru.

Костин Вадим Вячеславович – аспирант клиники реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: costinvadick@yandex.ru.

Author information

Dolganova Tamara I. – Ph. D., Leading researcher Laboratory of Neuroorthopedics Clinic Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: rjik532007@rambler.ru.

Shchudlo Nathalia A. – Ph. D., Leading researcher Clinics and Experimental Laboratory for Reconstructive Microsurgery and Hand Surgery, Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: nshchudlo@mail.ru.

Shihaleva Nathalia G. – Ph. D., Head of the Clinic for Reconstructive Plastic Surgery and Hand Surgery, Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: nshihaleva@mail.ru.

Kostin Vadim V. – Postgraduate Clinic of Reconstructive Plastic Surgery and Hand Surgery Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: costinvadick@yandex.ru.

УДК 612.13; 616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-33-38

Л. В. МЕЗЕНЦЕВА

Нелинейный анализ флуктуаций показателей микроциркуляции сосудов симметричных органов у человека на основании данных лазерной доплеровской флоуметрии

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина», Москва, Россия
125315, Россия, Москва, Балтийская ул., д. 8
e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.10.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

Цель – изучение нелинейной динамики показателей микроциркуляции сосудов симметричных органов у человека.

Материал и методы. Измерения параметров микроциркуляции проведены у 5 здоровых добровольцев (возраст – 50–70 лет) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Датчики ЛДФ-сигнала устанавливали на симметричных сторонах нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Оценивали степень хаотичности параметров микроциркуляции как нелинейного динамического процесса с помощью показателя Хаусдорфа, относительной энтропии и характеристик фазовых портретов. Кроме того, оценивали составляющие амплитудно-частотного спектра флуктуаций кровотока (миогенной, нейрогенной, дыхательной и сердечной) и корреляционные взаимосвязи между всеми показателями микроциркуляции симметричных сторон наблюдения.

Результаты. Обнаружена асимметрия корреляционных взаимосвязей показателей нелинейной динамики и составляющих амплитудно-частотного спектра флуктуаций кровотока правой и левой сторон наблюдения. Показатель Хаусдорфа слева коррелировал не только со средним значением перфузии и коэффициентом вариации той же стороны ($r_1 = -0,68$; $r_2 = -0,51$), но и с показателем корреляционной размерности хаоса противоположной стороны измерения ($r = 0,49$). Аналогично энтропия слева коррелировала не только со средним значением перфузии и коэффициентом вариации слева ($r_1 = 0,43$; $r_2 = 0,60$), но также с энтропией и корреляционной размерностью хаоса правой стороны измерения ($r_1 = 0,48$; $r_2 = -0,41$). Нейрогенная компонента слева положительно коррелировала с миогенной компонентой той же стороны измерения ($r = 0,71$), а справа – с миогенной компонентой противоположной стороны ($r = 0,57$). Асимметрия корреляционных взаимосвязей обнаружена также для дыхательной и сердечной составляющих спектра.

Выводы. Полученные данные иллюстрируют специфичность регуляции микрокровотока парных органов, обусловленную наличием функциональной асимметрии. Физиологические механизмы, лежащие в основе этой асимметрии, требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: нелинейный анализ, микроциркуляция, асимметрия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Мезенцева Л. В. Нелинейный анализ флуктуаций показателей микроциркуляции сосудов симметричных органов у человека на основании данных лазерной доплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(4):33–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-33-38

UDC 612.13; 616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-33-38

L. V. MEZENTSEVA

Nonlinear analysis of fluctuations of microcirculation parameters in symmetrical organs of humans by laser doppler flowmetry

Federal State Scientific Institution «Research Institute of Normal Physiology Anokhin», Russia, Moscow
125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya street, 8
E-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Received 19.10.18; accepted 14.12.18

Summary

Purpose – the study the nonlinear dynamics of microcirculation parameters in human symmetrical organs.

Material and Methods. Parameters of microcirculation were measured in healthy volunteers (aged between 50 and 70 years) by means of laser Doppler flowmetry (LDF). LDF signal transducers were fixed symmetrically on the lower parts of the right and left shoulders (3 cm above the elbow bend). The degree of chaoticity of microcirculation parameters as a nonlinear dynamic process was estimated using Hausdorff's index, relative entropy and characteristics of phase portraits. Along with components of the amplitude-and-frequency range for blood flow fluctuations (myogenic, neurogenic, respiratory, and cardiac) was estimated and correlations between all characteristics of microcirculation in both sides of the body were done.

Results. Asymmetry of correlation relationships of nonlinear dynamics parameters and components of the amplitude-and-frequency range for blood flow fluctuations of right and left sides of the body was revealed. Hausdorff index in the left side correlated not only with the average value of perfusion and with the coefficient of variation in the same side ($r_1 = -0,68$; $r_2 = -0,51$), but also with correlation dimension of chaos in the opposite side ($r = 0,49$). Similarly, entropy in the left side correlated not only with the average value of perfusion and coefficient of variation in the left ($r_1 = 0,43$; $r_2 = 0,60$), but also with the entropy and correlation dimension of chaos in the right side ($r_1 = 0,48$; $r_2 = -0,41$). The neurogenic component in the left side positively correlated with the myogenic component in the same side ($r = 0,71$). A positive correlation was observed between the neurogenic component in right side and myogenic component in the opposite side ($r = 0,57$). Asymmetry of correlation relationships was also revealed for the respiratory and cardiac components.

Conclusions. Our results illustrate the specific regulation of blood flow in micro vessels of paired organs, which is associated with functional asymmetry. The physiological mechanisms for this asymmetry require further experimental and clinical studies.

Keywords: nonlinear analysis, microcirculation, asymmetry, laser Doppler flowmetry

For citation: Mezentseva L. V. Nonlinear analysis of fluctuations of microcirculation parameters in symmetrical organs of humans by laser doppler flowmetry. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(4):33–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-33-38

Введение

Известно, что кровоток в микроциркуляторном русле подвержен спонтанным флуктуациям, вследствие чего колебания перфузии регистрируются в виде сложного, непериодического процесса [1]. Хаотические колебания в системе микроциркуляции (МЦР) отражают состояние регуляции микрокровотока. Поэтому для изучения этих регуляторных процессов, наряду с традиционными статистическими методами, используются математические методы нелинейного, корреляционно-спектрального, вейвлет анализа и др. Эти методы позволили дифференцировать вклад в общую спектральную мощность процесса составляющих регуляции сосудистого тонуса различной природы: эндотелиальной, нейрогенной, миогенной, дыхательной, сердечной [1–3], а также выявить специфичность регуляции микрокровотока парных органов у животных, обусловленную наличием функциональной асимметрии [4–8]. Однако физиологические механизмы, лежащие в основе этой функциональной асимметрии, до сих пор не ясны, что во многом объясняется недостаточной изученностью вопросов корреляционных взаимосвязей между различными показателями МЦР сосудов симметричных органов у млекопитающих и человека. Поэтому целью настоящей работы явилось применение математических методов нелинейного и корреляционно-спектрального анализа для изучения особенностей лево-правосторонней асимметрии показателей МЦР симметричных органов у человека

Материал и методы исследования

Показатели МЦР у 5 здоровых добровольцев (возраст – 50–70 лет) определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Исследования проведены с помощью прибора «ЛАКК-02» НПП «ЛАЗМА» – двухканальный. Датчики ЛДФ фиксировали на наружной поверхности симметричных областей нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Синхронные измерения показателей МЦР слева и справа выполняли в дневное время суток через каждые 3 ч в течение 5 суток. Записи ЛДФ-сигнала проведены с частотой 20 Гц в течение 1 мин с интервалом отсчетов 0,05 с. Математическая обработка результатов измерений включала в себя:

– оценку статистических параметров МЦР каждого фрагмента: среднего значения перфузии ПМ; среднеквадратичного отклонения (σ); коэффициента вариации $KV = (\sigma / \text{ПМ}) 100 \%$;

– определение показателей амплитудно-частотного спектра колебаний, отражающих выраженность различных составляющих спектра [1–3]: нейрогенного Н (0,02–0,06 Гц), миогенного М (0,06–0,15 Гц), дыхательного Д (0,15–0,4 Гц) и сердечного С (0,4–1,6 Гц);

– определение степени хаотичности флуктуаций МЦР как нелинейного динамического процесса с помощью показателей Хаусдорфа (D_0) и относительной энтропии (H_0);

– построение фазового портрета и расчет его количественных характеристик (корреляционной размерности хаоса (D_2) и ее нормированного значения $D_2H = D_2/\sigma$).

Расчеты всех показателей проводили в условных единицах с помощью программного обеспечения, прилаемого к ЛДФ-анализатору [9]. Следующими этапом исследований явилось изучение сопряженности между показателями МЦР симметричных областей. Сопряженность показателей определяли по величине коэффициента корреляции (r). Принималось, что при $|r| < 0,3$ степень связи практически отсутствует; при $0,3 < |r| < 0,5$ – слабая степень связи; при $0,5 < |r| < 0,7$ – умеренная степень связи; при $0,7 < |r| < 1$ – сильная степень связи. Статистический анализ показателей МЦР, а также оценку сопряженности между показателями МЦР проводили с помощью стандартных статистических методов, входящих в пакеты прикладных программ «Excel for Windows» (v. 6.0). Значимость различий между данными, полученными в исследуемых временных рядах, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Общее представление о характере изменения показателей МЦР в течение всего периода измерений можно видеть из рис. 1, на котором показаны временные ряды, отражающие динамику синхронных изменений величин среднего значения перфузии (ПМ) симметричных областей, коэффициентов вариации (KV), показателя Хаусдорфа (D_0), относительной энтропии (H_0) и корреляционной размерности хаоса (D_2) у одного из испытуемых. Можно видеть, что временные ряды, описывающие динамику показате-

лей МЦР слева и справа – это разные, взаимно не накладывающиеся стохастические процессы. Статистический анализ этих процессов, выполненный для всех 5 испытуемых, показал, что среднее значение величины ПМ справа – $(7,57 \pm 0,94)$ – немного выше, чем слева – $(7,28 \pm 0,89)$, но эта разница недостоверна. Аналогичное имело место и для коэффициента вариации. Величина KV справа – $(7,56 \pm 0,36)$ – была немного выше, чем слева – $(7,31 \pm 0,51)$, но эта разница также не достоверна. Статистический анализ показателей нелинейной динамики симметричных сторон не выявил достоверных различий между их средними значениями справа и слева ($D_{0\text{лев}} = (0,94 \pm 0,09)$; $D_{0\text{прав}} = (0,88 \pm 0,08)$; $H_{0\text{лев}} = (0,25 \pm 0,04)$; $H_{0\text{прав}} = (0,29 \pm 0,05)$; $D_{2\text{лев}} = (1,25 \pm 0,05)$; $D_{2\text{прав}} = (1,24 \pm 0,06)$). В то же время, расчеты корреляционных взаимосвязей между показателями хаотической динамики выявили наличие достоверных взаимосвязей между ними не только применительно к одной и той же стороне измерения, но и между показателями противоположных сторон. Это можно видеть из данных табл. 1, в которой приведены значения коэффициентов корреляции между показателями хаотической динамики МЦР симметричных областей.

Из данных табл. 1 можно видеть, что показатель Хаусдорфа слева D_0 коррелирует не только с показателями ПМ_{лев} и KV_{лев} ($r_1 = -0,68$; $r_2 = -0,51$), но и с показателем D_2 правой стороны измерения ($r = 0,49$). Аналогично энтропия H_0 слева коррелирует не только с показателями ПМ_{лев}, KV_{лев}, $D_{0\text{лев}}$ и $D_{2\text{лев}}$ ($r_1 = 0,43$; $r_2 = 0,60$; $r_3 = -0,61$; $r_4 = -0,46$), но и с показателями H_0 и D_2 правой стороны измерения ($r_1 = 0,48$; $r_2 = -0,41$). То же самое можно сказать относительно корреляционной размерности $D_{2\text{лев}}$, которая коррелирует с показателями ПМ и D_0 правой стороны измерения ($r_1 = -0,51$; $r_2 = 0,52$). Нормированная корреляционная размерность $D_{2\text{лев}}$ также имеет корреляцию с правосторонними показателями H_0 и D_2 ($r_1 = -0,43$; $r_2 = 0,32$). Таким образом, анализ сопряженности между показателями хаотической динамики МЦР выявил наличие достоверных взаимосвязей не только между показателями одноименных сторон, но и между показателями противоположных сторон измерения.

Анализ геометрических фигур фазовых портретов ПМ показал, что фазовые портреты, как правило, имели эллипсоидальную форму с различным направлением главных осей, как это можно видеть из рис. 2.

Эллипсоиды могли иметь вытянутую вдоль диагонали слева направо форму (рис. 2, а), с перпендикулярным к оси абсцисс направлением одной из главных осей (рис. 2, б), и вытянутую вдоль диагонали справа налево форму (рис. 2, в). Между количественными характеристиками фазовых портретов слева и справа достоверных различий не обнаружено.

Следующим этапом исследований явилось изучение амплитудно-частотного спектра колебаний МЦР, позволяющего оценить выраженность составляющих сосудистого тонуса: нейрогенного (Н), миогенного (М), дыхательного (Д) и сердечного (С), а также взаимосвязи между ними. Результаты корреляционного

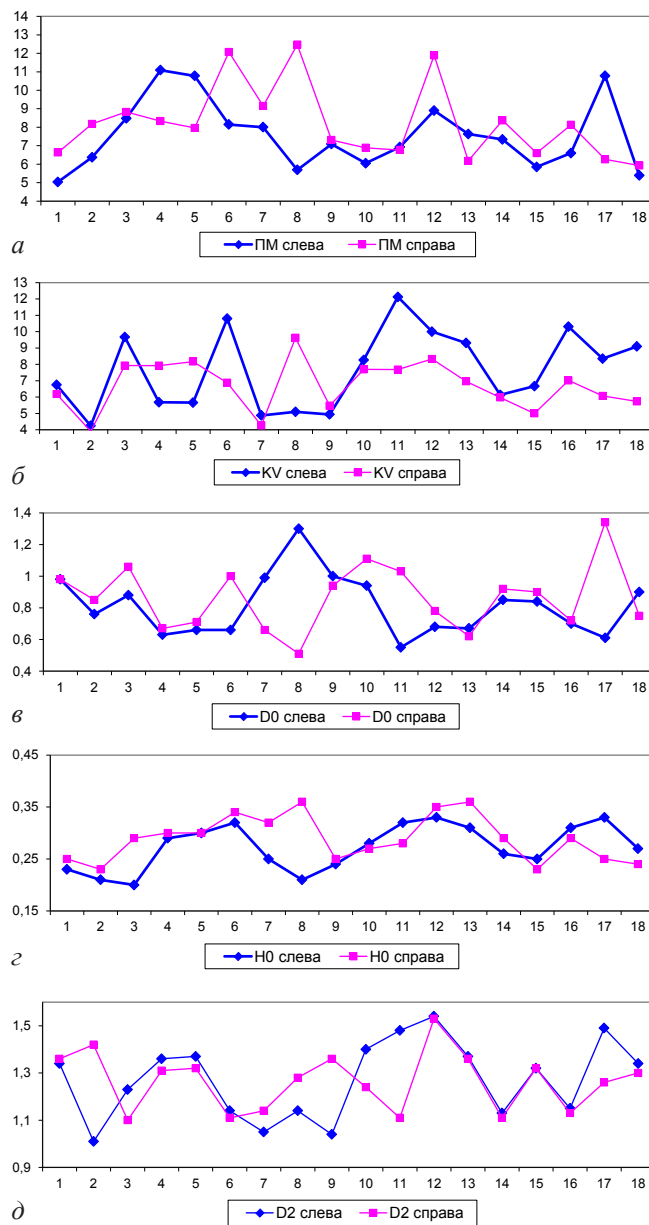


Рис. 1. Временные ряды, отражающие динамику синхронных изменений величин показателей МЦР (усл. ед.) симметричных областей: среднего значения перфузии ПМ (а); коэффициента вариации KV (б); показателя Хаусдорфа D_0 (в); относительной энтропии H_0 (г); корреляционной размерности хаоса D_2 (д)

Fig. 1. Time series reflecting the dynamics of synchronous changes in the indicators of microcirculation (conv. units) of symmetrical regions: the average value of perfusion PM (a); the coefficient of variation KV (б); Hausdorff index D_0 (в); relative entropy H_0 (г); correlation dimension of the chaos D_2 (д)

анализа выявили наличие выраженной асимметрии корреляционных взаимосвязей между показателями сосудистого тонуса левой и правой сторон измерения, что можно видеть из данных табл. 2.

Миогенная компонента слева положительно коррелировала с сердечной компонентой той же стороны измерения, а также с миогенной, нейрогенной и сердечной компонентами противоположной стороны. Нейрогенная компонента слева положительно коррелировала с миогенной компонентой той же стороны ($r = 0,71$), а $H_{\text{нп}}$ – с указанной компонентой противоположной стороны ($r = 0,57$). Дыхательная компонента спектра справа положительно коррелировала с нейрогенной, миогенной и сердечной компонентами той

Значения коэффициентов корреляции между показателями хаотической динамики МЦР симметричных областей

Table 1

Values of correlation coefficients between the indices of chaotic dynamics of symmetrical regions

Показатель	PM _{лев}	KV _{лев}	D _{Олев}	H _{Олев}	D _{2лев}	D _{2Hлев}	PM _{пр}	KV _{пр}	D _{Опр}	H _{Опр}	D _{2пр}	D _{2Hпр}
PM _{лев}	1,00	0,15	-0,68**	0,43*	0,31*	0,13	0,13	0,07	0,08	0,31*	-0,57**	-0,28
KV _{лев}	0,15	1,00	-0,51**	0,60**	0,34*	0,88***	-0,02	0,35*	0,32*	0,51**	-0,18	-0,36*
D _{Олев}	-0,68**	-0,51**	1,00	-0,61**	-0,26	0,36*	0,02	-0,05	-0,26	-0,12	0,49*	0,23
H _{Олев}	0,43*	0,60**	-0,61**	1,00	0,12	-0,46*	0,27	0,25	0,17	0,48*	-0,13	-0,41*
D _{2лев}	0,31*	0,34*	-0,26	0,12	1,00	-0,13	-0,51**	0,17	0,52**	-0,13	0,15	-0,08
D _{2Hлев}	0,13	0,88***	0,36*	-0,46*	-0,13	1,00	-0,25	-0,24	-0,14	-0,43*	0,07	0,32*
PM _{пр}	0,13	-0,02	0,02	0,27	-0,51**	-0,25	1,00	0,32*	-0,29	0,70***	0,16	-0,22
KV _{пр}	0,07	0,35*	-0,05	0,25	0,17	-0,24	0,32*	1,00	-0,21	0,69**	0,23	-0,77***
D _{Опр}	0,08	0,32*	-0,26	0,17	0,52**	-0,14	-0,29	-0,21	1,00	-0,29	-0,04	0,21
H _{Опр}	0,31*	0,51**	-0,12	0,48*	-0,13	-0,43*	0,70***	0,69**	-0,29	1,00	0,26	-0,64**
D _{2пр}	-0,57**	-0,18	0,49*	-0,13	0,15	0,07	0,16	0,23	-0,04	0,26	1,00	0,23
D _{2Hпр}	-0,28	-0,36*	0,23	-0,41*	-0,08	0,32*	-0,22	-0,77***	0,21	-0,64**	0,23	1,00

Примечание: * - 0,3 < |r| < 0,5; ** - 0,5 < |r| < 0,7; *** - 0,7 < |r| < 1.

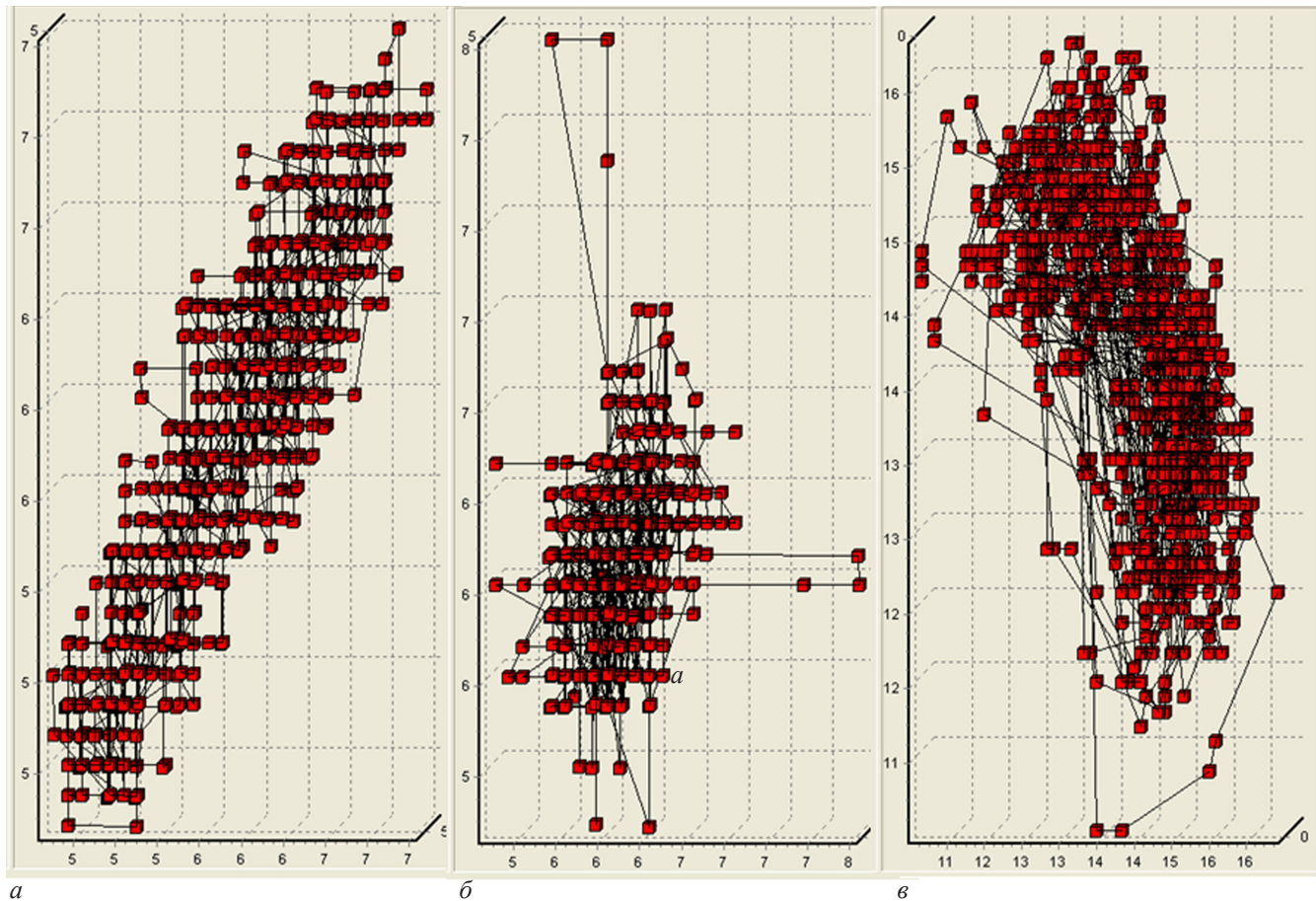


Рис. 2. Геометрические формы фазовых портретов показателей микроциркуляции ПМ:

a – эллипсоидальная, вытянутая вдоль диагонали слева направо; *б* – эллипсоидальная с перпендикулярным к оси абсцисс направлением одной из главных осей; *в* – эллипсоидальная, вытянутая вдоль диагонали справа налево. Ось абсцисс – предыдущее значение ПМ(*n*); ось ординат – последующее значение ПМ(*n*+1)

Fig. 2. The geometrical forms of phase portraits of indicators of microcirculation PIM (conv. units):

a – ellipsoidal, elongated along the diagonal from left to right; *б* – ellipsoidal with a direction perpendicular to the abscissa axis of one of the main axes; *в* – ellipsoidal, elongated along the diagonal from right to left. Abscissa, the amplitude of the previous point PIM(*i*) of the series; ordinate, amplitude of the next point PIM(*i*+1) of the series

Значения коэффициентов корреляции между показателями сосудистого тонуса симметричных областей

Table 2

Values of correlation coefficients between the indices of vascular tone of symmetrical regions

Показатель	Н _{лев}	М _{лев}	Д _{лев}	С _{лев}	Н _{пр}	М _{пр}	Д _{пр}	С _{пр}
Н _{лев}	1,00*	0,71***	0,26*	0,36*	0,39*	0,32*	0,45*	0,36*
М _{лев}	0,71***	1,00*	0,2*	0,55**	0,57**	0,55**	0,46*	0,53**
Д _{лев}	0,26*	0,20*	1,00*	0,37*	0,2*	0,01*	0,36*	0,25*
С _{лев}	0,36*	0,55**	0,37*	1,00*	0,34*	0,42*	0,46*	0,21*
Н _{пр}	0,39*	0,57**	0,20*	0,34*	1,00*	0,72**	0,58**	0,38*
М _{пр}	0,32*	0,55**	0,01*	0,42*	0,72**	1,00*	0,65**	0,72***
Д _{пр}	0,45*	0,46*	0,36*	0,46*	0,58*	0,65*	1,00*	0,57**
С _{пр}	0,36*	0,53**	0,25*	0,21*	0,38*	0,72**	0,57**	1,00*

Примечание: * – $0 < |r| < 0,5$; ** – $0,5 < |r| < 0,7$; *** – $0,7 < |r| < 1$.

же стороны. Асимметрия отмечена и при изучении взаимосвязей между сердечной и дыхательной компонентами спектра: значимые корреляции между указанными показателями выявлены с правой стороны ($r > 0,5$), но не с левой.

Результаты исследования выявили специфичность регуляции колебательных процессов в микроциркуляторном русле, связанную с наличием функциональной асимметрии корреляционных взаимосвязей между различными показателями МЦР. Если корреляционные взаимосвязи между различными показателями МЦР одной стороны измерения могут быть объяснены в рамках существующих представлений и математических моделей регуляции микрокровотока [10, 11], то относительно выявленного в настоящем исследовании феномена функциональной асимметрии корреляционных взаимосвязей между показателями МЦР противоположных сторон измерения этого сказать нельзя. Можно предположить, что одной из причин лево-правосторонней асимметрии показателей МЦР является исходная асимметрия морфологических характеристик сосудов симметричных органов [12], являющаяся проявлением одного из важных свойств морфофункциональной организации биологических систем – свойства хиральности. Хиральность [13, 14] является одним из основополагающих свойств живых организмов, проявляющихся на всех этапах их онто- и филогенетического развития. В физиологии проявления свойства хиральности описаны применительно к различным органам. Это межполушарная асимметрия мозга, функциональная асимметрия центральных и периферических сосудов, асимметрия в плотности распределения α - и β -рецепторов в сосудах и другие объекты. Однако вопросы хиральности показателей МЦР до сих пор мало изучены. Полученные результаты впервые доказывают наличие феномена лево-правосторонней асимметрии в механизмах регуляции микроциркуляторных процессов в периферических органах человека. Физиологические механизмы, лежащие в основе этой асимметрии, требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А. И. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation, ed. A. I. Krupatkin, A. V. Sidorov. M., Medicine, 2005. (In Russ.).]
2. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова, Ф. Б. Лутвин. – М.: Медицина, 2012. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of the blood microcirculation. M., Medicine, 2012. (In Russ.).]
3. Крупаткин А. И., Сидоров В. В., Кутепов И. А. Исследование информационных процессов в микрососудистых сетях с помощью вейвлет-анализа колебательных структур кровотока // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 21–31. [Krupatkin AI, Sidorov VV, Kutepov IA. The study of information processes in microvascular nets by wavelet-analysis of oscillatory blood flow. Regionarnoe krovoobrashchenie i mircsirkulyatsiya. 2009;8(3):21–31. (In Russ.).]
4. Мезенцева Л. В., Перцов С. С., Хугаева В. К. Анализ персистентности флуктуаций почечного кровотока крыс // Биофизика. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 1186–1190. [Mezentseva LV, Pertsov SS, Hugaeva VK. The Persistence of Blood Flow Oscillations in the Rat Kidney. Biophysics. 2015;60(6):988–991. (In Russ.). Doi: 10.1134/S0006350915060196.]
5. Мезенцева Л. В., Перцов С. С., Хугаева В. К. Сравнительный анализ персистентности флуктуаций капиллярного кровотока правой и левой почки крысы // Биофизика. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 777–781. [Mezentseva LV, Pertsov SS, Hugaeva VK. A Comparative Analysis of the Persistence of Capillary Blood Flow Oscillations in the Left and Right Rat Kidneys. Biophysics. 2016;61(4):656–660. (In Russ.).]
6. Михайличенко Л. А. Эндотелиальный компонент в механизмах регуляции тонуса сосудов парных образований по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 71–79. [Mikhailichenko LA. Endothelial component in mechanisms of regulation of a tone of vessels of pair formations according to laser Doppler flowmetry. Regional Haemodynamics and Microcirculation. 2008;28(4):71–79. (In Russ.).]

7. Михайличенко Л. А., Мезенцева Л. В. Корреляционно-спектральный анализ регуляторных механизмов тонуса сосудов парных образований в постнатальном онтогенезе крыс // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 2014. – Т. 158, № 9. – С. 287–292. [Mikhailichenko LA, Mezentseva LV. Correlation and spectral analysis of the regulation mechanisms of vessel tone of pair formations in postnatal ontogenesis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(9):287–293. (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s10517-015-2748-5. Epub 2015 Jan 9.
8. Benedicic M, Bernjak A, Stefanovska A, Bosnjak R. Continuous wavelet transform of laser-Doppler signals from facial microcirculation reveals vasomotion asymmetry. *Microvascular Research*. 2007;74(1):45–50. Doi: 10.1016/j.mvr.2007.02.007.
9. Анализатор лазерный микроциркуляции крови для врача общей практики «ЛАКК-ОП»: рук-во по эксплуатации / ООО Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА». – М., 2005. [Laser analyzer of blood microcirculation for the general practitioner «LAKK-OP». User manual. ООО scientific and production enterprise «LASMA», M., 2005. (In Russ.)].
10. Goltsov A, Anisimova A, Zakharkina A et al. Bifurcation in Blood Oscillatory Rhythms for Patients with Ischemic Stroke: A Small Scale Clinical Trial using Laser Doppler Flowmetry and Computational Modeling of Vasomotion. *Frontiers in Physiology*. 2017;1.8(160):1–11. Doi: 10.3389/fphys.2017.00160.
11. Koenigsberger M, Sauser R, Seppely D, Bény J and Meister J. Calcium dynamics and vasomotion in arteries subject to isometric, isobaric, and isotonic conditions. *Biophys. J*. 2008;95(6):2728–2738. Doi: 10.1529/biophysj.108.131136.
12. Михайличенко Л. А., Тимкина М. И. Микрососуды защечных мешков хомячка в условиях снижения системного давления // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, № 12. – С. 617–621. [Mikhailichenko LA, Timkina MI. Microvessels of hamster buccal pouches under conditions of reduced systemic blood pressure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004;138(12):617–621. (In Russ.)].
13. Архипов М. Е., Субботина Т. И., Яшина А. А. Хиральная асимметрия биоорганического мира: теория, эксперимент. Тула: Тульский полиграфист, 2002. [Arkhipov ME, Subbotina TI, Yashin AA. *Chiral asymmetry of the bioorganic world: theory, experiment*. Tula, Tula polygraphist, 2002. (In Russ.)].
14. Твердислов В. А., Малышко Е. В., Ильченко С. А. и др. Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 421–434. [Tverdislov VA, Malyshko EV, Il'chenko SA, Zhulyabina OA, Yakovenko LV. A periodic system of chiral structures in molecular biology. *Biophysics*. 2017;62(3):421–434. (In Russ.)].

Информация об авторе

Мезенцева Лариса Валентиновна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории системных механизмов эмоционального стресса ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина», Москва, e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru.

Author information

Mezentseva Larisa V. – Dr. Biol. Sciences, senior researcher of system mechanisms of emotional stress Laboratory Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru.

УДК 616.13-004.6-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-39-45

В. В. ГЕНКЕЛЬ, А. О. САЛАШЕНКО, А. С. КУЗНЕЦОВА,
И. И. ШАПОШНИК

Взаимосвязи ультразвуковой морфологии атеросклеротической бляшки и показателей эндотелиальной скорости сдвига у пациентов с атеросклерозом периферических артерий

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64
e-mail: kanc@chelsma.ru

Статья поступила в редакцию 27.11.18; принята к печати 21.12.18

Резюме

Цель – изучить взаимосвязи между значениями каротидной эндотелиальной скорости сдвига и ультразвуковой морфологией атеросклеротических бляшек (АСБ) в артериях каротидного бассейна.

Материал и методы. В исследование были включены 70 пациентов с атеросклерозом артерий каротидного бассейна, 43 мужчины и 27 женщин. Средний возраст пациентов составлял (61,1±8,54) года. Всем пациентам выполняли ультразвуковое триплексное сканирование артерий каротидного бассейна. Ультразвуковую морфологию АСБ оценивали по нескольким ультрасонографическим признакам: однородность эхоструктуры и экзогенность. Нами использована классификация G. Geroulakos et al. (1993). Эндотелиальную скорость сдвига в общей сонной артерии определяли в соответствии с законом Хагена – Пуазейля.

Результаты. У большинства пациентов (30 человек) были выявлены АСБ I типа, с несколько меньшей частотой встречались АСБ II (15 человек) и III (20 пациентов) типов. Однородные эхопозитивные бляшки, соответствующие «стабильному» фенотипу, выявлены у 5 пациентов. У пациентов с АСБ I и II типов значения эндотелиальной скорости сдвига составляли 373 (305; 481) и 311 (282; 419) с⁻¹ соответственно. В группах пациентов с АСБ III и IV типов эндотелиальная скорость сдвига была достоверно выше – 500 (429; 556) и 470 (440; 512) с⁻¹ соответственно. Среди пациентов с АСБ, в которых преобладал гипохрогенный компонент, было достоверно больше пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (p=0,006).

Заключение. У пациентов с каротидным атеросклерозом, имеющих по данным ультразвукового исследования сонных артерий АСБ с преобладанием гипохрогенного компонента, выявлены достоверно меньшие значения каротидной эндотелиальной скорости сдвига в сравнении с пациентами, имеющими преимущественно гиперэхогенные АСБ. Среди пациентов с нестабильными АСБ и низкими показателями эндотелиальной скорости сдвига в сонных артериях было достоверно больше пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий, эндотелиальная скорость сдвига, атеросклеротическая бляшка, нестабильная бляшка, сахарный диабет 2 типа, напряжение сдвига

Для цитирования: Генкель В. В., Салашенко А. О., Кузнецова А. С., Шапошник И. И. Взаимосвязи ультразвуковой морфологии атеросклеротической бляшки и показателей эндотелиальной скорости сдвига у пациентов с атеросклерозом периферических артерий. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):39–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-39-45

UDC 616.13-004.6-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-39-45

V. V. GENKEL, A. O. SALASHENKO, A. S. KUZNETCOVA,
I. I. SHAPOSHNIK

Association between ultrasound morphology of carotid plaque and carotid wall shear rate in patients with atherosclerosis of peripheral arteries

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University»
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia
454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo street, 64
e-mail: kanc@chelsma.ru

Received 27.11.18; accepted 21.12.18

Summary

Aim – to investigate the relationship between the values of the carotid endothelial shear rate and ultrasound morphology of atherosclerotic plaques in carotid arteries.

Material and methods. The study involved 70 patients with carotid atherosclerosis, including 43 males and 27 females. The average age of patients was (61.1±8.54) years. All patients underwent ultrasound triplex scanning of carotid arteries. Ultrasonic plaque morphology was evaluated using several ultrasonographic characteristics: uniformity of echotexture and echogenicity. We used the classification of G. Geroulakos et al. (1993). Endothelial shear rate in the common carotid artery was determined in accordance with the law of Hagen – Poiseuille.

Results. Most patients (30) had a plaque type I, less frequently occurred plaque II (15) and III (20 patients) types. Homogeneous echo positive plaques corresponding to «stable» phenotype were found in 5 patients. In patients with plaque type I and II, endothelial shear rate values were 373 (305; 481) s⁻¹ and 311 (282; 419) s⁻¹ respectively. In the groups of patients with plaque– type III and IV endothelial shear rate was significantly higher – 500 (429; 556) s⁻¹ and 470 (440; 512) s⁻¹ respectively. Among patients with plaque with a predominance of echolucent component, more patients with type 2 diabetes mellitus were found (p=0.006).

Conclusion. Carotid endothelial shear rate was significantly lower in patients with carotid atherosclerosis and echolucent plaques compared to those having predominantly hyperechoic plaque. Prevalence of diabetes mellitus type 2 was significantly higher in the group of patients with unstable plaque and low carotid endothelial shear rate.

Keywords: carotid atherosclerosis, endothelial shear rate, atherosclerotic plaque, vulnerable plaque, type 2 diabetes mellitus, shear stress

For citation: Genkel V. V., Salashenko A. O., Kuznetsova A. S., Shaposhnik I. I. Association between ultrasound morphology of carotid plaque and carotid wall shear rate in patients with atherosclerosis of peripheral arteries. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2018;17(4):39–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-39-45

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, являются одной из лидирующих причин смерти в развитых и развивающихся странах [1–3]. Основной причиной сердечно-сосудистых катастроф в пораженном атеросклерозом сосудистом бассейне считается атеротромбоз, формирующийся на поверхности нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) [4].

Идентификация и последующая терапия нестабильных АСБ до развития атеротромботических событий представляет собой важнейшую проблему современной кардиоваскулярной медицины, решение которой позволит кардинально влиять на прогноз пациентов с АССЗ [5]. Результатом мультидисциплинарных исследований стало описание критериев и типов нестабильной АСБ [6]. В настоящее время активно развиваются визуализирующие методики, позволяющие выявлять нестабильные АСБ в различных сосудистых бассейнах [7–11]. Однако по целому ряду причин большинство визуализирующих методик используется в научных исследованиях, в то время как в клинической практике сохраняет лидирующие позиции ультразвуковое сканирование артерий. Одной из первых ультразвуковых классификаций АСБ с выделением типов АСБ, относящихся к нестабильным, является классификация G. Geroulakos et al. [12–14]. Принимая во внимание данную классификацию, а также результаты недавно завершенных исследований A. Huibers et al. и A. Gupta et al., следует отметить, что именно АСБ со значительным гипоехогенным компонентом (гомогенные гипоехогенные или гетерогенные с объемом гипоехогенного компонента более 25–50 %) ассоциируются со значительным увеличением риска ипсилатерального ишемического инсульта в 2,31–2,52 раза и могут быть, таким образом, отнесены к нестабильным АСБ [15, 16].

Существенный прогресс в изучении естественной эволюции АСБ вплоть до нестабильной АСБ и атеротромбоза способствовал росту интереса к поиску локальных предикторов системных кардиоваскулярных катастроф. Активно развивается поиск маркеров нестабильности за пределами непосредственно АСБ. Это привело, в том числе, к появлению концепции «нестабильного пациента», включающей в себя понятия «нестабильной АСБ», «нестабильной крови» и «нестабильного миокарда» [17]. Взаимодействие данных компонентов обуславливает высокую вероятность трансформации нестабильной АСБ в клинически значимую сердечно-сосудистую катастрофу. В рамках данной концепции ведется изучение специфических характеристик сосуда, составляющих микроокружение нестабильной АСБ. Важнейшими среди них являются биомеханические силы, генерируемые током крови, – эндотелиальное напряжение и скорость сдвига [18].

Цель исследования – изучить взаимосвязи между значениями каротидной эндотелиальной скорости сдвига и ультразвуковой морфологией АСБ в артериях каротидного бассейна.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 70 пациентов с атеросклерозом периферических артерий – артерий каротидного бассейна, 43 мужчины и 27 женщин. Средний возраст пациентов составлял (61,1±8,54) года. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была выявлена у 49 пациентов, при этом у 45 человек она сочеталась с гипертонической болезнью (ГБ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). 17 пациентов страдали ГБ в отсутствии ассоциированных клинических состояний. Из 49 пациентов с ИБС коронарную реваскуляризацию в анамнезе перенесли 28 человек. Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 20 пациентов. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=70)

Table 1

Clinical characteristics of patients (n=70)

Показатель	Значение
Пол, муж./жен.	43/27
Возраст, лет	61,1±8,54
Индекс массы тела, кг/м ²	27,1±4,52
Курение, n (%)	24 (34)
Артериальная гипертензия, n (%)	68 (97)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	20 (28,5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	49 (70)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	49 (70)
Прием дезагрегантов, n (%)	60 (85)
Прием ингибиторов РААС*, n (%)	50 (71,5)
Прием статинов, n (%)	48 (68,5)
Прием бета-блокаторов, n (%)	46 (66)
Общий холестерин, ммоль/л (Me, LQ; UQ)	4,57 (3,68; 5,43)
Триглицериды, ммоль/л (Me, LQ; UQ)	1,55 (1,09; 1,98)
ХС ЛНП, ммоль/л (Me, LQ; UQ)	2,48 (1,84; 3,42)
ХС ЛВП, ммоль/л (Me, LQ; UQ)	1,17 (1,00; 1,46)
Гликированный гемоглобин, % (Me, LQ; UQ)	5,20 (4,58; 5,63)
Вч-СРБ, мг/л (Me, LQ; UQ)	2,36 (0,87; 5,51)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (Me, LQ; UQ)	62,3 (54,2; 78,1)

* П р и м е ч а н и е: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Все пациенты обследованы по единому протоколу. В план лабораторного исследования входило определение следующих показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), креатинин, гликированный гемоглобин, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ).

Всем пациентам выполняли ультразвуковое триплексное сканирование артерий каротидного бассейна на аппарате «Samsung Medison ЕКО7» (Япония). Сонные артерии осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении общих сонных артерий (ОСА), бифуркации ОСА, внутренних сонных артерий (ВСА), наружных сонных артерий (НСА) из переднего и латерального доступа. Оценивали толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА, в месте, свободном от АСБ. АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50 % больше ТКИМ прилежащих участков ОСА. Определяли среднюю ТКИМ ОСА (ТКИМ_{ср} ОСА) как арифметическое среднее ТКИМ левой и правой ОСА. Рассчитывали максимальный стеноз сонных артерий (МаксСтСА) и суммарный стеноз сонных артерий (СуммСтСА) [19].

Ультразвуковую морфологию АСБ оценивали по нескольким ультрасонографическим признакам:

однородность эхоструктуры и экзогенность. Нами использована классификацию Geraulakos et al. (1993), нашедшая применение в международном исследовании «Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke» (табл. 2) [12, 14, 20].

При проведении триплексного сканирования артерий каротидного бассейна осуществляли измерение показателей, необходимых для расчета эндотелиальной скорости сдвига – диаметра артерии (интима-интима) и пиковой скорости кровотока. В общей сонной артерии, пораженной АСБ, ультразвуковая морфоло-

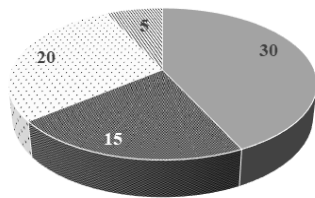
Таблица 2

Классификация АСБ

Table 2

Classification of atherosclerotic plaques

Тип АСБ	Характеристика АСБ
I	Однородные эхонегативные бляшки
II	Преимущественно эхонегативные бляшки с более чем 50 %-м эхонегативным компонентом
III	Преимущественно эхопозитивные бляшки с более чем 50 %-ми эхопозитивными включениями
IV	Однородные эхопозитивные бляшки
V	Кальцинированные АСБ



■ Тип I ■ Тип II ■ Тип III ■ Тип IV ■ Тип V

Рис. 1. Типы АСБ в исследуемой когорте пациентов

Fig. 1. Types of plaques in the studied cohort of patients

гия которой была доступна для оценки, проводили измерения в месте оценки ТКИМ, свободном от АСБ.

В соответствии с законом Хагена – Пуазейля, напряжение сдвига определяется по формуле

$$\tau = 4\eta q / \pi r^3, \quad (1)$$

где τ – напряжение сдвига; η – вязкость крови; q – объемный кровоток; r – радиус сосуда.

Из (1) следует, что скорость сдвига может быть определена по формуле

$$\gamma = 4v/D, \quad (2)$$

где γ – скорость сдвига; v – пиковая скорость кровотока; D – диаметр сосуда.

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM «SPSS Statistics v. 22». Количественные переменные описывали следующими статистиками: числом пациентов, медианой (M), 25-м и 75-м перцентилями. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Для оценки значимости различий между более чем двумя группами рассчитывали критерий согласия Пирсона и ранговый дисперсионный анализ Краскелла – Уоллиса с последующим апостериорным расчетом критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показано распределение пациентов исследуемой когорты в зависимости от типа АСБ по Geroulakos et al. (1993).

Как видно из представленных данных, у большинства пациентов (30 человек) были выявлены АСБ I типа, с несколько меньшей частотой встречались АСБ II (15 человек) и III (20 пациентов) типов. Од-

нородные эхопозитивные бляшки, соответствующие «стабильному» фенотипу, выявлены у 5 пациентов.

В табл. 3 приведены некоторые характеристики подгрупп пациентов с различными типами АСБ.

Следует отметить, что достоверные межгрупповые различия касались только значений гликированного гемоглобина – у пациентов с АСБ I типа его значения были достоверно выше в сравнении с больными с АСБ III типа. Также пациенты с АСБ, в которых преобладал гипозоногенный компонент (АСБ I и II типа), отличались большими значениями гликированного гемоглобина в сравнении с остальными пациентами ($p=0,007$). Кроме того, среди них было достоверно больше пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ($p=0,006$). В остальных значимых межгрупповых различиях выявлено не было.

На рис. 2 отражены показатели каротидной эндотелиальной скорости сдвига у пациентов с различными типами АСБ.

У пациентов с АСБ I и II типов значения эндотелиальной скорости сдвига составляли 373 (305; 481) и 311 (282; 419) с^{-1} соответственно. Как видно из рис. 2, в группах пациентов с АСБ III и IV типов эндотелиальная скорость сдвига была достоверно выше – 500 (429; 556) и 470 (440; 512) с^{-1} соответственно. Таким образом, наличие в сосуде АСБ со значительным гипозоногенным компонентом ассоциировалось со снижением в нем эндотелиальной скорости сдвига.

Сосудистое ремоделирование представляет собой адаптивный механизм, отражающий способность сосудистой стенки регулировать просвет сосуда в ответ на формирование АСБ или изменение потока крови. Сосудистое ремоделирование является одной из важнейших детерминант морфологии АСБ [21]. Положительное (экспансивное) ремоделирование, описанное S. Glagov et al. в 1987 г. [22], заключается в увеличении наружного диаметра артерии в ответ на рост АСБ, что позволяет в течение некоторого времени сохранять неизменным просвет сосуда и локальную гемодинамику. Вместе с тем хорошо установлено, что экспансивное ремоделирование ассоциируется с активным воспалением в АСБ и сосудистой стенке [23]. Также описаны ассоциации между экспансив-

Таблица 3

Некоторые характеристики пациентов с различными типами АСБ

Table 3

Some characteristics of patients with different types of plaques

Показатель	АСБ I типа (n=30)	АСБ II типа (n=15)	АСБ III типа (n=20)	АСБ IV типа (n=5)	P
Возраст, лет (Me, LQ; UQ)	60,5 (58,0; 68,0)	63,0 (57,5; 65,0)	63,5 (58,2; 68,2)	63,0 (51,0; 67,0)	0,930
ТКИМ _{ср} ОСА, мм (Me, LQ; UQ)	0,92 (0,78; 1,00)	0,97 (0,83; 0,99)	0,86 (0,79; 0,93)	0,84 (0,83; 0,92)	0,614
МаксСтСА, % (Me, LQ; UQ)	35,5 (28,5; 42,0)	35,0 (27,5; 40,5)	37,0 (31,5; 42,7)	44,0 (40,0; 45,0)	0,472
СуммСтСА, % (Me, LQ; UQ)	61,5 (32,0; 101)	55,0 (49,0; 122)	61,0 (49,5; 99,7)	83,0 (79,0; 90,0)	0,799
ХС-ЛПНП, ммоль/л (Me, LQ; UQ)	2,32 (1,78; 3,42)	1,94 (1,59; 2,77)	2,96 (2,18; 3,51)	3,36 (2,63; 3,59)	0,171
Гликированный гемоглобин, % (Me, LQ; UQ)	5,40 (4,80; 7,20)	5,20 (4,90; 5,40)	4,70 (4,40; 5,30)	4,85 (4,40; 5,20)	0,050
Вч-СРБ, мг/л (Me, LQ; UQ)	2,57 (1,00; 5,36)	2,79 (0,75; 4,67)	1,68 (0,81; 4,04)	1,78 (1,52; 2,04)	0,945

ным ремоделированием и снижением напряжения (скорости) сдвига. В работе R. Puri et al. [24] было показано, что в сегментах коронарных артерий с меньшими значениями эндотелиального напряжения сдвига наблюдались экспансивное ремоделирование и наибольшая нагруженность атеросклеротическими бляшками. В исследовании S. A. Katranas et al. [25] установлено, что участки коронарного русла с экспансивным ремоделированием чаще отличались низкими значениями эндотелиального напряжения сдвига и большим объемом атеромы. Таким образом, мы можем предположить, что низкие значения эндотелиальной скорости сдвига у пациентов с АСБ I и II типов могут являться маркером имеющегося у данной категории пациентов экспансивного сосудистого ремоделирования, так как увеличение диаметра сосуда, в соответствии с (2), ведет к снижению скорости сдвига.

В то же время снижение скорости сдвига может также играть роль патобиологического стимула, способствующего дальнейшему росту АСБ, активации воспаления и биодеградации экстрацеллюлярного матрикса. Результатом данных процессов может служить фенотипическая трансформация АСБ в нестабильную и дальнейшее экспансивное ремоделирование [26]. Эффекты низкого напряжения сдвига на АСБ хорошо изучены в опытах *in vivo* на животных: у мышей в сосудистых регионах, подвергнутых низкому напряжению сдвига, формируются нестабильные АСБ. На свиньях показан дозозависимый эффект низкого напряжения сдвига в отношении развития нестабильных АСБ [27]. В многочисленных исследованиях установлены взаимосвязи между низкими значениями напряжения (скорости) сдвига и атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов [3, 28, 29].

Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях были получены противоположные результаты. Так, в работе D. Nan et al. [10] наличие нестабильной АСБ по данным компьютерной томоангиографии ассоциировалось с высокими значениями эндотелиального напряжения сдвига. Однако в данном исследовании измерение напряжения сдвига осуществляли в месте максимального стенозирования сосуда (в отличие от нашей работы). Также в работе D. Nan et al. величина напряжения сдвига прямо коррелировала со степенью локального стенозирования сосуда ($r=0,341$, $P<0,001$), а в подгруппе пациентов с высокими значениями напряжения сдвига средняя степень стенозирования коронарной артерии (в зоне интереса) была достоверно выше, в сравнении с подгруппами пациентов со средними и низкими значениями напряжения сдвига. В соответствии с уравнениями расчета напряжения сдвига, уменьшение диаметра сосуда ведет к росту данного показателя, равно как и увеличение скорости, наблюдающееся в местах значимого стенозирования сосудистого русла. Поэтому в подгруппе пациентов с большими значениями локального стенозирования коронарных артерий напряжение сдвига также ожидаемо будет выше. На поздних стадиях естественного развития АСБ, когда возможности дальнейшего экспансивного

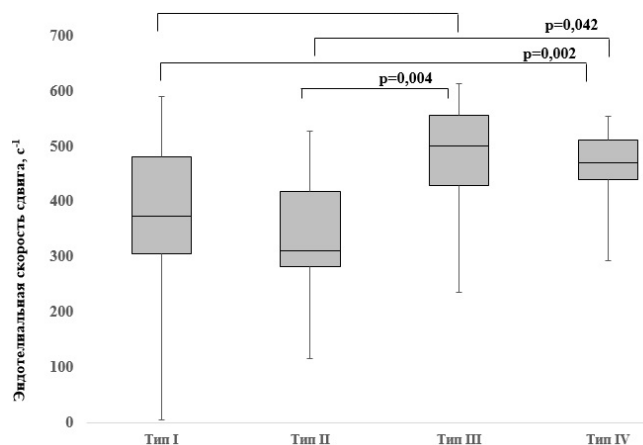


Рис. 2. Эндотелиальная скорость сдвига у пациентов с различными типами АСБ

Fig. 2. Wall shear rate in patients with different types of plaques

ремоделирования исчерпаны и развивается обструкция (значимое стенозирование просвета) кровотока, напряжение сдвига неуклонно повышается, являясь в данном случае лишь свидетелем критического изменения локальной анатомии сосуда. Структура АСБ на данном этапе является, на наш взгляд, вторичной и не позволяет делать выводы о каузальных взаимосвязях высокого напряжения сдвига и структуры АСБ. Вероятно, именно нестабильные АСБ в сосудистых регионах с низким напряжением сдвига имеют тенденцию к быстрому росту и развитию стенозирующего процесса [30]. В этом случае, если у исследователей нет возможности оценить взаимосвязи напряжения сдвига и структуры АСБ на длительном промежутке времени, результаты одномоментного исследования на стадии значимого стенозирования могут быть истолкованы ошибочно.

Снижение эндотелиального напряжения и скорости сдвига ассоциируется с инициацией каскада реакций, ведущих к формированию нестабильной атеромы, вызывающей, в свою очередь, экспансивное ремоделирование пораженного сосуда. Дальнейший рост АСБ ведет к увеличению просвета сосуда и прогрессивному снижению напряжения и скорости сдвига. Таким образом, персистенция низких значений напряжения сдвига и экспансивного ремоделирования, способствующая активации воспаления в атероме и фрагментации внутренней эластической мембраны, формируют прочный круг [31]. Взаимодействие данных факторов может быть одним из ключевых условий, определяющих трансформацию стабильной АСБ в нестабильную. Дальнейшее изучение этой проблемы будет способствовать разработке подходов к идентификации «нестабильных пациентов» с целью своевременной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Выводы

У пациентов с каротидным атеросклерозом, имеющих по данным ультразвукового исследования сонных артерий АСБ с преобладанием гипозоногенного компонента, выявлены достоверно меньшие значения каротидной эндотелиальной скорости сдвига в сравнении с пациентами, имеющими преимущественно

гиперэхогенные АСБ. Среди пациентов с нестабильными АСБ и низкими показателями эндотелиальной скорости сдвига в сонных артериях было достоверно больше пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015; 46(5):328–338. Doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age esex specific all-cause and causespecific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385:117–171.
3. Sepulveda J, Murray C. The state of global health in 2014. *Science.* 2014;345:1275–1278. Doi: 10.1126/science.1257099.
4. Тагиева Н. Р., Шахнович Р. М., Миронов В. М. и др. Прогностическое значение характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных с острым инфарктом миокарда и хронической ишемической болезнью сердца по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2015. – № 4. – С. 20–29. [Tagieva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM et al. Prognostic value of coronary atherosclerotic plaque characteristics assessed by intravascular ultrasound in patients with acute myocardial infarction and chronic ischemic heart disease. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2015;4:20–29. (In Russ.)].
5. Erlöv T, Cinthio M, Edsfieldt A et al. Determining carotid plaque vulnerability using ultrasound center frequency shifts. *Atherosclerosis.* 2016;246:293–300. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.019.
6. Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика // *Росс. кардиолог. журн.* – 2013. – № 5 (103). – С. 88–95. [Ragino YuI, Volkov AM, Chernyavskiy AM. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;5(103):88–95. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-88-95.
7. Нозадзе Д. Н., Бурмистенко О. С., Семенова А. Е. и др. Инструментальные и лабораторные методы в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2013. – № 3 (12). – С. 4–10. [Nozadze DN, Bourmistenko OS, Semenova AE et al. Instrumental and laboratory methods to identify unstable atherosclerotic plaques. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2013;3(12):4–10. (In Russ.)].
8. Тагиева Н. Р., Шахнович Р. М., Миронов В. М. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования // *Кардиология.* – 2015. – Т. 55, № 7. – С. 5–13. [Tagieva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM et al. Comparison of Atherosclerotic Lesions in Patients With Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Using Intravascular Ultrasound. 2015;55(7):5–13. (In Russ.)].
9. Bayer-Karpinska A, Schindler A, Saam T. Detection of Vulnerable Plaque in Patients with Cryptogenic Stroke. *Neuroimaging Clin N. Am.* 2016;26(1):97–110. Doi: 10.1016/j.nic.2015.09.008.
10. Han D, Starikov A, Ó Hartaigh B et al. Relationship Between Endothelial Wall Shear Stress and High-Risk Atherosclerotic Plaque Characteristics for Identification of Coronary Lesions That Cause Ischemia: A Direct Comparison With Fractional Flow Reserve. *J. Am Heart Assoc.* 2016;5(12):e004186. Doi: 10.1161/JAHA.116.004186.
11. Johri AM, Herr JE, Li TY et al. Novel Ultrasound Methods to Investigate Carotid Artery Plaque Vulnerability. *J. Am Soc. Echocardiogr.* 2016;13:S0894–7317(16)30647-2. Doi: 10.1016/j.echo.2016.11.003. [Epub ahead of print].
12. Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Ч. 3: Экстракраниальные (брахиоцефальные) артерии. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. – С. 130. [Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej (Rossijskij soglasitel'nyj dokument). Ch. 3: Ekstrakranial'nye (brahiocefal'nye) arterii. M., NCCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN, 2012:130. (In Russ.)].
13. Кузнецова А. С. Взаимосвязь дислипидемии с показателями регионарной гемодинамики у больных с атеросклерозом висцеральных ветвей брюшной аорты // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2016. – № 15 (3). – С. 44–49. [Kuznetsova AS. Interrelationship of dyslipidemia with indicators of regional hemodynamics in patients with atherosclerosis of the visceral branches of the abdominal aorta. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2016;15(3):44–49. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2016-15-3-44-49.
14. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br. J. Surg.* 1993;80(10):1274–1277. Doi.org/10.1002/bjs.1800801016.
15. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015;46(1):91–97. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006091.
16. Huibers A, de Borst GJ, Bulbulia R et al. Plaque Echolucency and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis Within the First Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016;51(5):616–621. Doi: 10.1016/j.ejvs.2015.11.013.
17. Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Ганюков В. И. и др. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 65–71. [Kochergin NA, Kochergina AM, Ganjukov VI et al. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;3:65–71. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71.
18. Brown AJ, Teng Z, Evans PC. et al. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13(4):210–220. Doi: 10.1038/nrcardio.2015.203.
19. Ершова А. И., Мешков А. Н., Шальнова С. А. и др. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца // *Профилактик. мед.* – 2014. – № 17 (6). – С. 56–63. [Ershova AI, Meshkov AN, Shal'nova SA et al. Ultrasound parameters of carotid and femoral atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *National Research Center for Preventive Medicine.* 2014;17(6):56–63. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed201417656-63.

20. Найден Т. В., Бартош-Зеленая С. Ю., Енькина Т. Н. и др. Сравнительная характеристика ультразвуковых и ангиографических методов исследования сонных артерий при мультифокальном атеросклерозе // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – № 1 (53). – С. 20–25. [Naiden TV, Bartosh-Zelenaya SYu, En'kina TN et al. Ultrasound diagnostic compared with angiography of carotid arteries in the diagnosis of multifocal atherosclerosis. Regional blood circulation and microcirculation. 2015;1(53):20–25. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-1-20-25.
21. Zaromytidou M, Antoniadis AP, Siasos G et al. Heterogeneity of Coronary Plaque Morphology and Natural History: Current Understanding and Clinical Significance. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016;18(12):80. Doi: 10.1007/s11883-016-0626-x.
22. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N. Engl. J. Med.* 1987;28(316(22)):1371–1375. Doi: 10.1056/NEJM198705283162204.
23. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Shear stress and inflammation: are we getting closer to the prediction of vulnerable plaque?. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(10):1351–1353. Doi: 10.1586/erc.10.126.
24. Puri R, Leong DP, Nicholls SJ et al. Coronary artery wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodelling in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2015;10(12):1440–1448. Doi: 10.4244/EIJV10I12A249.
25. Katranas SA, Kelekis AL, Antoniadis AP et al. Association of remodeling with endothelial shear stress, plaque elasticity, and volume in coronary arteries: a pilot coronary computed tomography angiography study. *Angiology.* 2014;65(5):413–419. Doi: 10.1177/0003319713483543.
26. Antoniadis AP, Papafaklis MI, Takahashi S et al. Role of endothelial shear stress in the destabilization of coronary plaque: acute coronary syndromes and rapid plaque progression. In: Arampatzis C., McFadden E. P., Michalis L.K., Virmani R. & Serruys P.W., eds. *Coronary Atherosclerosis, Current Management and Treatment. Informa Healthcare.* 2012. P. 212–226.
27. Chatzizisis YS, Baker AB, Sukhova GK et al. Augmented expression and activity of extracellular matrix-degrading enzymes in regions of low endothelial shear stress colocalize with coronary atheromata with thin fibrous caps in pigs // *Circulation.* 2011;123(6):621–630. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970038.
28. Carallo C, Tripolino C, De Franceschi MS et al. Carotid endothelial shear stress reduction with aging is associated with plaque development in twelve years. *Atherosclerosis.* 2016;251:63–69. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.048.
29. Cho KI, Kim BH, Kim HS et al. Low Carotid Artery Wall Shear Stress is Associated with Significant Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain. *J. Atheroscler Thromb.* 2016;23(3):297–308. Doi: 10.5551/jat.31377.
30. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124:779–788. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021824.
31. Papafaklis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS et al. In vivo assessment of the natural history of coronary atherosclerosis: vascular remodeling and endothelial shear stress determine the complexity of atherosclerotic disease progression. *Curr. Opin. Cardiol.* 2010;25(6):627–638. Doi: 10.1097/HCO.0b013e32833f0236.

Информация об авторах

Генкель Вадим Викторович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: henkel-07@mail.ru.

Салашенко Алексей Олегович – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: salachenko@hotmail.com.

Кузнецова Алла Сергеевна – ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: kuzja321@mail.ru.

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: shaposhnik@ya.ru.

Author information

Genkel Vadim V. – assistant of the Department of Internal Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: henkel-07@mail.ru.

Salashenko Aleksey O. – PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: salachenko@hotmail.com.

Kuznetsova Alla S. – Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: kuzja321@mail.ru

Shaposhnik Igor I. – MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, e-mail: shaposhnik@ya.ru

УДК 616.13-092-07:611.97-073.65

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-46-50

Г. В. ЯРОВЕНКО¹, А. В. НОВОЖИЛОВ²

Термографическое обследование пациентов с патологией артерий верхних конечностей

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия 443079, Россия, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова», г. Самара, Россия 443096, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80
e-mail: yarovenko_galina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.11.1818; принята к печати 28.12.1818

Резюме

Методом термографии нами изучено состояние верхних конечностей 43 пациентов с болезнью Рейно, 37 из которых оперированы в результате динамического термографического наблюдения в процессе консервативного лечения. Выявлена прямо пропорциональная взаимосвязь тепловизионной картины и способа коррекции микроциркуляции дистальных отделов верхних конечностей. Установлено, что при визуализации контура пальцев на уровне дистальных фаланг возможно как консервативное, так и оперативное лечение – верхняя грудная симпатэктомия или дистальная периапериартериальная и грудная симпатэктомия в сочетании с ампутацией пальцев. С учетом полученных данных нами подтверждено, что использование термографического исследования с компьютерной обработкой данных в диагностике патологического процесса верхних конечностей является методикой выбора принципа лечения (консервативного или оперативного).

Ключевые слова: болезнь Рейно, диагностика, термографическое исследование

Для цитирования: Яровенко Г. В., Новожилов А. В. Термографическое обследование пациентов с патологией артерий верхних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):46–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-46-50

UDC 616.13-092-07:611.97-073.65

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-46-50

G. V. YAROVENKO, A. V. NOVOZHILOV

Thermographic examination of patients with pathology of upper limb arteries

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russia 443079, Russia, Samara, Karla Marksa street, 165B

² State budgetary institution of health care of the Samara region «Pirogov Samara City Clinical Hospital № 1», Samara, Russia 443096, Russia, Samara, Polevaya street, 80
e-mail: yarovenko_galina@mail.ru

Received 28.11.18; accepted 28.12.18

Summary

Using the thermography method, we studied the state of the upper limbs of 43 patients with Raynaud's disease, 37 of which were operated as a result of dynamic observation in the process of conservative treatment. A directly proportional relationship between the thermal imaging pattern and the treatment method of microcirculatory disorder in the distal sections of the upper limbs has been revealed. It is established that visualization of the contour of fingers at the level of distal phalanges may result in both conservative and surgical treatment – upper thoracic sympathectomy or distal periarterial and thoracic sympathectomy in combination with finger amputation. Taking into account the received data, we confirmed that the use of a thermographic study with computer data processing in the diagnosis of the pathological process of the upper limbs is a method of selecting the principle of treatment (conservative or surgical).

Keywords: Raynaud's disease, diagnosis, thermographic study

For citation: Yarovenko G. V., Novozhilov A. V. Thermographic examination of patients with pathology of upper limb arteries. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):46–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-46-50

Введение

С помощью *термографии* изучают кожную температуру любого теплокровного организма. Получаемые при этом изображения теплового рисунка полей кожи одновременно над различными органами и системами дают четкое представление об интенсивности протекающих в них обменных процессов. Особенно ценную информацию можно получить при сравнительной оценке уровня температуры над парными органами и на конечностях. Любое изменение обмена веществ или кровообращения ведет к возникновению перепада температур кожного покрова, получающего четкое отражение на термограмме с возможным количественным и качественным анализом [1, 2].

Качественный и количественный анализы термограмм здорового человека основаны на неравномерности инфракрасного излучения поверхностью тела, поэтому термограммы здорового человека имеют довольно пеструю картину и зависят от пола, возраста, состояния окружающей среды, времени суток.

Температура кожи обнаженного человека зависит как от внутренних факторов (состояния тонуса сосудов кожи, степени кровоснабжения, обменных процессов), так и от комплекса метеорологических факторов (температуры окружающей среды, влажности, атмосферного давления, наличия воздушных конвекционных потоков). Эти факторы составляют сложный комплекс раздражителей, которые обуславливают определенное физиологическое состояние организма [3, 4].

У пациентов с патологией сосудов отмечаются резкие нарушения адаптационных процессов. Температурные ощущения регулируют и сосудистую систему. Импульсы этого раздражения достигают коры головного мозга, которая, в свою очередь, посылает сигналы на периферию, вызывая изменение состояния сосудистой системы [5]. Таким образом, кора головного мозга не только воспринимает температурные ощущения, но и регулирует температуру кожи.

Термограммы верхних конечностей характеризуются симметричностью рисунка. Усиление тепловизионного рисунка отмечается на медиальной поверхности в верхней трети плеча, внутренней поверхности локтевого сустава, кисти. Для наружной поверхности плеча, предплечья и II пальца тепловизионная картина соответствует высокому уровню инфракрасного излучения и определяется в пределах 38,03–38,87 °C [6].

Цель – изучить динамику консервативного и возможности оперативного лечения пациентов с патологией артерий верхних конечностей при помощи термографии.

Материал и методы исследования

Неинвазивным и достоверным методом оценки возможностей периферического кровообращения служит термография с компьютерной обработкой полученных данных. Критерием планируемого лечения пациента после поступления в стационар явились, наряду с объективными, и тепловизионные данные [7].

Тепловизионное исследование выполнялось в утренние часы при температуре воздуха в помещении, не превышающей (23,0±1,0) °C, скорости движения воздуха не более 0,25 м/с и относительной влажности 50–75 %. Более низкая температура воздуха, наличие воздушных потоков способствуют рефлекторному спазму периферических сосудов, изменению инфракрасного излучения кожного покрова конечностей и, как следствие этого, ошибочным термографическим заключениям.

Перед тепловизионным исследованием исключали прием фармакологических средств, проведение физических и физиотерапевтических процедур, способных повлиять на состояние периферического кровотока, а также физические нагрузки и курение. Накануне рекомендуется гигиеническая ванна для снятия жирового покрова и отслоившегося эпидермиса. Обследование проводили в положении больного сидя или стоя, с расстоянием до него в пределах от 1,5 до 2,0 м в зависимости от области исследования (кисть или вся верхняя конечность).

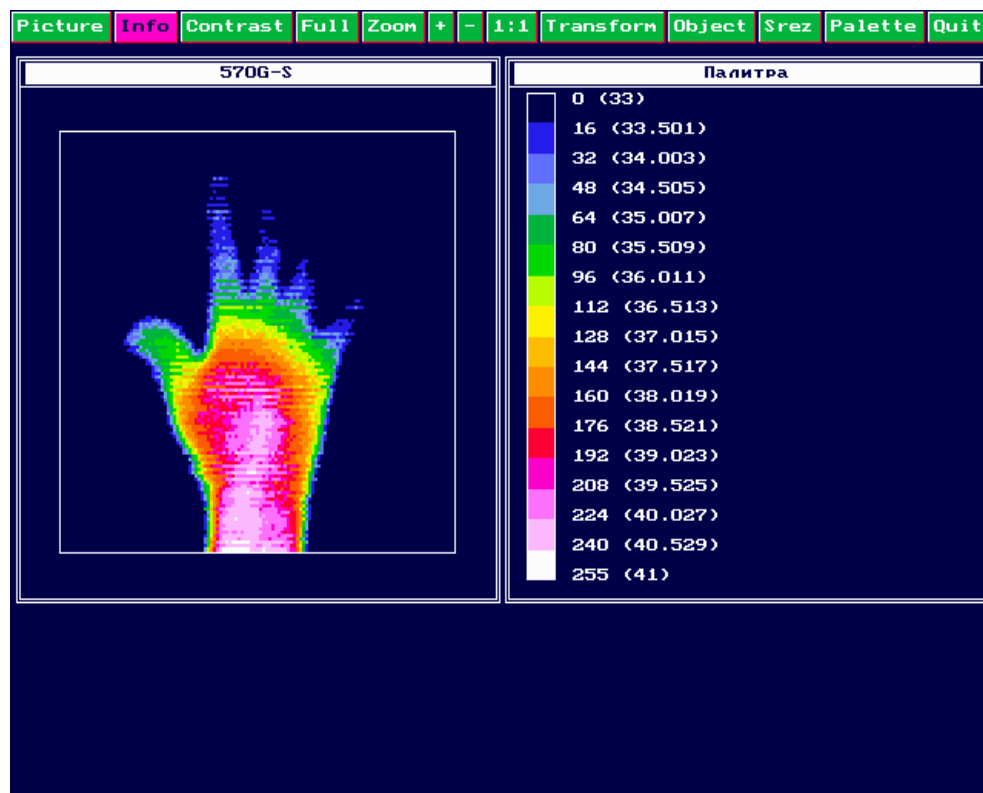
Нами обследованы 43 пациента с болезнью Рейно, возраст варьировал от 38 до 52 лет, женщин – 8, мужчин – 35. Все пациенты были включены в группу с динамическим тепловизионным обследованием методом случайной выборки. Тридцать семь пациентов, вошедших в исследование, были оперированы. Показанием к операции послужило наличие хронической критической ишемии верхних конечностей (более в покое и некрозов на пальцах кисти).

Результаты исследования и их обсуждение

В инструментальной диагностике хронической ишемии верхних конечностей достаточно широко применяются чрескожное измерение напряжения кислорода, лазерная доплеровская флоуметрия [8], реовазография на пальцах и кисти, ультразвуковая доплерография с определением скорости кровотока в поверхностной ладонной артериальной дуге и пальцевых артериях. Дуплексное сканирование позволяет определить и такие характеристики, как диаметр артерии, направление и скорость кровотока в них. Однако это возможно лишь до уровня пальцевых артерий основных фаланг [9].

В решении задачи уточнения топике поражения артериального русла и верификации патологических изменений в магистральных сосудах возможно применение таких методов исследования, как термография и цветное дуплексное сканирование артерий верхних конечностей с последующей ангиографией. Следует отметить, что окклюзию лучевой и даже локтевой артерий возможно установить и клинически, посредством обычных физикальных методов. С помощью инструментальных методов исследования диагностируются поражения мелких сосудов кисти. Различия показателей температуры и кровотока на пальцах одной кисти являются косвенным свидетельством таких поражений [10].

При оценке результатов холодной пробы, которая проводилась всем пациентам с болезнью Рейно, установлено, что данная проба во всех случаях была положительна ($S_e = 100\%$, $S_p = 87\%$). Если ставить

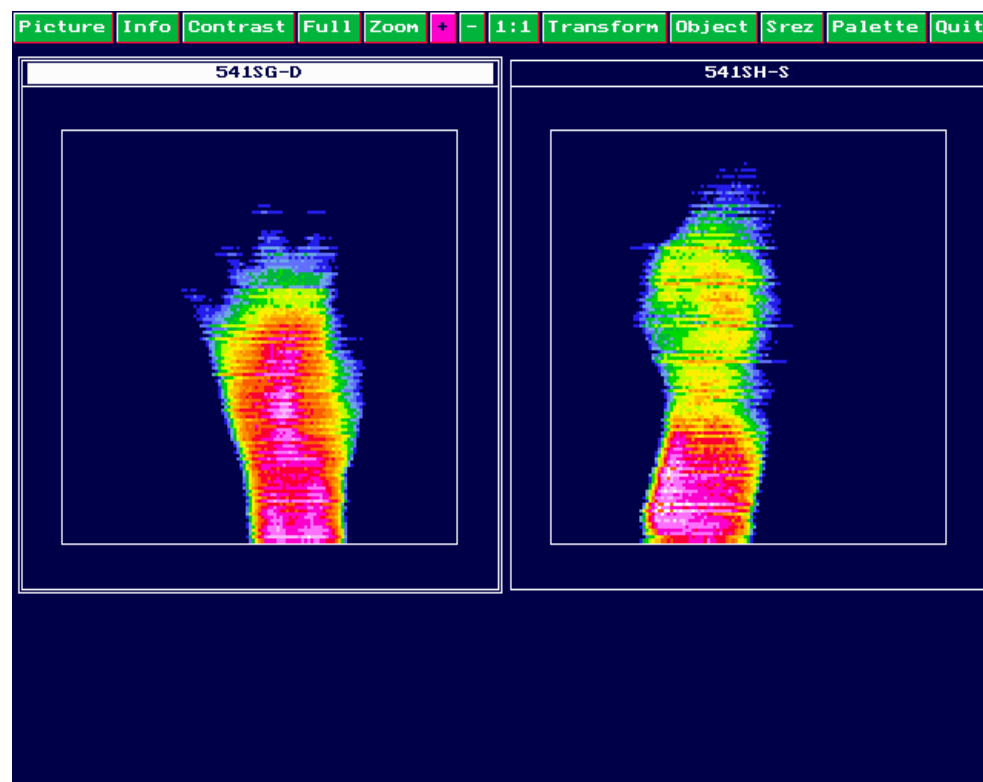


a

б

Рис. 1. Термограмма левой кисти пациента Г. до проведения курса лечения:
a – не визуализируются дистальные фаланги только IV пальца (возможно консервативное лечение);
б – температурная шкала

Fig. 1. Thermogram of the left hand of patient G. before the course of treatment:
a – the distal phalanges of the fourth finger are not visualized (conservative treatment is possible);
б – temperature scale



a

б

Рис. 2. Термограмма кистей больного Ш.:
a – контур всех пальцев отсутствует; *б* – «изъеденность» контура кисти

Fig. 2. Thermogram of brushes of the patient Sh.:
a – contour of all fingers are missing; *б* – uneven of the hand contour

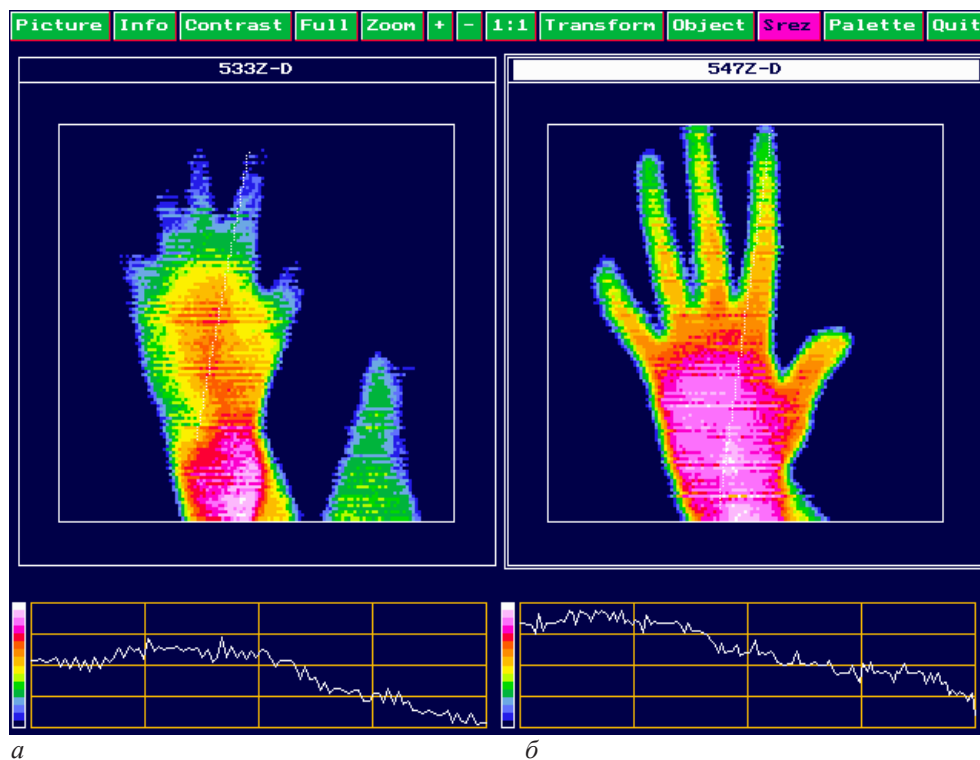


Рис. 3. Термограмма кисти больного З. в динамике лечения:

a – до оперативного лечения, термоампутация I, IV–V пальцев, гипотермия II–III пальцев, снижение термопрофиля ладонной поверхности кисти, вплоть до лучезяпстного сустава; *б* – контрольное исследование проведено на 10-е сутки после операции – артериализации венозного кровотока. Контур пальцев полностью восстановлен, уровень инфракрасного излучения ладонной поверхности, областей тенара, гипотенара, пальцев – в пределах физиологической нормы

Fig. 3. Thermogram of the patient’s hand Z. in the dynamics of treatment:

a – prior to surgical treatment, thermo-amputation of I, IV–V fingers, hypothermia of II–III fingers, reduction of the thermal profile of the palmar surface of the hand, up to the wrist joint; *b* – control study was performed on the 10th day after the operation – arterialization of the venous blood flow. The contour of the fingers is fully restored, the level of infrared radiation of the palmar surface, areas of tenar, hypotenar, fingers within the physiological norm

диагноз болезни Рейно только на основании положительного результата данной пробы, то не менее чем у 13 % пациентов нозология заболевания может быть установлена неправильно, и, следовательно, эта часть больных не получит необходимого дифференцированного консервативного лечения.

Мы провели тепловизионные исследования в динамике как консервативного, так и оперативного лечения (рис. 1; 2). Была выявлена прямо пропорциональная взаимосвязь тепловизионной картины и способа коррекции микроциркуляции дистальных отделов верхней конечности. При визуализации кон-

тура пальцев на уровне дистальных фаланг возможно консервативное или оперативное лечение (грудная симпатэктомия или дистальная периаартериальная и грудная симпатэктомия в сочетании с ампутацией пальцев). Основным техническим элементом для верхнегрудной симпатэктомии служит резекция участка грудного симпатического нервного ствола на уровне звездчатого и 2–4-го грудных ганглиев. В результате ее проведения устраняется спазм сосудов верхней конечности, улучшается трофика тканей дистальных отделов и коллатеральный кровоток. В случае более выраженных патологических изме-

Средняя температура, площадь теплового рисунка кистей до и после лечения

The average temperature, the area of thermal pattern of brushes before and after treatment

Палец	Средние показатели температуры, °C		
	до лечения	после лечения	норма
I	24,130±3,81*	33,603±3,08	35,670±0,15
II	26,113±4,31*	35,711±2,17	36,780±0,12
III	25,220±3,93*	34,754±2,27	36,094±0,17
IV	24,913±4,18*	34,081±2,23	36,076±0,13
V	24,154±4,24*	33,129±2,29	35,633±0,14
Площадь теплового рисунка кистей (пиксел)	4940,8±552,55*	6024,2±815,17*	6573,9±204,56

Примечание: * – различия между показателями значимы по сравнению с нормой (при $p < 0,05$).

нений наилучшие результаты дает операция – артериализация венозного кровотока путем создания артериовенозной фистулы (рис. 3).

В обоих представленных случаях лечение должно быть только оперативным.

Данные тепловизионного обследования кистей пациентов с болезнью Рейно до и после оперативного лечения приведены в таблице.

В результате динамического обследования пациентов установлено, что максимальная результативность оперативного вмешательства при болезни Рейно вероятна после предоперационного проведения тепловизионного исследования с целью уточнения возможностей дистального микроциркуляторного русла (пальцев кистей) [6, 7].

Выводы

С учетом полученных данных можно сделать вывод, что использование тепловизионного исследования с компьютерной обработкой данных в диагностике патологического процесса верхних конечностей является методикой выбора принципа лечения (консервативного или оперативного). При проведенном оперативном лечении, взамен длительного и безуспешного консервативного, сокращается количество койко-дней, а следовательно, уменьшаются затраты на пациента, что экономически выгодно.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Вайнер Б. Г. Матричное тепловидение в физиологии: Исследование сосудистых реакций, перспирации и терморегуляции у человека. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2004. – 96 с. [Vayner BG. *Matrichnoye teplovideniye v fiziologii: Issledovaniye sosudistykh reaktsiy, perspiratsii i termoregulyatsii u cheloveka*. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN, 2004, 96 p. (In Russ.)].
2. Иваницкий Г. П., Хижняк Е. П., Деев А. А. Биофизические основы медицинского тепловидения // Биофизика. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 130–139. [Ivanitskiy GR, Khizhnyak YeP, Deyev AA. *Biofizicheskiye osnovy meditsinskogo teplovideniya*. Biofizika. 2012;57(1):130–139. (In Russ.)].
3. Ring EF. The historical development of thermometry and thermal imaging in medicine. *J. Med. Eng. Technol.* 2006;30(4):192–198. Available at: <https://doi.org/10.1080/03091900600711332>.
4. Vainer BG. *Applications of infrared thermography to medicine. Chapter 3 in: Infrared Thermography Recent Advances and Future Trends / Carosena Meola, Ed. Bentham Science*

Publishers Ltd. Bentham e-Books, 2012:61–84. Available at: https://doi.org/10.2174/978160805143411201010061

5. The application of infrared thermography in evaluation of patients at high risk for lower extremity peripheral arterial disease / CL Huang, YW Wu, CL Hwang, YS Jong, CL Chao, WJ Chen, YTWu, WS Yang. *J. Vasc. Surg.* 2011;54(4):1074–1080. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.03.287>.

6. Яровенко Г. В., Макаров А. В., Боклин А. А. Термография как метод оценки состояния сосудов шеи, верхних и нижних конечностей. – Самара: Типография ИП Никифоров, 2018. – 86 с. [Yarovenko GV, Makarov AV, Boklin AA. *Termografiya kak metod otsenki sostoyaniya sududov shei, verkhnikh i nizhnikh konechnostey*. Samara, Tipografiya IP Nikiforov, 2018:86. (In Russ.)].

7. Новожилов А. В., Яровенко Г. В. Хирургическое лечение дистальных ангиопатий верхних конечностей // Хирург. лечение и диагностика сосудистых заболеваний: Материалы симп. – М., 2001. – С. 105. [Novozhilov AV, Yarovenko GV. *Khirurgicheskoye lecheniye distal'nykh angiopatiy verkhnikh konechnostey*. Materialy simpoziuma «Khirurgicheskoye lecheniye i diagnostika sosudistykh zabolovaniy». Moscow, 2001:105. (In Russ.)].

8. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods / Dremine V, Kozlov I, Volkov M, Margaryants N, Potemkin A, Zherebtsov E, Dunaev A, Gurov I. *J Biophotonics*. 2019. Jan 12. Available at: <https://doi.org/10.1002/jbio.201800317>.

9. Evidence of macro- and micro-angiopathy in scleroderma: An integrated approach combining 22-MHz power Doppler ultrasonography and video-capillaroscopy / Schioppo T, Orenti A, Boracchi P, De Lucia O, Murgo A, Ingegnoli F. *Microvasc Res.* 2019;122:125–130. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2018.07.001>.

10. The role of capillaroscopy and thermography in the assessment and management of Raynaud's phenomenon / Herrick AL, Murray A. *Autoimmun Rev.* 2018;17(5):465–472. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.036>.

Сведения об авторах

Яровенко Галина Викторовна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского университета, e-mail: yarovenko_galina@mail.ru.

Новожилов Алексей Владиславович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург хирургического отделения 7 Самарской городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова», Самара

Author information

Yarovenko Galina V. – MD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Samara State Medical University, e-mail: yarovenko_galina@mail.ru.

Novozhilov Alexey V. – Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon, Department of Surgery 7, Pirogov Samara City Clinical Hospital № 1, Samara

УДК 612.15:[616.717.4:616.718.5/.6]-003.93

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56

В. А. ШУРОВ

Динамика скорости кровотока по артериям костного регенерата конечностей и мозгового кровотока при выполнении функциональных проб и изменении режима лечения

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия 640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6.
e-mail: shchurovland@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.12.18; принята к печати 28.12.18

Резюме

Проанализированы результаты сравнительного исследования линейной скорости кровотока в артериях костного регенерата у пациентов с переломами костей голени и плеча и в процессе лечения по методу Илизарова. Исследования проводили в покое и при выполнении ряда функциональных проб (ортостатической, мышечной и с дозированной осевой нагрузкой на конечность). Оценивали влияние нагрузок на состояние регионарного и церебрального кровотока в условиях стационарного лечения и после перевода пациентов на амбулаторный режим лечения.

Материал и методы. Обследованы 41 взрослый пациент с закрытым диафизарным переломом плечевой кости и 57 пациентов с переломом костей голени. Кровоток в регенерате и по средним мозговым артериям определяли методом ультразвуковой доплерографии.

Результаты. При увеличении функциональной нагрузки на конечность у пациентов с переломами плечевой и большеберцовой костей соответственно до 10 и 30 кгс наблюдалось временное увеличение скорости кровотока в артериях костного регенерата. Большие значения нагрузки на голень, сопровождающейся ускорением кровотока, свидетельствуют о лучшей защищенности сосудистого русла регенерата большеберцовой кости. Величина снижения скорости кровотока в регенерате голени, возникающего при поведении ортостатической пробы, в процессе лечения больных увеличивалась от 21 до 37 % и свидетельствовала о повышении реактивности сосудистого русла. У больных с травмой плеча и голени перевод на амбулаторный режим лечения сопровождался статистически значимым ($p \leq 0,001$) увеличением длительности периода фиксации соответственно до 82 ± 3 и до 94 ± 7 дней, снижением возросшей скорости кровотока по средней мозговой артерии на контрлатеральной стороне на 43 и 57 % и повышением магнитуды изменений показателя скорости мозгового кровотока при функциональной мышечной пробе на 50 и 67 %.

Ключевые слова: переломы костей, чрескостный остеосинтез, кровоснабжение регенерата, скорость мозгового кровотока, амбулаторный режим лечения

Для цитирования: Шуров В. А. Динамика скорости кровотока по артериям костного регенерата конечностей и мозгового кровотока при выполнении функциональных проб и изменении режима лечения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):51–56. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56

UDC 612.15:[616.717.4:616.718.5/.6]-003.93

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56

V. A. SCHUROV

Dynamics of the speed of blood flow in the arteries of the bone regenerate of the limbs and in the brain arteries during functional tests and changes in the treatment mode

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Scientific Center» Restorative Traumatology and Orthopaedics» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kurgan, Russia 640014, Russia, Kurgan, M. Ulyanova street, 6
e-mail: rjik532007@rambler.ru

Received 11.12.18; accepted 28.12.18

Summary

The results of a comparative study of the linear velocity of blood flow in the arteries of the bone regenerate in patients with fractures of the leg and shoulder bones and in the process of Ilizarov treatment are analyzed. Studies were conducted at rest and when performing a number of functional tests (orthostatic, muscular and with a dosed axial load on the limb). The effect of stress on the state of regional and cerebral blood flow in the conditions of inpatient treatment and after the transfer of patients to the outpatient treatment regimen was assessed.

Material and methods. 41 adult patients with a closed diaphyseal fracture of the humerus and 57 patients with a fracture of the tibia bones during Ilizarov treatment were examined. The blood flow in the regenerate and along the middle cerebral arteries was determined by the method of ultrasonic doppler sonography.

Results. With an increase in the functional load on the limb in patients with fractures of the humerus and tibial bones, respectively, up to 10 and 30 kgf, a temporary increase in the blood flow velocity in the arteries of the bone regenerate was observed. Large values of the load on the lower leg, accompanied by the acceleration of blood flow, indicate a better protection of the vascular bed of the tibial regenerate. The magnitude of the decrease in blood flow velocity in the regeneration of the lower leg arising from the behavior of an orthostatic test in the course of treating patients increased from 21 to 37 %, and indicated an increase in the reactivity of the vascular bed. In patients with injuries of the shoulder and lower leg, the transfer to the outpatient treatment regimen was accompanied by a statistically significant ($p \leq 0.001$) increase in the duration of the fixation period, respectively, to 82 ± 3 and 94 ± 7 days, a decrease in the increased blood flow velocity in the middle cerebral artery on the contralateral side by 43 % and 57 % and an increase in the magnitude of changes in cerebral blood flow rate during functional muscle test by 50 and 67 %.

Keywords: bone fractures, transosseous osteosynthesis, regenerate blood supply, cerebral blood flow rate, outpatient treatment regimen

For citation: Schurov V. A. Dynamics of the speed of blood flow in the arteries of the bone regenerate of the limbs and in the brain arteries during functional tests and changes in the treatment mode. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(4):51–56. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56

Введение

Согласно убеждению Г. А. Илизарова, одним из условий успешной регенерации тканей при лечении заболеваний и травм конечностей является адекватность их кровоснабжения [1–3]. Адекватное кровоснабжение тканей не только обеспечивает развитие органов опорно-двигательной системы у детей в процессе их естественного роста, но и способно активно влиять на их репаративную регенерацию после повреждения [4–6], а также способствовать изменению скорости продольного роста конечностей [7, 8]. По мере увеличения возраста у детей замедляется скорость продольного роста и уменьшается интенсивность кровоснабжения конечностей [8], а у взрослых людей уменьшается интенсивность кровоснабжения центров головного мозга и масса тканей конечностей [9–12]. У пожилых людей скорость кровотока (СК) в артериях конечностей снижается в среднем на 30 % [13]. С возрастным снижением регионарной СК замедляется регенерация тканей [14], увеличивается длительность заживления переломов костей [15, 16].

Практическое использование показателей СК для анализа функционального состояния тканей конечностей затруднено, поскольку в состоянии физического покоя эти показатели малоинформативны. Параметры кровотока при этом соответствуют метаболическим потребностям тканей. Чтобы выявить нарушения в системе циркуляции, применяются различные функциональные нагрузочные пробы [8]. Особенно актуально исследование кровоснабжения костного регенерата, находящегося между отломками костей и подвергающегося нагрузкам при движениях конечностей, поскольку нарушение его трофики может приводить к задержке заживления перелома [2, 14]. Защита сосудистого русла конечностей определяется прохождением их в костных и межкостных каналах, среди межмышечных перегородок, а также демпфированием прилагаемых внешних нагрузок в мягких тканях [17]. Кроме того, состояние избирательного перераспределения скорости кровотока в тканях зависит от адекватности реакций соответствующих центров головного мозга, о состоянии которых можно судить по интенсивности их кровоснабжения [12].

Целью работы был сравнительный анализ кровоснабжения регенерата костей плеча и голени для оценки формирования региональных и системных механизмов защиты сосудистого русла у больных с диафизарными переломами костей конечностей при лечении больных по методу Илизарова.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены у 2 групп больных. Первую составили пациенты с закрытыми диафизарными переломами плечевой кости (41 человек). Возраст больных – от 24 до 66 лет (43 ± 3), срок фиксации кости в момент обследования – от 3 до 94 дней (22 ± 6). Во вторую группу вошли 57 больных (возраст – от 21 до 64, в среднем 43 ± 4 года) с закрытыми диафизарными переломами берцовых костей. Срок фиксации – от 3 до 110 дней. Все больные начинали лечение по методу Илизарову в стационарных условиях, а в дальнейшем (с 15-го дня) переводились на амбулаторный режим лечения.

Линейная скорость кровотока регистрировалась после индикации сигнала в зоне костной регенерации по передне-внутренней поверхности большеберцовой кости или по наружной поверхности плечевой кости с помощью датчика с несущей частотой 8 МГц диагностической установки «Ангиодин-2КМ» (производственное объединение «БИОСС», Россия) [18]. Запись производилась в покое, в первой группе в положении «сидя», во второй – «лежа». Регистрация повторялась при ступенчато возрастающем аксиально направленном функциональном нагружении сегмента конечности на весы (расположенные на столе при обследовании больных 1-й группы или на полу – у больных 2-й группы) в положении «стоя» [19, 20]. Влияние кровотока в микрососудах мягких тканях над костью исключалось, поскольку сигнал от них был подпороговым и отсутствовал при рабочем давлении датчиком на ткани.

Кроме того, с помощью датчика на 2 МГц через транстемпоральное акустическое окно оценивалась скорость кровотока по средним мозговым артериям (СМА) в положении «лежа» в покое, а также при субмаксимальном по силе сжатии с помощью мышц

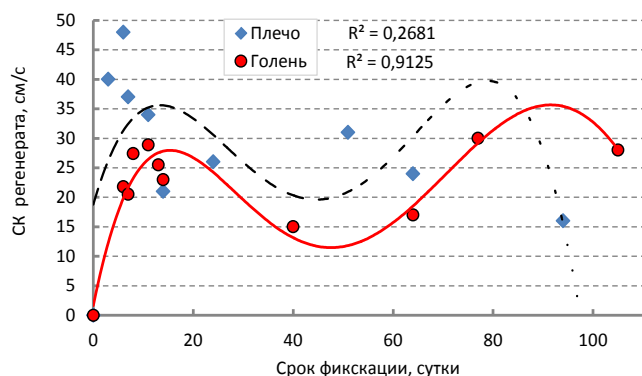


Рис. 1. Динамика скорости кровотока в костном регенерате плеча и голени

Fig. 1. Dynamics of blood flow velocity in the bone regenerate of the shoulder and lower leg

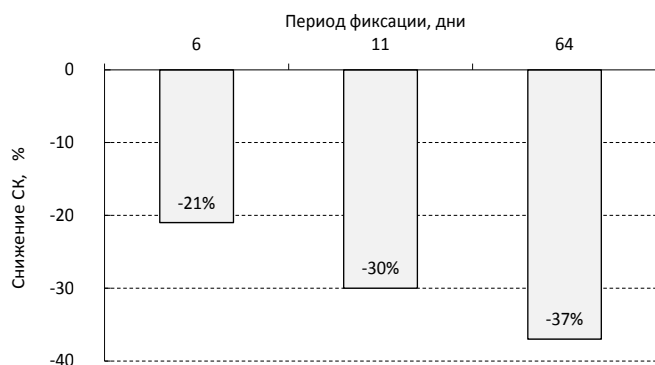


Рис. 3. Снижение скорости кровотока по артериям регенерата голени при ортостатической пробе

Fig. 3. Reduction of blood flow velocity in the arteries of the regenerate tibia during an orthostatic test

кистевого схвата эластического эспандера последовательно правой и левой конечности. При этом оценивался максимальный размах (магнитуда) изменений скорости кровотока по артериям мозга [12].

Для оценки реактивности сосудистого русла регенерата костей голени определялась его реакция при ортостатической пробе, когда внутрисосудистое давление на голени возрастало в среднем на 70 мм рт. ст. [21]. У больных с травмой плеча изменение положения тела не влияло на уровень давления в артериях плеча относительно уровня давления в дуге аорты.

Кроме того, для сравнительного анализа формирования системы защиты сосудистого русла костного регенерата плеча и голени проводилась функциональная проба с приложением к верхним и нижним конечностям дозированной с шагом по 5 кгс аксиально направленной нагрузки. Исследования состояния регионарного и мозгового кровотока выполнялись у больных обеих групп при лечении в условиях стационара, где локомоторная активность не превышала 2 км в сутки [22], и после перевода пациентов на амбулаторный режим лечения с более высоким двигательным режимом.

Выполнение данного исследования на пациентах было одобрено комитетом по этике ФГБУ «РНИЦ "ВТО" им. акад. Г. А. Илизарова» Минздрава России. Оно осуществлялось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской

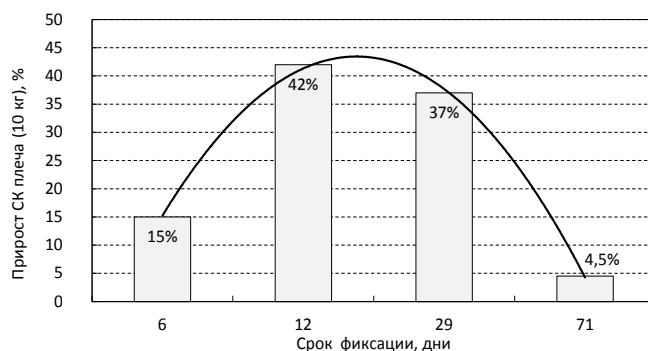


Рис. 2. Прирост СК по артериям регенерата плеча при увеличении нагрузки от 5 до 10 кгс в период лечения больных

Fig. 2. Increase of the intensity of the arteries of the shoulder regenerate with increasing load from 5 to 10 kgf during the treatment of patients

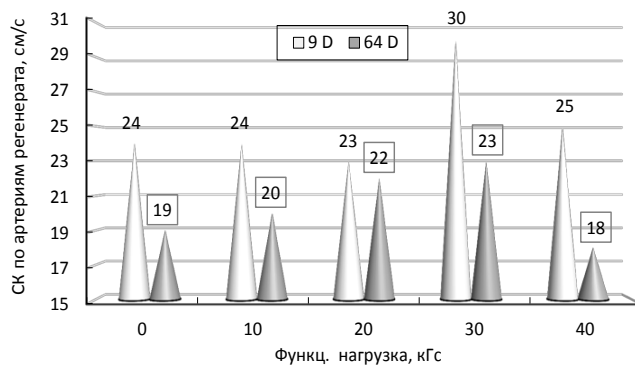


Рис. 4. Скорость кровотока по артериям регенерата голени при увеличении нагрузки на конечность в первые и последние недели лечения

Fig. 4. Blood flow velocity in the arteries of the regenerate tibia with an increase in the load on the limb in the first and last weeks of treatment

декларации 1964 г. и ее последующих поправок. Пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение диагностических исследований и публикацию данных без идентификации личности.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью стандартного пакета анализа данных «Microsoft EXCEL-2010». Нормальность распределения эмпирических выборок подтверждена с помощью модифицированного критерия Колмогорова. Для оценки статистической значимости различий результатов в случае анализа двух выборок использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. На графиках при анализе динамики изменения показателей применяли аппроксимацию усредненных данных с помощью методов корреляционного и линейного регрессионного анализов с определением индекса детерминации R^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Линейная скорость кровотока в артериях регенерата плеча в состоянии физического покоя на 7-й, 14-й и 60-й дни после операции составила соответственно 36 ± 4 , 29 ± 3 и 28 ± 5 см/с, в регенерате голени в положении больных «лежа» – соответственно 32 ± 3 , 35 ± 3 и 30 ± 2 см/с. Скорость кровотока в процессе лечения была повышенной в первые 2 недели лечения, в течение месяца фиксации показатели снижались, но

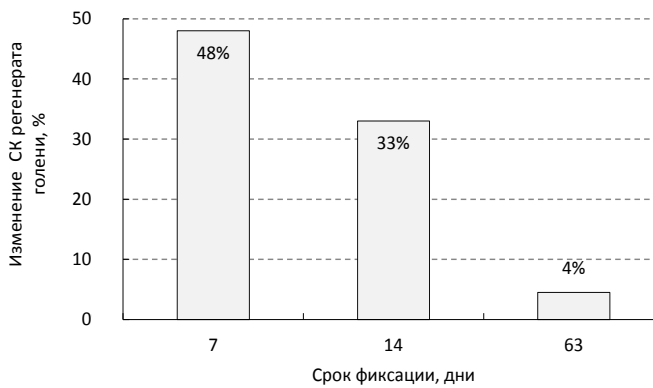


Рис. 5. Прирост скорости кровотока в сосудах регенерата голени в период фиксации

Fig. 5. The increase in blood flow velocity in the vessels of the regenerate tibia during the period of fixation

затем вновь возрастали, что связано с увеличением нагрузки на конечности после перевода пациентов на амбулаторный режим лечения (рис. 1).

На плече проведение функциональной пробы с увеличением осевой нагрузки до 10 кгс приводило к увеличению линейной скорости кровотока вследствие повышения внешнего давления на стенки артерий, снижения в этой связи интрамурального давления и, в соответствии с законом Остроумова – Бейлиса, увеличением просвета сосудов. Эта реакция, наиболее выраженная на 2–4-й неделях периода

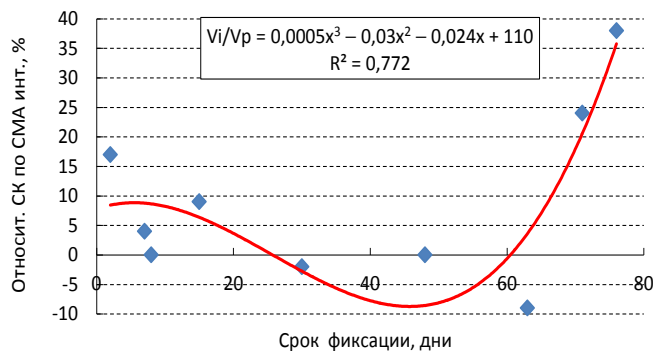


Рис. 6. Прирост (снижение) СК по СМА контрлатеральной стороны мозга по сравнению с инсиплатеральной у больных с травмами плеча

Fig. 6. The dynamics of the IC on the MCA of the contralateral side of the brain compared to the ipsilateral in patients with shoulder injuries

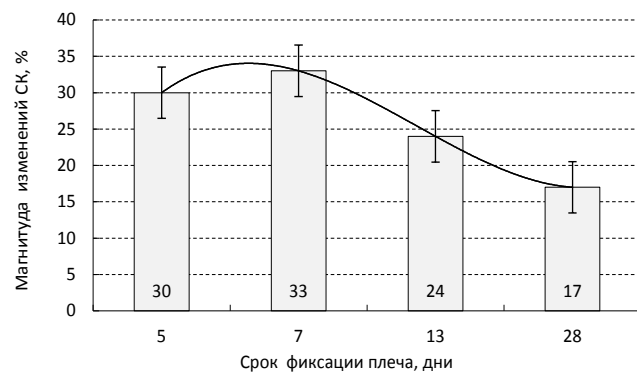


Рис. 8. Магнитуа изменений СК по СМА при функциональной мышечной пробе у больных с травмой плеча

Fig. 8. Magnitude of BFW changes in MCA in functional muscle test in patients with shoulder injury

фиксации костных отломков, практически отсутствовала в конце периода лечения (рис. 2), что связано с компактизацией костного регенерата и повышением защиты сосудистого русла при воздействии внешних механических факторов.

На голени скорость кровотока по артериям регенерата существенно снижалась при переходе пациентов из положения «лежа» в позу «стоя» (рис. 3). Чем больше срок фиксации, тем более выражено снижение скорости кровотока. Такое снижение связано с реакцией стенок артерий и прекапилляров на повышение внутрисосудистого давления, предупреждающего трансмиссию повышающегося давления крови в микроциркуляторное русло.

Скорость кровотока на голени при функциональной нагрузке 30 кгс достигала максимума (рис. 4). Этот прирост скорости кровотока в первые недели периода фиксации составлял 30 %, а в конце периода снижался до 4 %.

Следовательно, чем больше был срок фиксации, тем менее выраженным был эффект влияния внешней функциональной нагрузки на скорость кровотока в артериях регенерата (рис. 5), поскольку у пациентов постепенно формировалась система защиты циркуляторного русла костного регенерата.

Обнаружена тесная функциональная взаимосвязь скорости кровотока поврежденной конечности и центров контрлатеральной стороны головного мозга,

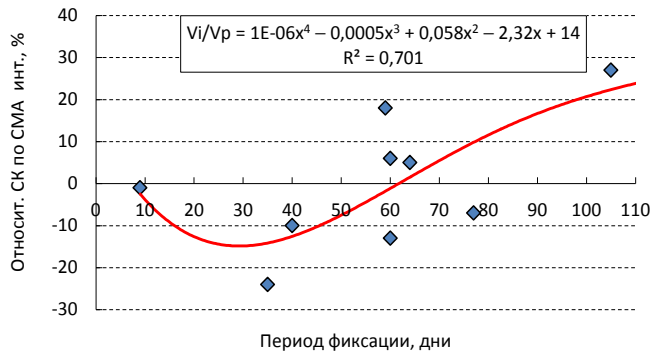


Рис. 7. Прирост (снижение) СК по СМА контрлатеральной стороны мозга по сравнению с инсиплатеральной у больных с травмами голени

Fig. 7. The increase (decrease) of the IC on the MCA of the contralateral side of the brain compared with ipsilateral in patients with lower leg injuries

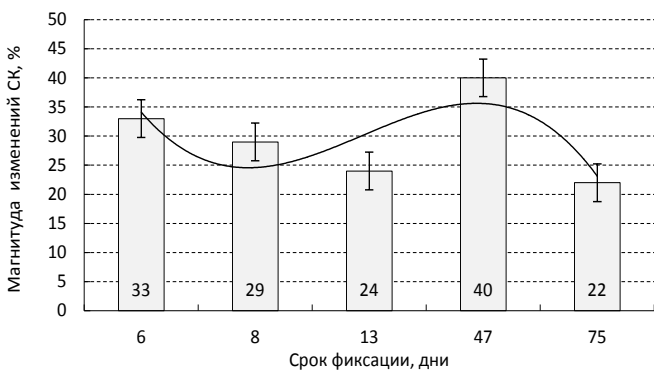


Рис. 9. Магнитуа изменений СК по СМА при функциональной мышечной пробе у больных с травмой голени

Fig. 9. Magnitude of BFW changes along MCA in functional muscle test in patients with lower leg injury

входящих в бассейн средней мозговой артерии. При этом по мере заживления перелома становилась относительно выше скорость кровотока по СМА контрлатеральной стороны тела [12]. Эта скорость кровотока увеличивалась у больных обеих групп после временного периода снижения, связанного с переводом больных на амбулаторный режим лечения (рис. 6; 7).

Важнейшим показателем состояния ауторегуляции мозгового кровотока является магнитуа изменений скорости мозгового кровотока при работе мышц кистевого схвата каждой из конечностей. У здоровых людей даже в старческом возрасте, в условиях существенного снижения абсолютных величин СК, эта магнитуа сохраняется на уровне 20–25 % [12]. У больных с переломами плечевой кости магнитуа повышена в первые дни после травмы и наложения чрескостного аппарата (рис. 8).

У больных с переломами костей голени магнитуа также повышена в первые дни после травмы. Последующий период повышения показателя наблюдался после перевода пациентов на амбулаторный режим лечения. Величина магнитуды нормализовалась лишь в последние недели периода фиксации (рис. 9).

При лечении по методу Илизарова у больных с переломами плечевой кости прирост скорости кровотока в артериях регенерата наблюдался при меньших величинах функциональной нагрузки на конечность, чем при переломах костей голени (соответственно 10–15 и 30–40 гГс). Это различие отражает относительно большие функциональные возможности костного регенерата нижних конечностей, возрастающие в процессе лечения. В процессе лечения выраженность реакции прироста скорости кровотока при нагрузке снижалась до минимальных значений, что свидетельствует о повышении степени защищенности сосудистого русла костного регенерата. В свою очередь, артерии костного регенерата голени становились более чувствительными к ортостатическому увеличению внутрисосудистого давления крови при проведении ортостатической пробы.

Перевод больных на амбулаторный режим лечения позволил существенно повысить показатель «оборота койки», тем самым увеличив оперативную активность врачей, оказывающих большему числу пациентов высококвалифицированную травматологическую помощь. Пациенты же получили, в свою очередь, возможность в период лечения находиться в кругу семьи. Однако неизбежное увеличение двигательной активности и возросшая нагрузка на конечности приводили к повышению микроподвижности костных отломков [18, 20]. Длительность периода фиксации у больных обследуемых групп возросла с 54 ± 2 и 59 ± 2 соответственно до 82 ± 3 ($p \leq 0,001$) и 94 ± 7 суток ($p \leq 0,001$).

К благоприятным последствиям изменения режима лечения можно отнести также то, что у больных включались собственные механизмы не только защиты циркуляторного русла, но улучшения фиксации отломков за счет образования периостальной костной мозоли [23]. В результате этого после окончания лечения у больных существенно сократился период

функциональной реабилитации. Определение скорости церебрального кровотока позволило оценивать его перераспределение между центрами головного мозга на контрлатеральной и ипсилатеральной сторонах и выявить причину формирования системы избирательного ускорения кровоснабжения костного регенерата поврежденной конечности.

Благодарность / Acknowledgements

Автор приносит искреннюю благодарность коллективу сотрудников ортопедо-травматологического отделения № 1 РНЦ «ВТО», возглавляемому канд. мед. наук Сергеем Петровичем Бойчуком, проводившем лечение больных с травмой плеча и голени по методу Илизарова, которые приняли участие в физиологическом обследовании. / The author brings sincere thanks to the staff of the staff of the Orthopedic and Traumatology Department No. 1 of the RNC «VTO», headed by Cand. honey. Sergey Petrovich Boichuk, who treated patients with shoulder and leg injuries according to the Ilizarov method, who took part in a physiological examination.

Работа выполнена без финансовой поддержки спонсоров. / The work was performed without financial support from sponsors.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

- Илизаров Г. А., Мархашов А. М. Кровоснабжение позвоночника и влияние на его форму изменений трофики и нагрузки. – Челябинск: Ю-Урал. кн. изд-во, 1981. – 223 с. [Ilizarov GA, Markhashov AM. Spinal blood supply and influence on its form of changes in trophism and load. Chelyabinsk, Yu-Ural book publishing house, 1981. 223 p. (In Russ.)].
- Ilizarov GA. Transosseous osteosynthesis. Theoretical and clinical aspects of the regeneration and growth of tissue. Heidelberg, Springer-Verlag, 1990:799.
- Щуров В. А. Принцип адекватности кровоснабжения тканей – один из постулатов учения Г. А. Илизарова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2018. – Т. 62, № 3. – С. 44–48. [Schurov VA. The principle of adequate blood supply to the tissues is one of the tenets of the teachings of G. A. Ilizarov. Patol. Physiology and experiment. therapy. 2018;62(3):44–48]. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.03.44-48>.
- Marenzana M, Arnett T. The key role of the blood supply to bone. Bone Res. 2013;3:203–215. Doi: 10.4248/BR201303001.
- Chim SM, Tickner J, Chow ST et al. Angiogenic factors in bone local environment. Cytokine Growth Factor Rev. 2013;24:297–310. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.008. Epub 2013 Apr 20.
- Свешников А. А. Минеральная плотность костей скелета, масса мышц и проблемы профилактики переломов. Гл. 16: Роль кровообращения в развитии остеопороза. – Академия Естественных наук, 2013. [Sveshnikov AA. Skeleton bones mineral density, muscle mass and fracture prevention problems. Chapter 16. The role of blood circulation in the development of osteoporosis. Publishing House of the Academy of Natural Sciences, 2013. (In Russ.)].
- Kelly PJ, Montgomery RJ, Bronk JT. Reaction of the circulatory system to injury and regeneration. Clin. Orthop. 1990;254:175–285.

8. Щуров В. А. Регионарная гемодинамика при лечении заболеваний и травм конечностей // *Lad Lambert Academic Publishing. Deutschland, Saarbrücken*, 2016. 195 p. [Schurov V. A. *Regionarnaya gemodinamika pri lechenii zabolevanij i travm konechnostej*. Lad Lambert Academic Publishing. Deutschland, Saarbrücken, 2016:195].
9. Ray RD, Kawabata M, Galante J. Experimental study of peripheral circulation and bone growth. An experimental method for the quantitative determination of bone blood flow. *Clin Orthop Relat Res*. 1967;54:175–185.
10. Enjolras O, Chapot R, Merland JJ. Vascular anomalies and the growth of limbs: a review. *J Pediatr. Orthop B*. 2004;13:349–357.
11. Kanczler JM., Oreffo ROC. Jsteogenesis and angiogenesis: The potential for Engineering. *European Cells and Materials*. 2008;15:100–114. Doi: 10.22203/eCM.v015a08.
12. Щуров В. А. Ауторегуляция церебральной гемодинамики в клинике травматологии и ортопедии. М.: Онто-Принт, 2017. – 114 с. [Schurov VA. *Cerebral hemodynamic autoregulation in the clinic of traumatology and orthopedics*. Moscow, Onto-Print, 2017. 114 p. (In Russ.)].
13. Bridgeman G, Brookes M. Blood supply to the human femoral diaphysis in youth and senescence. *J Anat*. 1996;188:611–621.
14. Trueta J. Blood supply and the rate of healing of tibial fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 1974:11–26.
15. Parfitt AM. The mechanism of coupling: a role for the vasculature. *Bone*. 2000;26:319–323.
16. Boerckel JD, Uhrig BA, Willett NJ et al. Mechanical regulation of vascular growth and tissue regeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:E674–E680. Doi: 10.1073/pnas.1107019108. Epub 2011 Aug 29.
17. Щуров В. А. Метод исследования биомеханических свойств мягких тканей опорной поверхности стопы // *Ортопед. травматол.* – 1986. – № 3. – С. 32–34. [Shchurov VA. *Metod issledovaniya biomekhanicheskikh svojstv myagkih tkanej opornoj poverhnosti stopy*. *Ortopediya i travmatologiya*. 1986;3:32–34. (In Russ.)].
18. Щуров В. А., Буторина Н. И., Щуров И. В. Высоко-частотная ультразвуковая доплерография костного регенерата // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. – 2007. – № 1. – С. 145–147. [Schurov VA, Butorina NI, Schurov IV. *High-frequency Doppler ultrasound of the bone regenerate. Regional blood circulation and microcirculation*. 2007;1:145–147. (In Russ.)].
19. Щуров В. А. Биомеханика и физиология костного регенерата. – М.: Онто-Принт, 2018. – 150 с. [Schurov VA. *Biomechanics and Physiology of Bone Regenerate*. Moscow, Onto-Print Publishing House, 2018. 150 p. (In Russ.)].
20. Schurov VA. Estimation of Micromobility at the end of Circuits in Treatment in Ilizarov of Diseases and Fracturing of the Tibia and Shoulder Bones. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2018;10, Is. 2. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.10.001911.
21. Folcow B, Neil E. *Circulation*. N.-Y., Oxford University Press, 1971. 463 p.
22. Шевцов В. И., Долганов Д. В., Щуров В. А. и др. Некоторые физиологические критерии перевода стационарных ортопедо-травматологических больных на амбулаторный режим лечения // *Актуал. пробл. чрескостного остеосинтеза: сб. науч. тр.* – Курган, 1987. – Вып. 12. – С. 92–98. [Shevtsov VI, Dolganov DV, Schurov VA, Shved SI, Shestakov VA, Lisina LA, Grebenyuk LA. *Some physiological criteria for the transfer of stationary orthopedic and trauma patients to an outpatient treatment mode* // In the book: *Actual problems of transosseous osteosynthesis. Sat scientific Trudov. Kurgan, 1987. Vol. 12:92–98. [In Russ.]*].
23. Schurov VA, Melnicova LV. Dependence of the Sizes of Periosteal Callus from Treatment Mode, Age of Patients and Axial Load Limit. *Journal of Trauma and Treatment*. 2018; 7(4). DOI:10.4172/2167-1222.1000435.

Информация об авторе

Щуров Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный Центр "Восстановительная травматология и ортопедия" имени академика Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: shchurovland@mail.ru.

Author information

Schurov Vladimir A. – of Neuroorthopedics Clinic Federal Budgetary State Institution Russian Ilizarov Scientific Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics», Kurgan, e-mail: shchurovland@mail.ru.

УДК 616-089 -06:616-005.1-084:615.849.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-57-61

Е. Е. КОЗЫРЕВА, М. А. РЯБОВА

Экспериментальное обоснование параметров превентивной лазерной (970 нм) коагуляции сосудов при интраоперационном кровотечении

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: posobilo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.10.18; принята к печати 21.12.18

Резюме

Интраоперационное кровотечение ухудшает визуализацию хирургического поля. Работа в практически сухом операционном поле уменьшает длительность хирургического вмешательства и количество использования коагулятора для коагуляции, что, в свою очередь, уменьшает болевой синдром в послеоперационном периоде и риск развития отсроченного кровотечения после тонзиллэктомии.

Цель – экспериментально подобрать параметры гемостатического воздействия полупроводниковым лазером с длиной волны 970 нм и разработать технику безопасной превентивной коагуляции сосудов в операционной ране при помощи полупроводникового лазера с длиной волны 970 нм для их бескровного пересечения.

Материал и методы. Для эксперимента было предоставлено 47 крыс Wistar весом 300–400 г, после подготовки операционного поля у каждой крысы производилось выделение трех групп сосудов. Сосудистое русло крысы являлось моделью сосудистого русла небной миндалины во время выполнения тонзиллэктомии. Все животные были разделены на группы, в зависимости от мощности лазера. Для эксперимента использовался полупроводниковый хирургический лазер с длиной волны 970 нм в постоянном режиме, диаметр волокна – 400 мкм. После коагуляции каждого сосуда производилась визуальная и микроскопическая оценка сосудов. Исследование возможности коагуляции сосудов на протяжении оценивалось после пересечения сосуда скальпелем.

Результаты. Повреждения стенок сосудов не наблюдалось на мощностях от 5,0 до 7,0 Вт. В то же время на мощности лазера от 5,0 до 6,0 Вт отсутствовал гемостаз после пересечения сосудов. На мощности 6,5 Вт адекватный гемостаз наблюдался только в 42 % случаев.

Выводы. Наиболее эффективный и безопасный для окружающих тканей коагуляционный режим полупроводникового лазера с длиной волны 970 нм наблюдается на мощности 7,0 Вт. Превышение показателей мощности работы полупроводникового лазера с длиной волны 970 нм приводит к образованию карбонизата окружающих тканей, к нарушению сосудистой стенки. С целью профилактики кровотечения артерии диаметром более 1,5 мм необходимо прошивать. Мелкие сосуды диаметром менее 0,4 мм не нуждаются в превентивной коагуляции и могут быть скоагулированы во время проведения разреза лазерным волокном.

Ключевые слова: сосудистое русло небной миндалины, кровообращение небной миндалины, коагуляция сосудов, полупроводниковый лазер, тонзиллэктомия, кровотечение

Для цитирования: Козырева Е. Е., Рябова М. А. Экспериментальное обоснование параметров превентивной лазерной (970 нм) коагуляции сосудов при интраоперационном кровотечении. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):57–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-57-61

UDC 616-089 -06:616-005.1-084:615.849.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-57-61

Е. Е. KOZYREVA, M. A. RYABOVA

Experimental justification of laser parameters for preventive laser (970 nm) vessel coagulation in intraoperative bleeding

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg
197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: posobilo@mail.ru

Received 08.10.18; accepted 21.12.18

Summary

Intraoperative bleeding impairs visualization of the surgical field. Working in a practically bloodless operating field reduces the duration of surgery and reduces the need for cautery use, which reduces pain in the postoperative period and the risk of delayed bleeding after tonsillectomy.

Objective – to select the parameters of a diode laser with a wavelength of 970 nm in order to get optimal hemostatic effect and to develop a technique for safe preventive coagulation of vessels in the surgical wound using diode laser with a wavelength of 970 nm for their bloodless section.

Materials and methods. 47 Wistar rats weighing 300–400 g were used in the experiment. After preparation of the surgical field, three groups of vessels were isolated from each rat. The rat vascular bed was used as a model of tonsillar vascular bed in the patients undergoing tonsillectomy. All animals were divided into groups, depending on the laser power. For the experiment we used a diode surgical laser with a wavelength of 970 nm in a constant mode, a fiber diameter of 400 microns. After coagulation of each vessel, a visual and microscopic assessment of the vessels was performed. The study of the possibility of vascular coagulation was evaluated after the vessel was cross-sectioned with a scalpel.

Results. Damage to the walls of blood vessels was not observed at powers from 5.0 W to 7.0 W. At the same time, at the laser power from 5.0 W to 6.0 W there was no hemostasis after crossing the vessels. At a power of 6.5 W, adequate hemostasis was observed only in 42 % of cases. The coagulation mode of a diode laser with a wavelength of 970 nm, which is the most effective and safe for surrounding tissues, was observed at a power of 7.0 W.

Conclusions. Exceeding the power levels of a diode laser with a wavelength of 970 nm leads to the formation of carbonization of the surrounding tissues, to a damage of the vascular wall. In order to prevent bleeding, arteries with a diameter of more than 1.5 mm must be stitched. Small vessels with a diameter of less than 0.4 mm do not require preventive coagulation and can be coagulated during the incision with a laser fiber.

Keywords: *blood flow of palatine tonsil, blood circulation of palatine tonsil, vessel coagulation, diode laser, tonsillectomy, bleeding*

For citation: *Kozyreva E. E., Ryabova M. A. Experimental justification of laser parameters for preventive laser (970 nm) vessel coagulation in intraoperative bleeding. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):57–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-57-61*

Введение

При выполнении тонзиллэктомии хирург всегда стремится к минимальной кровопотере, что помогает осуществить безопасное и атравматичное удаление небных миндалин и существенно снизить риск развития послеоперационных осложнений. Во время проведения тонзиллэктомии используются не только классический распатор, но и «горячие» инструменты (лазеры, коблатор, ультразвуковой скальпель, аргоноплазменный скальпель, электрохирургические ножницы и пр.) [1]. При этом использование лазера должно быть обеспечено безопасностью и прогнозируемостью результатов [2]. Во время выполнения лазерной тонзиллэктомии диссекция небной миндалины происходит практически в сухом операционном поле. В случае наличия в ране крупных сосудов, которые не коагулируются при пересечении лазером, создаются предпосылки для интраоперационного кровотечения, приходится дополнительно использовать электрокоагуляцию для гемостаза. Методика биполярной или монополярной электрокоагуляции приводит к глубокой коагуляции и карбонизации окружающих тканей, что усиливает послеоперационный болевой синдром и увеличивает риск развития вторичных послеоперационных кровотечений [3, 4]. Поэтому во время тонзиллэктомии необходимо стремиться к минимизации частоты использования каутера.

Цель исследования – экспериментально подобрать параметры гемостатического воздействия полупроводниковым лазером с длиной волны 970 нм и разработать технику безопасной превентивной коагуляции сосудов в операционной ране при помощи полупроводникового лазера с длиной волны 970 нм для их бескровного пересечения.

Материал и методы исследования

Данный эксперимент был рассмотрен и разрешен Этическим комитетом в области исследований на животных на основании экспериментального протокола от 24.10.2016 г. Эксперимент проводился в

соответствии с нормативным документом, определяющим правила содержания лабораторных животных в России [5]. В период октября 2016 г. – мая 2017 г. для проведения экспериментального исследования было предоставлено 47 крыс Wistar весом 300–400 г. Крысы были получены из питомника лабораторных животных Российской академии медицинских наук «Рапполово» (Санкт-Петербург), во время эксперимента животные содержались в отдельных клетках со свободным доступом к воде и пище. Вмешательство производилось под общим обезболиванием: внутривенно «Золетил-100» 5 мг/кг + «Рометар» (Ксилазин) 0,08 мл/кг. После подготовки операционного поля у каждой крысы производилось выделение трех групп сосудов: правая и левая каудальные эпигастральные артерии, правая и левая бедренные артерии, брюшная аорта. Сосудистое русло крысы являлось моделью сосудистого русла небной миндалины во время выполнения тонзиллэктомии. У каждого сосуда измерялся и фиксировался участок сосуда длиной 20 мм. Далее при помощи штангенциркуля измерялся диаметр сосудов.

Все животные были разделены на группы, в зависимости от мощности лазера. В целом было 11 групп: 1-я – 5,0 Вт, 2-я – 5,5 Вт, 3-я – 6,0 Вт, 4-я – 6,5 Вт, 5-я – 7,0 Вт, 6-я – 7,5 Вт, 7-я – 8,0 Вт, 8-я – 8,5 Вт, 9-я – 9,0 Вт, 10-я – 9,5 Вт, 11-я – 10,0 Вт. Заранее планировалось, что в случае получения адекватного гемостаза на самой низкой мощности (5,0 Вт) мощность лазера будет снижена, при получении неадекватного гемостаза на самой высокой мощности (10,0 Вт) мощность будет повышена.

Для эксперимента использовался полупроводниковый хирургический лазер Лахта – Милон с длиной волны 970 нм в постоянном режиме, диаметр волокна – 400 микрон. Учитывая, что при дистантном действии лазера область погибших клеток может значительно превышать данный показатель в случае контактного облучения, изучение эффектов лазера начали проводить с малых показателей мощностей (с 5,0 Вт) в постоянном режиме. Эффект гемостати-



Рис. 1. Дистантный постоянный режим работы полупроводникового лазера во время эксперимента
Fig. 1. Distant continuous-wave diode laser action during the experiment

ческого лазерного излучения с длиной волны 970 нм оценивали в дистантном режиме при радиусе пятна от 585 мкн до 1170 мкн. Путем приближения и удаления торца волокна от облучаемого сосуда (от 1 до 5 мм) меняли диаметр пятна лазерного излучения (от 585 до 1170 мкн), изменяя таким образом плотность мощности лазерного излучения, при этом коагуляцию сосудов проводили в одинаковых временных интервалах (20 с) (рис. 1). Таким образом, во всех случаях диаметр пятна лазерного излучения был равен диаметру сосуда (рис. 2). Проводилось медленное движение рукой со скоростью передвижения волокна 1 мм/с, выбранный скоростной режим был подобран экспериментально в пилотном исследовании. Плавное движение рукой со скоростью 1 мм/с отработывалось до начала проведения эксперимента при помощи волокна и секундомера на отмеренных участках по 20 мм на курином мясе. Перед началом эксперимента волокно очищалось и скальвировалось.

После коагуляции каждого сосуда первым этапом производилась визуальная оценка сосуда, оценивалось наличие или отсутствие нарушения целостности сосудистой стенки. Вторым этапом под микроскопом



Рис. 2. Диаметр пятна лазерного излучения равен диаметру сосуда
Fig. 2. The diameter of the laser spot is equal to the diameter of the vessel

в 10-кратном увеличении (микроскоп ТУ 64-1-1645-78) производился подсчет зоны коагуляции и зоны карбонизации. Для подсчета использовали микроскопическое стекло с калибровочной шкалой. Подсчеты производились при помощи программы «Image J».

Исследование возможности коагуляции сосуда на протяжении полупроводниковым лазером с длиной волны 970 нм на каждой исследуемой мощности оценивалось после пересечения сосуда скальпелем. При наличии гемостаза производилось наблюдение за сосудом в ране в течение 210 мин (3,5 ч). Животные находились после операции в специальной послеоперационной зоне. Длительность анестезии для хирургических манипуляций составила 60 мин, анестезии для наблюдения – 210 мин. Способ эвтаназии: Sodium Pentobarbitone 200 мг/кг внутривенно.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование было включено 47 крыс Wistar, которые были распределены в 11 неоднородных групп (от 3 до 6 крыс). В соответствии с нормами Этического комитета, число животных было сокра-

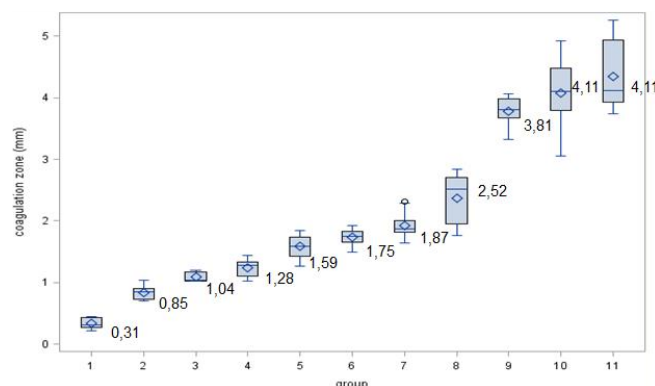


Рис. 3. Зона коагуляции, мм
Fig. 3. Coagulation zone, mm

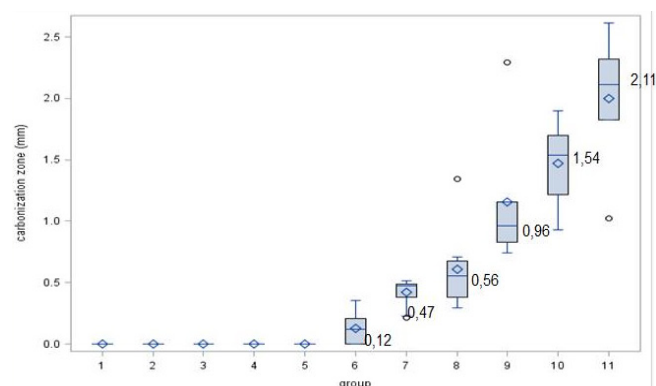


Рис. 4. Зона карбонизации, мм
Fig. 4. Carbonation zone, mm

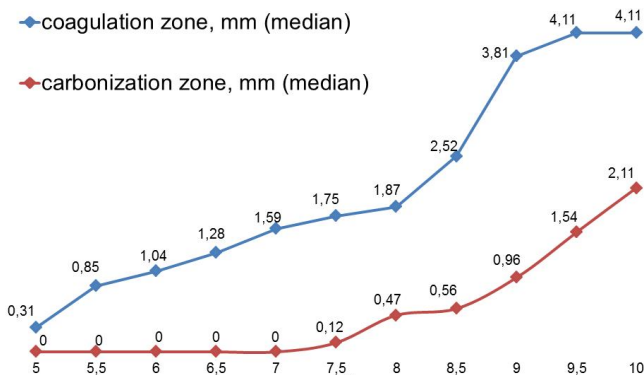


Рис. 5. Рост зон коагуляции и карбонизации в зависимости от увеличения мощности полупроводникового лазера

Fig. 5. The growth of coagulation and carbonization zones depending on the diode laser power up

щено до минимума, который был необходим для проведения адекватного статистического анализа и получения научно обоснованных данных. Данные были анализированы при помощи статистической программы «SAS Statistics program» (*SAS 9.4 Software*).

Сосуды различались по диаметру: каудальные эпигастральные артерии – от 0,30 до 0,41 мм; бедренные артерии – от 0,985 до 1,740 мм; брюшные артерии – от 2,85 до 3,29 мм.

Медиана диаметра бедренных артерий составила 1,41 мм.

Учитывая ненормальное распределение в группах, при анализе коагуляционных и карбонизационных зон каждого сосуда высчитывали медианы в группах, которые затем анализировали.

При сравнении медиан коагуляционных зон (мм) мы обнаружили, что повышение мощности лазера напрямую взаимосвязано с ростом коагуляционной зоны (рис. 3).

Тот же самый эффект мы отметили при анализе медиан карбонизационных зон (мм) (рис. 4).

Сопоставляя кривые зон коагуляции и карбонизации, мы отметили, что превентивная коагуляция сосудов на мощности лазера более 7,0 Вт приводит к формированию зоны карбонизации окружающей ткани с тенденцией к росту зоны коагуляции (рис. 5).

Повреждения стенок сосудов не наблюдалось на мощностях от 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 Вт. В то же время на мощности лазера 5,0, 5,5 и 6,0 Вт отсутствовал гемостаз при каждом пересечении сосуда. На мощности 6,5 Вт адекватный гемостаз наблюдался только в 42 % случаев. Самый лучший результат адекватного гемостаза наблюдался на мощности 7,0 Вт при отсутствии признаков повреждения сосудистой стенки (рис. 6).

Мы не получили адекватного гемостаза при коагуляции сосудов с диаметром более 1,5 мм (брюшные артерии крыс – 2,85–3,29 мм).

При попытке превентивной коагуляции каудальных эпигастральных сосудов (0,3–0,4 мм) мы получали перегревание окружающих тканей и появление зон карбонизации, во всех случаях отметили, что во время разреза лазером происходит полноценная коагуляция сосудов диаметром менее 0,4 мм, нет необходимости превентивно их коагулировать.

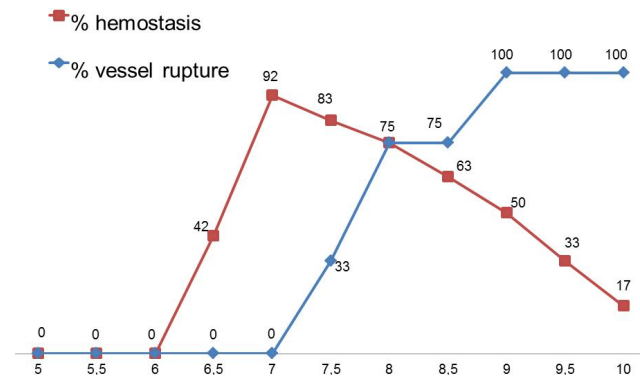


Рис. 6. Наличие гемостаза после пересечения сосудов при сопутствующей оценке наличия/отсутствия повреждения стенки сосуда

Fig. 6. The presence of hemostasis after crossing the vessels associated with the presence/absence of vessel wall damage

Выводы

1. Наиболее эффективный и безопасный для окружающих тканей коагуляционный режим полупроводникового лазера с длиной волны 970 нм наблюдается на мощности 7,0 Вт.

2. Превышение показателей мощности работы полупроводникового лазера с длиной волны 970 нм приводит к образованию карбонизата окружающих тканей, к нарушению сосудистой стенки, что в дальнейшем может удлинять процесс заживления операционной раны, приводить к рубцеванию, являться предпосылкой к послеоперационным осложнениям (отсроченному кровотечению, болевому синдрому и пр.).

3. С целью профилактики кровотечения артерии диаметром более 1,5 мм необходимо прошивать, так как при превентивной лазерной коагуляции происходит нарушение сосудистой стенки (эффект «лопания») с последующим развитием кровотечения.

4. Мелкие сосуды диаметром менее 0,4 мм не нуждаются в превентивной коагуляции и могут быть скоагулированы во время проведения разреза лазерным волокном.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центральной научно-исследовательской лаборатории Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. / We would like to thank the staff of Central Research Laboratory of First Pavlov state medical university of Saint Petersburg.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H. Hemorrhage following tonsil surgery: a multicenter prospective study. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2553–2560. Doi: 10.1002/lary.22347.
2. Шумилова Н. А. Опыт применения высокоэнергетических лазеров в оториноларингологии // *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. – 2016. – № 1 (22). – С. 75–83. [Shumilova NA. Experience of high-energy laser radiation using in otorhinolaryngology. *Folia Otorhi-*

nolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2016;22(1): 75–83. (In Russ.)].

3. Gysin C, Dulguero P. Hemorrhage after tonsillectomy: does the surgical technique really matter? *ORL. 2013;7(3): 123–132. Doi: 10.1159/000342314.*

4. Blanchford H, Lowe D. Cold versus hot tonsillectomy: state of the art and recommendations. *ORL. 2013;5(3):136–141. Doi: 10.1159/000342315.*

5. Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Тур М. А. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. – СПб.: СПбГМУ, 2014. – С. 14–24. [Belozertseva IV, Dravolina OA, Tur MA. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh dlya nauchnykh i uchebnykh tselei v PSPbGMU im. I.P. Pavlova. SPb.: Izdatel'stvo SPbGMU. 2014;14–24. (In Russ.)].*

Информация об авторах

Козырева Екатерина Евгеньевна – очный аспирант кафедры оториноларингологии с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: posobilo@mail.ru.

Рябова Марина Андреевна – д-р мед. наук, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, e-mail: marinaryabova@mail.ru.

Author information

Kozyreva Ekaterina E. – Ph.D. student, resident of the Department of Otorhinolaryngology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: posobilo@mail.ru.

Ryabova Marina A. – Ph.D., Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: marinaryabova@mail.ru.

УДК [612.1:615.273.52:616.16]

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

О. П. ГОРШКОВА, В. Н. ШУВАЕВА, Д. П. ДВОРЕЦКИЙ

Динамика коагуляционного гемостаза у крыс в постишемическом периоде

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова»
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 09.10.18; принята к печати 14.12.18

Резюме

Введение. Ишемические повреждения эндотелия сосудов влияют на коагуляционный гемостаз, ухудшая гемодинамику микроциркуляторной сосудистой сети головного мозга в результате реологической окклюзии. Изменения системы свертывания крови в отдаленном постишемическом периоде имеют свои особенности, которые в настоящее время изучены недостаточно.

Цель работы – изучить коагуляционный гемостаз и простаглицлин-синтетическую активность эндотелия пиальных сосудов у крыс на протяжении 21-го дня после однократной кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

Материал и методы. Ишемия воспроизводилась с помощью 12-минутной окклюзии обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией. Постишемические изменения исследовали в 4 отдельных группах крыс: на 3-й, 7-й, 14-й и 21-й день после ишемии. Состояние системы свертывания крови оценивали по времени образования сгустка в цитратной плазме автоматическим оптическим коагулометрическим методом с использованием скрининговых тестов определения протромбинового и тромбинового времени и концентрации фибриногена, а простаглицлин-синтезирующую активность эндотелия – по реакции пиальных артериальных сосудов на индометацин.

Результаты. На 3-й день после ишемии наблюдалось увеличение протромбинового времени. Уровень фибриногена увеличивался на 3-й день и 14-й день постишемического периода. На 21-й день после воздействия снижалось тромбиновое время. Выявлена обратная корреляция простаглицлин-синтетической активности эндотелия пиальных сосудов с уровнем фибриногена и прямая корреляция с площадью сечения этих сосудов.

Выводы. Кратковременная глобальная ишемия головного мозга вызывает изменение механизмов системы свертывания крови, сохраняющиеся на протяжении 21 дня постишемического периода. Постишемические нарушения в системе гемостаза связаны с изменениями простаглицлин-синтетической активности эндотелия мозговых сосудов, что, наряду с ослаблением антиагрегационной способности сосудистой системы, является причиной сужения просвета сосудов пиального артериального русла.

Ключевые слова: коагуляционный гемостаз, ишемия головного мозга, пиальные артериальные сосуды

Для цитирования: Горшкова О. П., Шуваева В. Н., Дворецкий Д. П. Динамика коагуляционного гемостаза у крыс в постишемическом периоде. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):62–68. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

UDC [612.1:615.273.52:616.16]

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

O. P. GORSHKOVA, V. N. SHUVAEVA, D. P. DVORETSKIY

The coagulation hemostasis dynamics in rats in the post-ischemic time

Federal State Budgetary Institution of Science «Pavlov Institute of Physiology» of Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia
199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6
e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Received 09.10.18; accepted 14.12.18

Summary

Introduction. Ischemic injury to the endothelium influences on a coagulation hemostasis, worsening hemodynamics of cerebral microcirculation as a result of rheological occlusion. The long-term post-ischemic blood clotting system changes are not studied well by now.

The work *purpose* – to study a coagulation hemostasis and endothelial prostacyclin – synthetic activity of pial vessels within 21 days after single short-term transient cerebral ischemia in rat.

Material and Methods. Ischemia was reproduced by means of 12-minute time occlusion of both carotids with the simultaneous arterial hypotension. Post-ischemic changes were investigated in 4 groups of rats: on the 3rd, 7th, 14th and 21st day after ischemia. The state of blood clotting system was estimated on time of clot formation in the blood plasma by an automatic optical

method with use of screening tests of definition of prothrombin and thrombin clotting time and concentration of fibrinogen. Endothelial prostacyclin – synthetic activity was estimated by pial vessel reaction to indometacin.

Results. On the 3rd day after ischemia the increase in prothrombin time was observed. Level of fibrinogen increased on the 3rd and the 14th days of the post-ischemic time. On the 21st day after ischemia thrombin time decreased. The inverse correlation of pial vessel endothelial prostacyclin – synthetic activity with the fibrinogen level and direct correlation with vessel cross-sectional area of these vessels is established.

Conclusions. Short-time global cerebral ischemia causes changes of blood clotting system mechanisms lasting for 21 days of the post-ischemic time. Post-ischemic abnormalities in hemostasis system are connected with changes in endothelial prostacyclin – synthetic activity of cerebral vessels that, along with decreased anti-aggregation ability of vascular system, is also the reason of narrowing of the lumen in pial vessels.

Keywords: *coagulation hemostasis, cerebral ischemia, pial vessels*

For citation: Gorshkova O. P., Shuvaeva V. N., Dvoretzkiy D. P. The coagulation hemostasis dynamics in rats in the post-ischemic time. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):62–68. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-62-68

Введение

Одной из наиболее значимых и динамичных гомеостатических систем организма является система регуляции агрегатного состояния крови (РАСК). От ее функционального состояния в значительной степени зависит эффективность кровоснабжения тканей и органов. Ишемические повреждения могут приводить к изменениям состояния коагуляционного гемостаза, ухудшающим гемодинамику в микроциркуляторной сосудистой сети головного мозга в результате реологической окклюзии и способствующим возникновению повторных ишемических поражений мозга [1–4]. В основе постишемических изменений РАСК могут лежать ишемические повреждения эндотелия сосудов, приводящие к нарушению сосудистотромбоцитарного звена системы гемостаза [5–10]. Изменения состояния системы свертывания крови в отдаленном постишемическом периоде имеют свои особенности, которые в настоящее время изучены недостаточно полно.

Цель исследования – оценить динамику коагуляционного гемостаза и простаглицлин-синтетической активности эндотелия пимальных артериальных сосудов у крыс на протяжении 21 дня после однократной кратковременной транзиторной ишемии головного мозга.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar (n=68) массой 230–300 г в соответствии с требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН. Животные содержались по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете в условиях искусственного освещения с циклом 12 ч свет/12 ч темнота.

У наркотизированных хлоралгидратом (внутрибрюшинно, 43 мг/100 г массы тела) крыс ишемия воспроизводилась с использованием техники 12-минутной окклюзии обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией (снижение и строгое поддержание артериального давления (АД) на уровне 45 ± 3 мм рт. ст. путем забора/реинфузии крови в гепаринизированный шприц) [11]. Постишемические изменения исследовали в 4 отдельных группах крыс: на 3-й (n=14), 7-й (n=15), 14-й (n=14) и 21-й (n=13) дни после ишемии. Контролем служили 2 группы интактных крыс (по 6 крыс в каждой группе). Предварительно проведенные исследова-

ния показали отсутствие достоверных различий в реакциях у интактных и ложнооперированных крыс линии Wistar.

Оценка изменений параметров коагуляционного гемостаза и уровня фибриногена проводилась методом автоматического оптического определения времени образования сгустка с помощью коагулометра CoaDATA 4001 (Великобритания) с использованием наборов реагентов HELENA BioSciences Europe (Великобритания). Посредством скрининговых тестов определяли протромбиновое время по Квику, концентрацию фибриногена по Клаусу и тромбиновое время.

Для проведения тестов кровь из сонной артерии наркотизированных животных (n=34: 6 – контроль, по 7 на 3-й и 7-й, 8 – на 14-й, 6 – на 21-й день постишемического периода) через канюлю отбирали в пластиковые пробирки с 3,8 %-м раствором цитрата натрия в отношении 9:1, центрифугировали в течение 15 мин при 1500 g и отделяли плазму.

Перед фиксированием времени образования сгустка цитратную плазму определенным образом подготавливали. При определении протромбинового времени 0,1 мл тестируемой плазмы инкубировали при 37 °С в течение 2 мин, после чего к ней добавляли 0,2 мл свежеприготовленной смеси жидкого тромбопластина и 0,025 М хлорида кальция (1:1). Для определения тромбинового времени к 0,2 мл инкубированной в течение 3 мин плазмы добавляли 0,1 мл реагента, содержащего лиофилизированный препарат бычьего тромбина (10 НИН ЕД/мл), разведенного в 2 мл дистиллированной воды. Поскольку кровь крыс содержит низкое количество фибриногена, определение его уровня проводили в неразведенной цитратной плазме. Плазму (0,2 мл) инкубировали в течение 2 мин, после чего добавляли 0,1 мл реагента (тромбиновый реагент – бычий тромбин, 100 МЕ – разводили 2 мл коалиновой суспензии, 0,5 г/л).

Для исследования простаглицлин-синтезирующей активности эндотелия сосудов проводилась проба с индометацином – неселективным ингибитором циклооксигеназы [12]. У наркотизированных хлоралгидратом крыс (n=34: 6 – контроль, 7–3-й, 8–7-й, 6–14-й, 7–21-й дни постишемического периода) исследовались реакции пимальных артериальных сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором индометацина (2×10^{-5} М, 20 мин). Для оценки состояния животных через канюлю в бедренной артерии измеряли среднее системное АД с помощью устрой-

ства для инвазивного измерения АД у крыс. Среднее АД у наркотизированных интактных животных составило $96,7 \pm 9,8$ мм рт. ст., у ишемизированных животных всех групп – $94,2 \pm 11,9$ мм рт. ст. В теменной области черепа животного ($n=34$: 6 – контроль, 7–3-й, 8–7-й, 6–14-й, 7–21-й дни постишемического периода) высверливалось отверстие площадью 2 см^2 , твердая мозговая оболочка в пределах которого удалялась. Методом прижизненной микрофотосъемки [13] ($\times 470$) фиксировалось фоновое изображение сосудов и их реакция на индометацин. Проведено измерение 563 участков сосудов диаметром от 14 до 98 мкм. Линейные размеры сосудов определяли при помощи программы «Inspector Matrox». Измеряли ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда, и далее вычисляли площадь поперечного сечения сосуда по формуле: $S = \pi r^2$, где r – радиус сосуда, равный $1/2$ его диаметра. Учитывали число участков и изменение средней площади сечения сосудов. О характере изменения простаглицлин-синтетической активности эндотелия судили по изменению числа констрикторных реакций сосудов на индометацин.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Microsoft Excell 2003» и программы «InStat 3.02» (GraphPad Software Inc., США). Данные представляли в виде среднего арифметического значения и его средней ошибки. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариантов в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи t-критерия Student. При распределении вариантов в выборке, отличном от нормального, применяли U-критерий Mann – Whitney (при сравнении двух групп) и критерий Kruskal – Wallis (при сравнении более двух групп). Корреляционный анализ производили с использованием r-критерия Spearman. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было установлено, что ишемия-реперфузия вызывает изменение активности процессов внешнего каскада системы свертывания крови, что проявляется, в частности, в увеличении (в среднем на 23,99 % по сравнению с интактными крысами, $p=0,024$, $U=24,5$, $n=7$, критерий Mann – Whitney) показателя протромбинового времени, наблюдаемом через 3 дня после перенесенной ишемии (таблица).

Увеличение протромбинового времени свидетельствует о гипокоагуляционных сдвигах [14] и может косвенно указывать на снижение активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови [14, 15]. В период с 7-го по 21-й день постишемического периода изменений механизма формирования протромбиназной активности не обнаружено: показатели протромбинового времени у крыс, перенесших ишемию, не отличались от таковых у интактных животных ($p > 0,05$ по критерию Kruskal – Wallis) (таблица).

Анализ содержания фибриногена в крови животных выявил его значительное увеличение на 3-й день после перенесенной ишемии: концентрация фибриногена в крови ишемизированных крыс равнялась $1,79 \pm 0,21$ г/л ($p < 0,05$, t-критерий Student), в то время как в крови интактных животных она была на уровне $0,81 \pm 0,19$ г/л ($p < 0,05$, t-критерий Student) (таблица). Увеличение уровня фибриногена в этот отрезок постишемического периода на фоне увеличения протромбинового времени, указывающего на гипокоагуляционные сдвиги в системе свертывания крови, может свидетельствовать об активации постишемического воспалительного процесса, являющегося результатом развития оксидативного стресса [16–18]. Фибриноген является белком острой фазы, а любой воспалительный процесс сопровождается усилением синтеза белков острой фазы [14]. На 7-й день после перенесенной ишемии уровень фибриногена достоверно не отличался от значений у интактных животных (таблица). Новое повышение уровня фибриногена в крови ишемизированных животных (примерно в 2 раза относительно интактных крыс, $p=0,031$, $U=11,0$, $n=8$, критерий Mann – Whitney) отмечено на 14-й день после ишемического воздействия (таблица). Гиперфибриногенемия является одним из важных индукторов агрегабельности тромбоцитов [19, 20]. Поэтому повышение уровня фибриногена в плазме крови при отсутствии других достоверных изменений процессов плазменного гемостаза, наблюдаемое через 14 дней после ишемии, может рассматриваться как предтромботическое состояние. На 21-й день после ишемии, несмотря на то, что уровень фибриногена достоверно не отличался от значений у интактных крыс, у перенесших ишемию животных наблюдалось достоверное снижение тромбинового времени (в среднем на 50 %, $p=0,0095$, $U=0$, $n=6$, критерий Mann – Whitney) (таблица). Снижение этого показателя свидетельствует об уменьшении времени трансформации фибриногена в фибрин [21], нарушении соотношения антикоагулянтов и прокоагулянтов, участвующих в формировании

Показатели гемостаза у крыс линии Wistar в постишемический период

Hemostasis in Wistar rats in the Post-ischemic Period					
Показатель гемостаза	Интактные крысы	Крысы после перенесенной ишемии мозга			
		3-й день	7-й день	14-й день	21-й день
Протромбиновое время, с	$34,3 \pm 3,5$	$42,5 \pm 2,3^{**}$	$34,4 \pm 4,7$	$39,2 \pm 2,6$	$37,8 \pm 4,7$
Тромбиновое время, с	$64,2 \pm 18,5$	$70,7 \pm 5,4$	$70,9 \pm 0,2$	$89,2 \pm 17,2$	$29,2 \pm 5,0^{**}$
Фибриноген, г/л	$0,81 \pm 0,19$	$1,79 \pm 0,21^{**}$	$1,34 \pm 0,44$	$1,51 \pm 0,39^*$	$1,10 \pm 0,01$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно значений у интактных крыс, критерий Mann – Whitney.

третьей фазы свертывания крови, и характеризует гиперкоагуляционные сдвиги [22, 23]. В период от 3 до 14 дней после перенесенной ишемии достоверных отличий показателя тромбинового времени во всех исследованных группах ишемизированных крыс по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных не отмечено (таблица).

В возникновении изменений в системе гемостаза большую роль играет состояние сосудистой стенки [5]. Первичное поражение сосудистой стенки при ишемии головного мозга, приводящее к нарушению антикоагулянтных свойств крови, может быть связано с реперфузионным повреждением эндотелия мозговых сосудов [24], обусловленным изменением его синтетической активности и, в частности, синтеза простаглицина [8, 25, 26]. Адекватность кровоснабжения головного мозга во многом обеспечивается системой пиальных артерий. Для подтверждения факта изменения простаглицин-синтезирующей активности эндотелия этих сосудов в постишемическом периоде мы провели пробу с индометацином. Индометацин является ингибитором циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, ведущего к образованию простаглицидов, в том числе и простаглицина [27, 28]. Блокада циклооксигеназы приводит к снижению синтеза простаглицина и вакантному увеличению синтеза лейкотриенов, являющихся активными вазоконстрикторами [29]. Доказательством участия простаглицина в регуляции тонуса пиальных сосудов может служить возникновение констрикторных реакций на воздействие индометацина у крыс, перенесших ишемию-реперфузию. В наших экспериментах орошение поверхности головного мозга раствором индометацина у интактных животных вызывало сужение ($44,83 \pm 13,73$ %) ($p < 0,05$, t-критерий Student) исследованных сосудов. На 3-й день после перенесенной ишемии достоверных отличий числа сузившихся в ответ на индометацин сосудов, по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных, не наблюдалось ($p > 0,05$ по критерию Kruskal – Wallis). Первые изменения были отмечены лишь на 7-й день после ишемии и сохранялись на протяжении всего исследованного постишемического периода. Изменения носили фазный характер. На 7-й день после ишемии число сузившихся сосудов на индометацин увеличилось до ($72,75 \pm 13,77$ %) ($p < 0,05$, t-критерий Student), а к 14-му дню снизилось примерно в 2 раза относительно числа констрикций у интактных крыс. Но в дальнейшем, на 21-й день после перенесенной ишемии, число пиальных артериальных сосудов, сузившихся в ответ на воздействие индометацина, вновь увеличилось (рис. 1). Корреляционный анализ зависимости концентрации фибриногена в крови от уровня простаглицин-синтетической активности эндотелия пиальных сосудов показал наличие достоверной отрицательной зависимости между этими показателями ($r = -0,337$; $p < 0,05$). Таким образом, изменение уровня фибриногена может быть следствием изменения простаглицин-синтезирующей активности эндотелия.

Простаглицин образуется в клетках эндотелия и является одним из основных эндотелиальных вазоди-

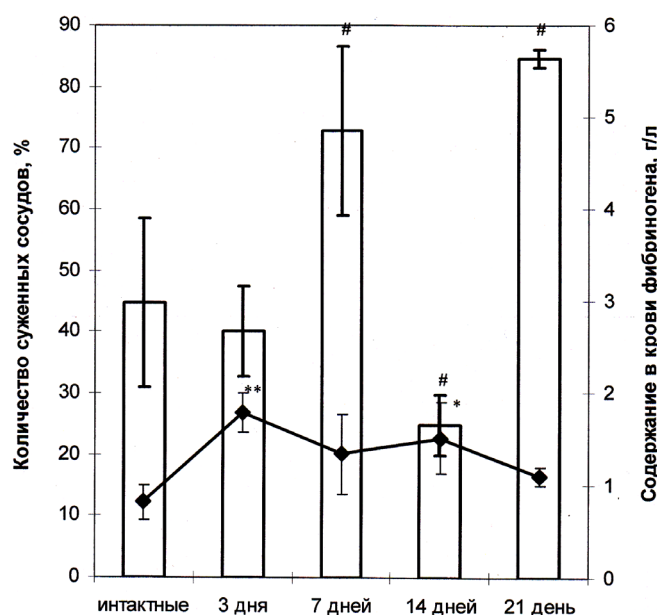


Рис. 1. Констрикция пиальных артериальных сосудов и уровень фибриногена в крови крыс в постишемический период.

Столбики – констрикция, график – фибриноген. По оси абсцисс: группы крыс в разные сроки постишемического периода; по оси ординат слева – количество суженных сосудов, % к общему числу исследованных сосудов; по оси ординат справа – содержание в крови фибриногена, г/л; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно значений у интактных крыс, критерий Mann – Whitney; # – $p < 0,05$ относительно значений у интактных крыс, t-критерий Student

Fig. 1 Constriction of pial arterial vessels and the level of fibrinogen in the blood of rats during the post-ischemic period.

Bars – constriction, graph – fibrinogen. On the x-axis: groups of rats at different times of the post-ischemic period; on the ordinate axis on the left – the number of narrowed vessels, % of the total number of investigated vessels; the ordinate axis on the right is the blood content of fibrinogen, g/l; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ relative to values in intact rats, Mann – Whitney test; # – $p < 0.05$ relative to values in intact rats, t-criterion Student

лататоров, участвующих в регуляции тонуса сосудов, поддержании их в дилатированном состоянии в покое [5, 6, 8, 10]. Развивающиеся повреждения эндотелия стенки сосудов, приводящие к изменению активности синтеза простаглицина, могут быть причиной изменений просвета сосудов [5, 8, 10]. Временные изменения кровотока при наличии сужения сосудов, в свою очередь, могут также стимулировать агрегационную способность тромбоцитов [30]. Проведенное нами исследование средней площади сечения пиального сосудистого русла показало изменение этого показателя уже с 7-го дня постишемического периода. На 7-й день после ишемии общая площадь сечения исследованных пиальных сосудов достоверно увеличивалась в среднем на 55,99 % ($p = 0,0031$, $U = 11338$, $n = 122$, критерий Mann – Whitney), на 14-й день после перенесенного воздействия, напротив, она уменьшалась в среднем на 57,90 % ($p = 0,0022$, $U = 9159,2$, $n = 101$, критерий Mann – Whitney) по сравнению со значениями у интактных животных (рис. 2).

Тенденция к снижению средней площади сечения исследованных сосудов сохранялась и к 21-му дню постишемического периода, однако различия были статистически недостоверны ($p > 0,05$ по критерию Kruskal – Wallis). По результатам проведенного статистического анализа нами была установлена корреляционная зависимость площади сечения пиальных ар-

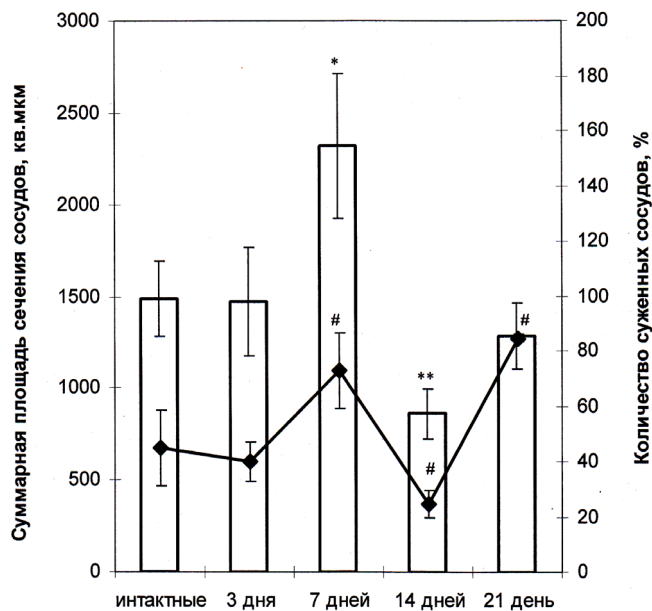


Рис. 2. Суммарная площадь сечения и количество суженных сосудов у крыс в постишемический период.

Столбики – площадь сечения, график – количество суженных сосудов. По оси абсцисс: группы крыс в разные сроки постишемического периода; по оси ординат слева – суммарная площадь сечения исследованных сосудов, мкм²; по оси ординат справа – количество суженных сосудов, % к общему числу исследованных сосудов; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно значений у интактных крыс, критерий Mann – Whitney; # – $p < 0,05$ относительно значений у интактных крыс, t-критерий Student

Fig. 2. The total cross-sectional area and the number of narrowed vessels in rats during the post-ischemic period.

The bars – the cross-sectional area, the graph – the number of narrowed vessels. On the x-axis: groups of rats at different times of the post-ischemic period; the ordinate axis on the left is the total cross-sectional area of the investigated vessels, square um; the ordinate axis on the right is the number of narrowed vessels, % of the total number of vessels studied; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ relative to values in intact rats, Mann – Whitney test; # – $p < 0,05$ relative to values in intact rats, t-criterion Student

териальных сосудов от уровня простаглицлин-синтетической активности их эндотелия ($r=0,532$; $p < 0,05$).

Выводы

1. Установлено, что кратковременная глобальная ишемия-реперфузия головного мозга вызывает изменения механизмов системы свертывания крови, которые сохраняются на протяжении 21 дня пост-ишемического периода.

2. На 3-й день после перенесенной крысами ишемии происходит снижение активности процессов внешнего каскада системы свертывания крови, что проявляется в увеличении протромбинового времени и указывает на изменение механизма формирования протромбиназной активности, свидетельствующее о гипокоагуляционных сдвигах.

3. К 21-му дню после ишемии происходит активация процессов конечного этапа свертывания крови, проявляющаяся в снижении тромбинового времени, что указывает на ускорение процесса образования фибринового сгустка.

4. Изменения коагуляционного гемостаза сопровождаются увеличением уровня фибриногена в периферической крови на 3-й и 14-й дни после ишемии.

5. Постишемические нарушения в системе гемостаза связаны с изменениями простаглицлин-синтетической активности эндотелия мозговых сосудов.

Работа выполнена на животных из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 18-015-00077.

Литература/ References

1. Кривохижина Л. В., Давыдова Е. В., Альтман Д. Ш. и др. Церебральные микроциркуляторные расстройства и показатели гемостаза у ветеранов Афганистана с ранними формами хронической ишемии мозга // Ом. науч. вестн. 2013. № 1 (118). С. 65–67 [Krivokhizhina LV, Davydova EV, Al'tman DSh, Zurochka AV, Ermolaeva EN. Cerebral'nye mikro-cirkulyatornye rasstrojstva i pokazateli gemostaza u veteranov Afganistana s raznymi formami khronicheskoy ishemii mozga. Omsk scientific bulletin. 2013;1(118):65–67. (In Russ.)].

2. Танашиян М. М., Ионова В. Г. Малые ишемические инсульты: гемореология, гемостаз // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова (Прил.: Инсульт). – 2003. – № 9. – С. 138–141. [Tanashyan MM, Ionova VG. Malye ishemicheskie insulyty: gemoreologiya, gemostaz. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova. (Prilozhenie «Insul't»). 2003;9:138–141. (In Russ.)].

3. Шутов А. А., Байдина Т. В., Агафонов А. В. Дисфункция эндотелия у больных с ишемическим инсультом // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2005. – № 14. – С. 42–45. [Shutov AA, Bajdina TV, Agafonov AV. Disfunkciya endoteliya u bol'nykh s ishemicheskim insul'tom. Zhurnal neurologii i psikiatrii. 2005;14:42–45. (In Russ.)].

4. Armaganian L, Kam G, Eisenberg PR, Schechtman KB, Abendschein DR. Role of tissue factor-mediated coagulation in ischemia reperfusion-induced injury of Langendorff-perfused rabbit hearts. Coron. Artery Dis. 2000;11(6):481–487. (In Russ.)]. Doi: 10.1097/00019501-200009000-00006.

5. Бабичев А. В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатр. – 2013. – Т. 4, № 1. – С. 122–127. [Babichev AV. Rol' endoteliya v mekhanizmax gemostaza. Pediatrics. 2013;4(1):122–127. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/ped41122-127.

6. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endotelial'naya disfunkciya i ee osnovnye marker. Regional hemodynamics and mikro-cirkulation. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.2015.5.

7. Воронков А. В., Поздняков Д. И., Мамлеев А. В. Изучение вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия сосудов головного мозга крыс на различных моделях его ишемического повреждения // Соврем. проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22406> (дата обращения 02.10.2018). [Voronkov AV, Pozdnyakov DI, Mamleev AV. Izuchenie vazodilatiruushchej i antitromboticheskoy funkicii endoteliya sosudov golovnogo mozga krysa na razlichnykh modelyakh ego ishemicheskogo povrezhdeniya. Modern problems of science and education. 2015; 5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22406> (accessed 02.10.2018). (In Russ.)]. Doi: 10.17513/spno.2015.5.

8. Глаголева Т. И., Медведев И. Н. Выраженность антиагрегационных влияний сосудистой стенки на тромбоциты у новорожденных телят с дефицитом железа на фоне метаболически значимого воздействия // Соврем. проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. URL: <https://www.science-education.ru/108-9043> (дата обращения 23.09.2018). [Glagoleva TI, Medvedev IN. Vyrazhennost' antiagregacionnykh vliyanij sosudistoj stenki na trombocity u novorozhdennykh telyat s deficitom zheleza na fone metabolicheski znachimogo vozdeistvia. Modern problems of science

and education. 2013;2. Available at: <https://www.science-education.ru/108-9043> (accessed 23.09.2018). Doi: 10.17513/spno.2013.2.

9. Cooper D, Chitman KD, Williams MC, Granger DN. Time-dependent platelet-vessel wall interactions induced by intestinal ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003;284:G1027–G1033. Doi: 10.1152/ajpgi.00457.2002.

10. Forstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases. *Arzeimittelforschung.* 1994;Bd. 44:402–407. Doi: 10.1016/b978-012721985-1/50004-6.

11. Горшкова О. П., Ленцман М. В., Артемьева А. И., Дворецкий Д. П. Динамика изменения реактивности пилальных сосудов после кратковременной ишемии головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 1 (53). – С. 74–78. [Gorshkova OP, Lentsman MV, Artem'eva AI, Dvoretzky DP. Dinamika izmeneniya reaktivnosti pial'nyh sosudov posle kratkovremennoi ishemii golovnogo mozga. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2015;14(1(53)):74–78. (In Russ.)].

12. Davidge ST. Prostaglandin H synthase and vascular function. *Circ Res.* 2001;89(8):650–660. Doi: 10.1161/hh2001.098351.

13. Шуваева В. Н., Костылев А. В., Линькова Н. С., Горшкова О. П. Влияние He-Ne-лазерного излучения низкой мощности на адренореактивность пилальных артериальных сосудов и деформируемость эритроцитов у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7, № 1 (25). – С. 31–37. [Shuvaeva VN, Kostylev AV, Lin'kova NS, Gorshkova OP. Vliyanie He-Ne-lasernogo izlucheniya niskoi moshchnosti na adrenoreaktivnost' pial'nyh arterial'nyh sosudov i deformiruemost' eritrotsitov u krys. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2008;7(1(25)):31–37. (In Russ.)].

14. Барсуков В. Ю., Чеснокова Н. П., Плохов В. Н. Состояние коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных узловой формой рака молочной железы в динамике опухолевой прогрессии // Фундамент. исслед. – 2009. – № 4. – С. 7–11. URL: <https://www.fundamental-research.ru/pdf/2009/4/1.pdf> (дата обращения 03.09.2018). [Barsukov VU, Chesnokova NP, Plokhov VN. Sostoyanie koagulyacionnogo gemostaza i fibrinoliza u bol'nykh uzlovoj formoj raka molochnoi zhelezy v dinamike opakholevoj progressii. *Fundamental research.* 2009;4:7–11. Available at: <https://www.fundamental-research.ru/pdf/2009/4/1.pdf> (accessed 03.09.2018).

15. Кашкин В. А., Стеклова А. П., Абрашова Т. В. и др. Особенности состояния гемостаза у крыс // Международный вестник ветеринарии. – 2013. – № 4. – С. 88–93. [Kashkin VA, Steklova AP, Abrashova TV, Makarova MN, Makarov VG. Osobennosti sostoyaniya gemostaza u krys. *International bulletin of Veterinary Medicine.* 2013;4:88–93. (In Russ.)]. Doi: 10.17238/issn2072-2419.

16. Щербак Н. С., Бельтюков П. П., Овчинников Д. А. и др. Влияние ишемического посткондиционирования на активность С3 компонента комплемента при ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 29–32. [Shcherbak NS, Bel'tyukov PP, Ovchinnikov DA, Kuz'menkov AN, Gordeeva MS, Galagudza MM, Barantsevich ER, Shlyahot EV. Vliyanie ishemicheskogo postkondicionirovaniya na aktivnost' С3 komponenta pri ishemicheskom i reperfuзионном povrezhdenii golovnogo mozga. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University.* 2012;19(3):29–32. (In Russ.)].

17. Kawabori M, Yenari MA. Inflammatory responses in brain ischemia. *Curr. Med Chem.* 2015;22(10):1258–1277. Doi: 10.2174/0929867322666150209154036.

18. Zoppo G, Ginis I, Hallenberck JM, Iadekola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathology.* 2006;10:95–112. Doi: 10.1111/j.1750-3639.2000.tb00247.x.

19. Бредихин А. В., Чеха О. А., Бредихин К. А. и др. К вопросу коррекции гиперфибринемии при ишемическом инсульте (клинический случай) // Журн. неврол. им. Б. М. Маньковского. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 36–38. [Bredikhin AV, Chekha OA, Bredikhin KA, Rad'ko II, Lyashko VN. K voprosu korrekcii giperfibrinemii pri ishemicheskom insul'te (klinicheskij sluchaj). *The Journal of Neuroscience of B. M. Man'kovsky.* 2014;2(1):36–38. (In Russ.)].

20. Гафарова М. Э., Домашенко М. А., Коробкова Д. З. и др. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии // Анналы неврол. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–10. [Gafarova ME, Domashenko MA, Korobkova DZ, Maksimova MYu, Loskutnikov MN, Shabalina AA, Kostyreva MV, Konovalov RN. Gemoreologiya i gemostaz u pacientov s ishemicheskim insul'tom pri provedenii tromboliticheskoi terapii. *Annaly nevrologii.* 2015;9(1):4–10. (In Russ.)].

21. Ройтман Е. В., Фирсов Н. Н., Деметьева М. Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 33. – С. 5–12. [Rojtman EV, Firsov NN, Demet'eva MG. Terminy, ponyatiya i podkhody k issledovaniyu reologii krovi. *Tromboz, gemostaz i Reologia.* 2000;33:5–12. (In Russ.)].

22. Долгов В. В., Свирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. КЛД. – М., 2005. – 227 с. [Dolgov VV, Svirin PV. Laboratornaya diagnostika narushenij gemostaza. KLD. M., 2005. 227 p. (In Russ.)].

23. Jespersen J, Bertina RM, Haverkate F. Laboratory techniques in thrombosis. *A Manual Dordrecht: Kluwer Academic Publishers BV.* 1999:308. Doi: 10.1007/978-94-011-4722-4.

24. Максимович Н. Е. Роль оксида азота нейронального и экстранейронального происхождения в повреждении эндотелия и формировании его дисфункции при ишемии реперфузии головного мозга у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – № 3. – С. 63–68. Maksimovich NE. Rol' oksida azota nejronal'nogo i extranejronal'nogo proiskhozhdeniya v povrezhdenii endoteliya i formirovanii ego disfunkcii pri ishemii reperfuzii golovnogo mozga u krys. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2004;3:63–68. (In Russ.)].

25. Василевская Л. А., Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д. Функциональное состояние эндотелия и оценка тканевой гипоксии на момент развития у пациентов транзитной ишемической атаки // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 30–36. [Vasilevskaya LA, Nechipurenko NI, Pashkovskaya ID. Funkcional'noe sostoyanie endoteliya i ocenka tkanevoj gipoksii na moment razvitiya u pacientov tranzitornoj ishemicheskoj ataki. *Regional hemodynamics and mikrocirkulation.* 2018;17(2):30–36. (In Russ.)].

26. Golino P, Ragni M, Cirillo P, Avvedimento VE, Feliciello A, Esposito N, Scognamiglio A, Trimarco B, Iaccarino G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G. Effects of tissue factor induced by oxygen free radicals on coronary flow during reperfusion. *Nat Med.* 1996;2(1):35–40. Doi: 10.1038/nm0196-35.

27. Prostaglandins and related substances / PaceAsciac C., Granstrom E. (eds.). Amsterdam: Elsevier Science Publishers B. V. 1983:229. Doi: 10.1016/s0167-7306(08)60539-6.

28. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with

human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1999;96:7563–7568. Doi: 10.1073/pnas.96.13.7563.

29. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с. [Totolyan AA, Freidlin IS. *Kletki immunitnoi sistemy. SPb.: Nauka, 2000:231. (In Russ.)*].

30. Танашиян М. М., Лагода О. В. Профилактика ишемического инсульта у больных с атеротромбозом // *Росс. мед. журн.* – 2014. – № 22. – С. 1600. URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Profilaktika_ishemicheskogo_insulyta_u_bolnykh_s_aterotrombozom. [Tanashyan MM, Lagoda OV. *Profilaktika ishemicheskogo insul'ta u bol'nyh s aterotrombosom. Medical Journal of the Russian Federation. 2014;22:1600. Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Profilaktika_ishemicheskogo_insulyta_u_bolnykh_s_aterotrombozom. (In Russ.)*].

Информация об авторах

Горшкова Оксана Петровна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: o_gorshkova@inbox.ru.

Шуваева Вера Николаевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: shuvaevavn@infran.ru.

Дворецкий Жан Петрович – д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: dvoretskiidp@infran.ru.

Author information

Gorshkova Oxana P. – Senior Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (IF RAS), Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Saint-Petersburg, e-mail: o_gorshkova@inbox.ru.

Shuvaeva Vera N. – Senior Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (IF RAS), Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Saint-Petersburg, e-mail: shuvaevavn@infran.ru.

Dvoretiskij Dzhan P. – Chief Researcher, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences (IF RAS), Laboratory of Physiology of the Cardiovascular and Lymphatic Systems, Saint-Petersburg, e-mail: dvoretskiidp@infran.ru.

УДК 617.7:616.145.154-005.6-092.6-08:615.82

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-69-74

А. А. КРЫЛОВА, О. И. КРИВОШЕИНА, О. И. УРАЗОВА

Патогенетическое обоснование применения массажа пораженного сосуда для лечения тромбоза ретинальных вен (экспериментальное исследование)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2
e-mail: krilovane@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 08.11.18; принята к печати 12.12.18

Резюме

Тромбоз ретинальных вен описан 160 лет назад, однако некоторые аспекты патогенеза заболевания остаются спорными и в настоящее время.

Цель – изучение закономерностей течения фотоиндуцированной окклюзии вен сетчатки для разработки патогенетически обоснованного метода ее лечения.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 60 кроликах: 40 животным воспроизводили фотоиндуцированный тромбоз ретинальных вен при помощи введения «Фотодитазина» и лазерного облучения сосудов; 20 intactным животным выполняли массаж вен сетчатки силиконовым наконечником скрапера. 40 кроликов с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен были разделены на две равные группы: основную, в которой животным проводили массаж обтурированной вены сетчатки, и группу сравнения, в которой животным вводили 500 международных единиц (МЕ) рекомбинантной проурокиназы.

Результаты. При экспериментальной фотоиндуцированной окклюзии ретинальных вен формирующийся в сосуде тромб вызывает нарушения микроциркуляции с развитием отека сетчатки, плазмо- и геморрагий. Массаж пораженной ретинальной вены в 1,5 раза ускоряет резорбцию отека сетчатки и в 2,0 раза – лизис кровоизлияний по сравнению с преретинальным фибринолизом, не оказывая повреждающего действия на сосуд. У животных основной группы, по данным оптической когерентной томографии, отек центральных отделов сетчатки уменьшается в 1,5 раза, по данным флуоресцентной ангиографии, время ретиновенозной перфузии сокращается в 2,6 раза по сравнению с преретинальным введением проурокиназы.

Выводы. Экспериментальные исследования подтвердили безопасность и эффективность массажа ретинальных вен для лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей. Массаж ретинальных вен способствует быстрому обратному развитию патологических изменений в сетчатке при механическом воздействии на стенку пораженного сосуда с последующим восстановлением его проходимости.

Ключевые слова: массаж ретинальной вены, ферментный тромболитис, микроциркуляция, тромбоз

Для цитирования: Крылова А. А., Кривошеина О. И., Уразова О. И. Патогенетическое обоснование применения массажа пораженного сосуда для лечения тромбоза ретинальных вен (экспериментальное исследование). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):69–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-69-74

UDC 617.7:616.145.154-005.6-092.6-08:615.82

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-69-74

А. А. KRYLOVA, O. I. KRIVOSHEINA, O. I. URAZOVA

Pathogenetic justification of affected vessel massage using for the retinal vein occlusion treatment (experimental study)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University»
of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia
634055, Russia, Tomsk, Moskovsky trakt, 2
e-mail: krilovane@yandex.ru

Received 08.11.18; accepted 12.12.18

Summary

Retinal vein occlusion was described 160 years ago; however, some pathogenesis aspects of the disease remain controversial at present.

The aim – to study the characteristics of the photoinduced retinal vein occlusion with the aim of developing of pathogenetically based method for its treatment.

Material and methods. The experiment was carried out on 60 rabbits. 40 animals were subjected to photoinduced retinal vein occlusion with the «Photoditazine» injection and laser irradiation of blood vessels. The retinal veins massage with the scraper's silicone tip was made on 20 intact animals. The 40 rabbits with photoinduced retinal vein occlusion were divided into 2 equal groups: the main group, which received massage of the obturated retinal vein, and the comparison group, which were injected with 500 international units (IU) of recombinant prourokinase.

Results. In experimental photoinduced occlusion of retinal veins, the forming thrombus in the vessel caused microcirculation disorders with the development of retinal edema, plasmorrhagias and hemorrhages. Affected retinal vein massage accelerated resorption of retinal edema by 1.5 times and accelerated the lysis of hemorrhages by 2.0 times compared with epiretinal fibrinolytic injection, without causing a damaging effect on the vessel. In animals of the main group, according to optical coherence tomography, edema of the retinal central parts decreased by 1.5 times. According to fluorescent angiography, the time of retino-vein perfusion decreased by 2.6 times compared with epiretinal injection of prourokinase.

Conclusions. Experimental studies have confirmed the safety and effectiveness of retinal vein massage for the treatment of occlusion of central retinal vein and its branches. Massage of the retinal veins contributes to the rapid reversal of pathological changes in the retina during mechanical action on the wall of affected vessel with subsequent restoration of its patency.

Keywords: retinal vein massage, enzymatic thrombolysis, microcirculation, thrombosis

For citation: Krylova A. A., Krivosheina O. I., Urazova O. I. Pathogenetic justification of affected vessel massage using for the retinal vein occlusion treatment (experimental study). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2018;17(4):69–74. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-69-74

Введение

Тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей – заболевание, потенциально приводящее к слепоте или значительному снижению зрительных функций, в том числе и у лиц трудоспособного возраста [1]. Согласно наблюдениям [2], тромб нередко локализуется в зоне бифуркации ствола центральной вены сетчатки (ЦВС) либо в области артериовенозных перекрестов. Однако предположение о компрессии венулы склерозированной артериолой в зоне перекреста и создании условий для формирования тромба, как это объясняется авторами механической теории возникновения обтурации вен сетчатки [3], представляется не вполне убедительным.

Согласно другой теории – теории коагулопатий, более вероятно, что предрасполагающими факторами тромбоза ЦВС являются замедление движения крови и повреждение эндотелия венозной стенки, возникающие при турбулентном потоке крови и изменении конфигурации просвета ретинальной вены. Повреждение эндотелия венозной стенки способствует агрегации тромбоцитов в зоне травматизации и запускает каскад биохимических реакций коагуляционного гемостаза, что, в конечном итоге, приводит к образованию тромба с локальным нарушением гемодинамики, вызывающим соответствующую клиническую кар-

тину тромбоза ретинальных вен [4–6]. Однако существование нескольких теорий развития заболевания и различных подходов к терапии тромбоза ЦВС и ее ветвей обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной патологии для разработки нового, патогенетически ориентированного метода лечения окклюзии ретинальных вен.

Целью исследования явилось установление закономерностей течения фотоиндуцированной окклюзии вен сетчатки в эксперименте *in vivo* и патогенетическое обоснование эффективности применения массажа обтурированной ретинальной вены по сравнению с преретинальным введением фибринолитика для лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей.

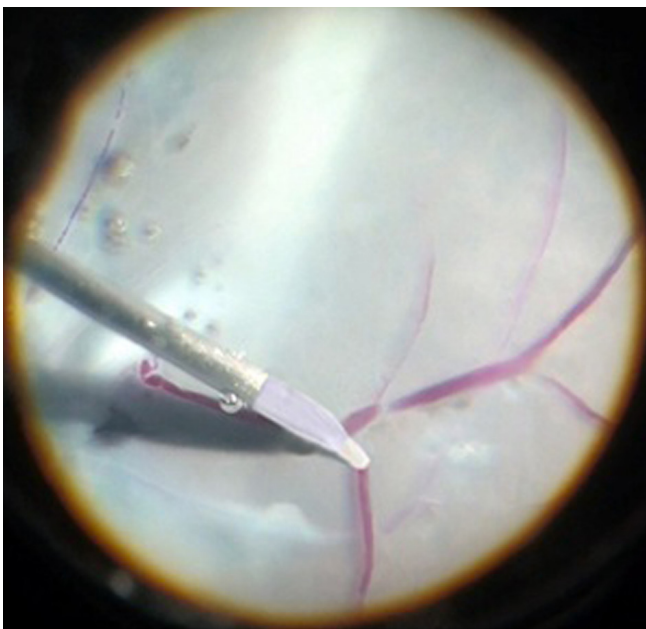
Материал и методы исследования

Выполнена серия экспериментальных исследований, одобренных локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России, г. Томск, регистрационный номер № 3506 от 11.11.2013 г.

Экспериментальные исследования проводили на 60 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 1,5–2,0 кг в три этапа. На I этапе 40 кроликам моделировали фотоиндуцированный тромбоз ретинальных вен правого глаза, на II этапе 20 интактным животным выполняли массаж вен сетчатки, на III этапе на 40 кроликах с фотоиндуцированной на I этапе окклюзией ретинальных вен оценивали эффективность массажа обтурированной вен в сравнении с ферментным тромболитисом. Содержание, питание, уход, вывод из эксперимента животных соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных.

На I этапе для изучения течения фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен *in vivo* 40 кроликам под общим наркозом воспроизводили заболевание путем внутривенного введения «Фотодитазина» из расчета 2,5 мг/кг веса животного, затем проводили лазерное облучение ретинальных сосудов правого глаза животных на аппарате «АЛЮД-Алком» («Алком-Медика», Санкт-Петербург) в течение 0,3 с при плотности энергии 200 Дж/см², длине волны 662 нм и диаметре пятна 3,0 мм [7].

На II этапе эксперимента на 20 интактных кроликах изучалось состояние ретинальных сосудов и хориоретинальных структур после выполнения массажа вены сетчатки, который проводился под общим наркозом в виде 5–7 касательных движений вдоль вены сетчатки силиконовым наконечником



Методика механического массажа ретинальной вены
Method of the retinal vein mechanical massage

скраппера Тапо 25G под визуальным контролем с использованием операционного микроскопа (рисунок). При тромбозе центральной вены сетчатки движения скраппером проводили над диском зрительного нерва. По окончании манипуляции 10 животных выводили из эксперимента. С целью выявления изменений хориоретинальных структур в раннем послеоперационном периоде оставшихся 10 кроликов выводили из эксперимента на 4-й день после операции. Проводили энуклеацию, полученный материал фиксировали, окрашивали гематоксилином-эозином для световой микроскопии на аппарате LEICA DM750 (Leica Biosystems, Германия).

На III этапе эксперимента оценивали эффективность массажа ретинальных вен в сравнении с преретинальным введением 500 международных единиц (МЕ) рекомбинантной проурокиназы, для чего животные были разделены на 2 группы:

– основная группа – 20 кроликов с фотоиндуцированным тромбозом вен сетчатки, которым проводили массаж пораженной ретинальной вены;

– группа сравнения – 20 кроликов с фотоиндуцированной окклюзией ЦВС и ее ветвей, которым преретинально вводили 500 МЕ проурокиназы в стекловидное тело максимально близко к месту обтурации вены сетчатки. Манипуляция осуществлялась под наркозом в положении «лежа» экспериментального животного через прокол склеры в 4 мм от лимба.

Разделение двух методов лечения было необходимо для выяснения степени воздействия массажа на пораженный сосуд. Кроме того, необходимо было определить, какая манипуляция оказывает более выраженный тромболитический эффект.

До лечения и через 1, 7, 14, 21 день после операции всем животным выполняли офтальмоскопию; до лечения, через 7 и 21 день проводили флуоресцентную ангиографию (ФАГ) и оптическую когерентную томографию (ОКТ); до лечения и через 7, 14, 21 день после операции из эксперимента выводили по 5 животных с последующей энуклеацией глазных яблок, фиксацией и окраской гематоксилин-эозином полученного материала для проведения световой микроскопии на аппарате LEICA DM750 (Leica Biosystems, Германия).

Выбор вышеуказанной дозировки фибринолитика обусловлен необходимостью создания высокой концентрации лекарственного средства, которое бы обеспечивало эффективный тромболитический эффект [8]. Ранее проведенные исследования не выявили токсического действия на сетчатку и зрительный нерв, повышения уровня офтальмотонуса и нарушения системы гемостаза [8].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты I этапа эксперимента. Уже на следующий день после воспроизведения фотоиндуцированного тромбоза при офтальмоскопии (табл. 1) у всех животных выявлялись признаки окклюзии ретинальных вен в виде их извитости и полнокровия, ступенчатости границ диска зрительного нерва (ДЗН). На 3-и сутки после развития индуцированного тромбоза ретинальных вен на глазном дне обнаруживались выраженный отек центральных отделов сетчатки и ДЗН, плазмо- и геморрагии различной формы и величины. Отмечалось полнокровие и неравномерность калибра пораженной вены сетчатки.

Таблица 1

Динамика офтальмоскопической картины при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, дни ($M \pm m$)

Table 1

Dynamics of ophthalmoscopic picture in experimental retinal veins occlusion depending on the method of treatment, days ($M \pm m$)

Офтальмоскопический признак	Основная группа животных	Группа сравнения животных
Начало резорбций плазмо- и геморрагий	$7,0 \pm 2,5$ $p_1 = 0,044$	$9,0 \pm 3,5$ $p_1 = 0,029, p_2 = 0,045$
Окончание резорбций плазмо- и геморрагий	$14,0 \pm 3,0$ $p_1 = 0,023$	$21,0 \pm 3,5$ $p_1 = 0,037, p_2 = 0,038$
Начало рассасывания отека ДЗН	$7,0 \pm 3,0$ $p_1 = 0,039$	$10,0 \pm 5,0$ $p_1 = 0,041, p_2 = 0,039$
Окончание рассасывания отека ДЗН	$14,0 \pm 2,0$ $p_1 = 0,041$	$21,0 \pm 1,5$ $p_1 = 0,048, p_2 = 0,044$
Начало рассасывания отека центральных отделов сетчатки	$7,0 \pm 4,0$ $p_1 = 0,039$	$11,0 \pm 4,0$ $p_1 = 0,029, p_2 = 0,032$
Окончание рассасывания отека центральных отделов сетчатки	$14,0 \pm 5,0$ $p_1 = 0,035$	$21,0 \pm 3,0$ $p_1 = 0,047, p_2 = 0,028$

Примечание: M – выборочное среднее значение; m – ошибка среднего. Основная группа – животные с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен после массажа пораженной вены, группа сравнения – животные с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен после введения проурокиназы; p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными показателями; p_2 – по сравнению с показателями у животных основной группы.

Данные офтальмоскопии подтверждались результатами ОКТ: уже на 3-й день после развития тромбоза ретинальных вен у всех животных определялись участки отслойки нейроэпителия разной степени выраженности за счет интерстициального отека и геморрагий вблизи ДЗН, отмечалось увеличение толщины центральных отделов сетчатки в 2,0 раза по сравнению с нормой [9] у данной породы животных ($p=0,031$).

Необходимо отметить, что сроки развития офтальмоскопических признаков фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен были сопоставимыми с таковыми при спонтанном течении окклюзии ЦВС и ее ветвей в клинической практике [10], что свидетельствует об адекватности выбранной экспериментальной модели заболевания.

Согласно результатам ФАГ, на 3-й день после развития тромбоза ретинальных вен у всех кроликов отмечалось увеличение времени венозной перфузии в 2,0 раза ($p=0,047$) по сравнению с аналогичным показателем интактных глаз кроликов. При этом у 52,5 % животных пораженная вена сетчатки не заполнялась контрастом, и отсутствовала перфузия в капиллярах на границах ишемических зон сетчатки.

По данным световой микроскопии, на 3-й день после развития тромбоза ретинальных вен в ткани сетчатки и сосудах микроциркуляторного русла у всех экспериментальных животных в просвете пораженной вены обнаруживался смешанный тромб, занимающий более половины сосудистого просвета. В структуре тромба выявлялись агрегированные эритроциты, тромбоциты и волокна фибрина, ближе к периферии визуализировались лейкоциты с пикнотичными ядрами. В ткани сетчатки обнаруживались выраженный отек и скопления форменных элементов крови.

Таким образом, в ходе I этапа эксперимента установлено, что формирование тромба при воспроизведении экспериментального фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла сетчатки с развитием венозного стаза и соответствующих клинических проявлений заболевания в виде отека ДЗН и центральных отделов сетчатки, пре- и интратретинальных кровоизлияний, полнокровия и извитости пораженного сосуда.

Результаты II этапа эксперимента. В ходе выполнения II этапа эксперимента при световой микроскопии образцов, взятых у интактных кроликов после проведения массажа ретинальных вен, не было выявлено нарушений гистоархитектоники тканей микроциркуляторного русла сетчатки и окружающих хориоретинальных структур. Стенки вен сохраняли нормальную толщину на всем протяжении без признаков повреждения. Эндотелий визуализировался на всем протяжении, в просвете сосуда спущенные эндотелиоциты не обнаруживались. Также не было выявлено изменений диаметра сосудистого просвета после манипуляции, что могло бы иметь место при выраженной компрессии сосуда.

Результаты гистологических исследований образцов, взятых на 4-й день после проведения манипуляции, подтвердили безопасность массажа ретинальных вен в раннем послеоперационном периоде. Сетчатка экспериментальных животных сохраняла нормальную толщину на всем протяжении. При проведении световой микроскопии не выявлено «просветов» между отдельными слоями ретинальной ткани, что имело бы место при развитии отека в послеоперационном периоде в ответ на механическую травму при хирургическом вмешательстве. Также не обнаруживался выход форменных элементов крови за пределы сосуда, что наблюдалось бы при повреждении венозной стенки во время манипуляции.

II этап эксперимента подтвердил безопасность предлагаемого метода лечения тромбоза ретинальных вен и позволил приступить к оценке эффективности данного метода лечения.

Результаты III этапа эксперимента. В ходе выполнения III этапа эксперимента установлено, что уже на 7-й день после проведения операции у 80,0 % животных основной группы отмечалась резорбция кровоизлияний, отека ДЗН и центральных отделов сетчатки, тогда как у кроликов группы сравнения подобные изменения офтальмоскопической картины обнаруживались только в 66,7 % случаев (табл. 1).

На 14-й день после массажа ретинальных вен у животных основной группы с фотоиндуцированным *in vivo* тромбозом регистрировалось полное рассасывание отека центральных отделов сетчатки и резорбция геморрагий, тогда как у животных группы сравнения подобные изменения отмечались только

Таблица 2

Динамика толщины центральных отделов сетчатки при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения, мкм ($M \pm m$)

Table 2

Dynamics of retina central parts thickness in experimental thrombosis of retinal veins depending on the method of treatment, μm ($M \pm m$)

Группа животных	Сроки наблюдения		
	до лечения	7-й день	21-й день
Основная	210,1 \pm 50,3	192,6 \pm 31,4 $p_1=0,044$	140,2 \pm 15,2 $p_1=0,039$
Сравнения	224,5 \pm 55,1	208,9 \pm 38,8 $p_1=0,035$	189,3 \pm 19,0 $p_1=0,030, p_2=0,049$

на 21-й день после лечения. Кроме того, у 20,0 % экспериментальных животных после преретинального введения фибринолитика сохранялись геморрагии в конце срока наблюдения.

Таким образом, массаж обтурированной ретинальной вены ускоряет резорбцию кровоизлияний в 2,0 раза ($p=0,038$) и сокращение отека центральных отделов сетчатки в 1,5 раза ($p=0,028$) по сравнению с преретинальным введением 500 МЕ проурокиназы.

По данным ОКТ (табл. 2), на 7-й день после проведения оперативного лечения отмечалось уменьшение толщины центральных отделов сетчатки – в 1,10 раза от первоначального уровня ($p=0,044$) у животных основной группы и в 1,07 раза у кроликов группы сравнения ($p=0,035$).

На 21-й день после вмешательства нормализация толщины центральных отделов сетчатки диагностировалась у 80,0 % животного основной группы и лишь у 60,0 % кроликов группы сравнения.

Сравнительный анализ полученных данных ОКТ выявил, что проведение массажа пораженной вены для лечения фотоиндуцированного тромбоза ретинальных вен в 1,5 раза ($p=0,049$) ускоряет рассасывание отека центральных отделов сетчатки по сравнению с преретинальным фибринолизом.

Согласно результатам ФАГ (табл. 3), у всех экспериментальных животных обнаруживалось замедление заполнения пораженной вены контрастом, расширение и извитость обтурированного ретинального сосуда, «зернистость» кровотока, экстравазальный выход флуоресцеина. При этом в 52,5 % случаев выявлялась полная окклюзия вен сетчатки, при которой пораженный сосуд не заполнялся контрастом и отсутствовала капиллярная перфузия на границе ишемических зон.

На 7-й день после проведения механического массажа пораженной вены сетчатки у животных основной группы в 1,44 раза от исходного уровня ($p=0,030$) уменьшалось время ретиновенозной перфузии и прекращался экстравазальный выход флуоресцеина. После преретинального фибринолиза только у 66,7 % животных группы сравнения время ретиновенозной

перфузии сокращалось в 1,3 раза ($p=0,048$), при этом в 13,3 % случаев отмечался выход контраста за пределы пораженного сосуда.

Через 21 день после оперативного вмешательства у 100 % кроликов основной группы полностью восстанавливалось кровообращение в пораженном сосуде, при этом время ретиновенозной перфузии сокращалось 2,6 раза от исходного уровня ($p=0,045$), тогда как у животных группы сравнения нормализация циркуляции крови в окклюзированном сосуде происходила только в 73,3 % случаев с сокращением времени ретиновенозной перфузии в 1,9 раза ($p=0,038$). У четверти кроликов группы сравнения выявлялась обтурация пораженной вены сетчатки.

Данные ФАГ подтвердили эффективность восстановления гемодинамики после проведения механического массажа пораженной ретинальной вены.

По данным световой микроскопии, до лечения у всех животных с фотоиндуцированным тромбозом ретинальных вен в просвете пораженного сосуда обнаруживались пристеночный тромб, плазмо- и геморрагии, а также выраженный отек ДЗН и центральных отделов сетчатки. На 7-й день после лечения у кроликов основной группы просвет пораженного сосуда был частично заполнен рыхлыми тромботическими массами. У животных группы сравнения в 26,7 % случаев просвет венозного сосуда оказался полностью обтурирован тромбом. На 14-й день после операции у всех животных основной группы обнаруживались признаки рассасывания кровоизлияний и частичная резорбция отека сетчатки. У животных группы сравнения только в 60,0 % случаев выявлялся частичный лизис геморрагий. На 21-й день после проведения лечения у кроликов основной группы просвет пораженной вены сетчатки был полностью свободным от тромботических масс, при этом в заднем полюсе отсутствовали кровоизлияния, отек ДЗН и сетчатки, тогда как у животных группы сравнения сохранялись частично резорбированные плазмо- и геморрагии. При этом в 20,0 % случаев отмечалась облитерация пораженной ретинальной вены.

По нашему мнению, массаж пораженной вены сетчатки при окклюзии ЦВС способствует восста-

Таблица 3

Динамика показателей ФАГ при экспериментальном тромбозе ретинальных вен в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Table 3

Dynamics of fluorescent angiography indicators in experimental thrombosis of retinal veins depending on the method of treatment ($M \pm m$)

Показатель ФАГ	Группа животных	Сроки наблюдения		
		до лечения	7-й день	21-й день
Ранняя ретиновенозная фаза, с	Основная	20,83±3,01	15,14±2,47 $p_1=0,042$	10,21±0,49 $p_1=0,046$
	Сравнения	21,02±3,52	19,01±3,52 $p_1=0,039, p_2=0,044$	11,54±0,50 $p_1=0,045, p_2=0,037$
Время ретиновенозной перфузии, с	Основная	13,04±3,04	9,04±2,02 $p_1=0,030$	5,03±0,52 $p_1=0,045$
	Сравнения	13,51±2,48	10,46±2,51 $p_1=0,041, p_2=0,048$	7,01±0,48 $p_1=0,038, p_2=0,047$

новлению проходимости сосуда вследствие воздействия на основное звено патогенеза – тромб. Вероятно, деликатное механическое воздействие на сосудистую стенку при массаже пораженного сосуда в эксперименте вызывает выработку и выброс эндогенных противосвертывающих факторов (таких как, например, тканевой активатор плазминогена, гепариноподобные гликозаминогликаны) и повышает их биодоступность. За счет механического массажа обтурированной ретинальной вены уменьшается степень адгезии тромба к сосудистой стенке и происходит его частичная фрагментация, вследствие чего улучшается микроциркуляция пораженной вены сетчатки за счет освобождения ее просвета от тромботических масс.

Учитывая, что предлагаемый метод лечения окклюзии вен сетчатки оказывает воздействие на обтурированный сосуд, существует потенциальный риск появления тромбоэмболических осложнений. Однако вероятность их развития минимизирует значительная разница диаметра ретинальных вен [11] и сосудов малого круга кровообращения [12], что позволяет рекомендовать предложенный метод лечения тромбоза ЦВС и ее ветвей для апробации в клинической практике.

Предложенный метод лечения – механический массаж обтурированной вены сетчатки – подтвердил свою безопасность в ходе гистологических исследований глаз интактных кроликов. При этом применение массажа ретинальной вены при фотоиндуцированном тромбозе вен сетчатки позволяет значительно улучшить микроциркуляцию пораженного сосуда, что приводит к обратному развитию патологических изменений на глазном дне у экспериментальных животных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Либман Е. С., Калева Э. В. Комплексная характеристика инвалидности вследствие офтальмологии в Российской Федерации // *Росс. офтальмол.* – 2012. – № 5. – С. 24–26. [Libman ES, Kaleeva EV. Complex characteristic of disability due to ophthalmology in the Russian Federation. *Russian Ophthalmology*. 2012;5:24–26. (In Russ.)].
2. Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32(8):1553–1565.
3. Williamson T. H. A «throttle» mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91(12):1190–1193.
4. Петрищев Н. Н., Васина Л. В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. *Трансляц. мед.* 2014;3(28):5–15. [Petrishchev NN, Vasina LV. Violation of adhesion activity as a form of endothelial dysfunction. *Translational medicine*. 2014;3(28):5–15. (In Russ.)].
5. Dixon SG. Retinal vascular occlusion: a window to diagnosis of familial and acquired thrombophilia and hypofibrinolysis, with important ramifications for pregnancy outcomes. *Clin. Ophthalmol.* 2016;10:1479–1486.

6. Ip M, Hendrick A. Retinal vein occlusion: review. *Asia Pac. J. Ophthalmol.* 2018;7(1):40–45.

7. Белый Ю. А., Терещенко А. В., Шацких А. В. и др. Экспериментальное исследование динамики иммуноэкспрессии VEGF-фактора в тканях сетчатки на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки // *Офтальмология.* – 2014. – № 11 (2). – С. 32–38. [Bely YuA, Tereshchenko AV, Shatskikh AV et al. Experimental study of the dynamics of immunoeexpression of VEGF-factor in retinal tissues on the model of photo-induced thrombosis of the branch of the central retinal vein. *Ophthalmology*. 2014;11(2):32–38 (In Russ.)]. Doi: 10.18008/1816-5095-2014-2-32-38.

8. Петрачков Д. В., Кривошеина О. И., Запускалов И. В. Наш опыт лечения тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей с помощью эпиретинального введения гемазы // *Офтальмохирургия.* – 2008. – № 4. – С. 32–34. [Petrachkov DV, Krivosheina OI, Zapuskalov IV, Petrachkov DV, Krivosheina OI, Zapuskalov IV. Our experience in the treatment of thrombosis of the central retinal vein and its branches using epiretinal administration of hemase. *Ophthalmic surgery*. 2008;4:32–34. (In Russ.)].

9. Alkin Z, Kashani AH, Lopez-Jaime GP et al. Quantitative analysis of retinal structures using spectral domain optical coherence tomography in normal rabbits. *Current eye research*. 2013;38.2:299–304.

10. Сушкевич Н. Г. Патологические системы гемостаза при тромбофилиях. Патогенез. 2008;6(4):4–23. [Sushkevich NG. Pathological systems of hemostasis in thrombophilia. *Pathogenesis*. 2008;6(4):4–23. (In Russ.)].

11. Запускалов И. В., Кривошеина О. И., Хороших Ю. И. Биомеханика «периферического сердца» в тканях глаза. Томск: Иван Федоров, 2013. – 140 с. [Zapuskalov IV, Krivosheina OI, Khoroshikh YuI. *Biomechanics of the «Peripheral Heart» in Eye Tissues*. Tomsk: Ivan Fedorov, 2013;140. (In Russ.)].

12. Хирургическая анатомия груди / под ред. А. Н. Максимова. – М.: Медгиз, 1955. – С. 196–219. [Maksimova AN. *Surgical anatomy of the breast*. M.: Medgiz, 1955:196–219. (In Russ.)].

Информация об авторах

Крылова Анна Андреевна – ассистент кафедры офтальмологии, врач-офтальмолог ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, e-mail: krilovane@yandex.ru.

Кривошеина Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, e-mail: oikr@yandex.ru.

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск, e-mail: urazova72@yandex.ru.

Authors information

Krylova Anna Andreevna – assistant of the Ophthalmology Department, ophthalmologist of the Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: krilovane@yandex.ru.

Krivosheina Olga Ivanovna – DM, Professor, Head of the Ophthalmology Department of the Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: oikr@yandex.ru.

Urazova Olga Ivanovna – DM, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department of the Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: urazova72@yandex.ru.

УДК 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

Т. Г. ГРИШАЧЁВА

Влияние фотоактивированного копропорфирина на микроциркуляцию

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
e-mail: laser82@mail.ru

Статья поступила в редакцию 04.12.18; принята к печати 28.12.18

Резюме

Цель исследования – изучить влияние фотоактивированного копропорфирина III (КП III) на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс.

Материал и методы. Исследование проводили на 20 крысах-самцах, которых разделили на 4 группы: контроль; влияние КП III; влияние лазерного облучения; влияние лазерного облучения на фоне предварительного введения КП III. Объектом исследования были венулы (20–40 мкм) брыжейки тонкой кишки крыс. Исследование скорости кровотока в венулах проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии. Регистрация скоростных параметров микроциркуляции осуществлялась с помощью быстродействующей видеокамеры Basler acA2000 (Германия). Копропорфин III («Элест», Россия) в дозе 10 мг/кг вводили в хвостовую вену за 3 ч до облучения. Облучение проводили с помощью полупроводникового лазерного аппарата «Лакhta Милон» («Квалитек», Россия) ($\lambda=635$ нм; 0,1 Вт/см²; 300 с; 30 Дж/см²).

Результаты. Введение КП III без последующего облучения не повлияло на изменение скорости кровотока в течение всего периода наблюдения. Лазерное облучение венул без предварительного введения КП III приводило к увеличению скорости кровотока на 39,1 % ($p<0,05$). После лазерного облучения венул в той же дозе на фоне предварительного введения КП III наблюдалось постепенное уменьшение скорости кровотока уже после прекращения процесса фотоактивации.

Выводы. Изучено влияние фотоактивированного КП III на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс. Изменения кровотока в венулах в брыжейке крыс под воздействием КП III при используемых параметрах лазерного облучения развиваются, главным образом, в пострадиационном периоде и, по-видимому, связаны с дисфункцией эндотелия.

Ключевые слова: микроциркуляция, фотосенсибилизатор, копропорфин, фотодинамическая терапия, скорость кровотока, крысы

Для цитирования: Гришачёва Т. Г. Влияние фотоактивированного копропорфирина на микроциркуляцию. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(4):75–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

UDC 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

T. G. GRISHACHEVA

Influence of photoactivated coproporphyrin on microcirculation

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg
197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo street, 6-8
e-mail: laser82@mail.ru

Received 04.12.18; accepted 28.12.18

Summary

The aim – to investigate the effect of photoactivated coproporphyrin III (KP III) on microcirculation in the rat mesenteric vascular bed.

Material and methods. The study was performed on 20 male rats, divided into 4 groups: 1) control; 2) KP III; 3) laser irradiation; 4) laser irradiation on combined with prior administration of the KP III. The object of the study was venules (20–40 μ m) of the mesentery of the small intestine. The study of blood flow velocity in the venules was performed using the method of intravital biomicroscopy. The velocity parameters were registered using a high-speed video camera Basler acA2000 (Germany). Coproporphyrin III (*Elast*, Russia) at a dose of 10 mg/kg was injected into the tail vein 3 hours before laser irradiation. Irradiation was performed using a Lakhta Milon semiconductor laser apparatus (*Qualitek*, Russia) ($\lambda=635$ nm, 0.1 W/cm²; 300 s; 30 J/cm²).

Results. Administration of KP III without subsequent irradiation did not affect the blood flow velocity during the entire observation period. Laser irradiation of venules without prior administration of KP III led to an increase in blood flow velocity by 39.1 % ($p < 0.05$). After laser irradiation and administration of KP III, there was a gradual decrease in flow velocity after the photoactivation process.

Conclusions. We studied the effect of photoactivated KP III on microcirculation in the mesentery of the small intestine of rats. Changes in the blood flow velocity in the venules of the mesentery affected by KP III and laser irradiation develop mainly in the post-radiation period and could be associated with endothelial dysfunction.

Keywords: microcirculation, photosensitizer, coproporphirin, photodynamic therapy, mean blood velocity, rats

For citation: Grishacheva T. G. Influence of photoactivated coproporphirin on microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17(4):75–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-75-80

Введение

Основные механизмы фотодинамической терапии (ФДТ) опухолей включают непосредственное действие на патологически измененные клетки и сосуды микроциркуляторного русла [1, 2]. Степень выраженности этих эффектов может зависеть от используемого фотосенсибилизатора (ФС).

Одними из первых веществ, которые применялись в качестве ФС, были производные порфирина – гематопорфирин, протопорфирин [3–5]. В настоящее время накоплен большой клинический опыт применения таких производных гематопорфирина, как Фотофрин (США) и Фотогем (Россия) [5–7]. Среди фотосенсибилизаторов порфиринового ряда, которые применяются для фотодинамической терапии в эксперименте, известны также копропорфирин III и Zn-копропорфирин. В ряде исследований было показано, что эти ФС накапливаются в опухолях, и их активация светом (532 или 635 нм) приводит к образованию активных форм кислорода, которые вызывают гибель опухолевых клеток и повреждают сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) опухоли и прилежащих тканей [8–11].

В сравнительных исследованиях эффективности ФДТ экспериментальных опухолей с использованием Zn-копропорфирина и гематопорфирина была показана меньшая токсичность Zn-копропорфирина, при этом противоопухолевая активность обоих ФС была сопоставима [12].

Имеются данные о влиянии фотоактивированного Zn-копропорфирина на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс у интактных животных. Было показано, что остановка кровотока в венулах (диаметром 20–50 мкм) происходила при активации светом Nd:YAG-лазера (532 нм) в дозе 300–350 Дж/см², а в артериолах (диаметром 20–30 мкм) – при 450 Дж/см² [13].

В литературе имеются данные о том, что производные порфирина накапливаются в структурах сосудистой стенки, причем их цитотоксическое действие на эндотелий *in vitro* зависит от физико-химических свойств ФС. В частности, липофильный протопорфирин оказался более активным, чем гидрофильный копропорфирин [14].

В настоящее время разработан метод получения копропорфирина при культивировании штамма из рода *Arthrobacter* на среде, содержащей гидролизат белка, отдельные аминокислоты, глюкозу и соли [15]. Показана эффективность использования КП III в качестве ФС при ФДТ опухолей в эксперименте и в ветеринарной практике [10, 16].

Данное исследование посвящено изучению влияния копропорфирина, полученного биотехнологическим методом, на микроциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крыс при активации лазерным излучением 635 нм.

Материал и методы исследования

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар массой 250–350 г (питомник лабораторных животных «Рапполово» РАМН) в полном соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» [17].

Исследование гемомикроциркуляции в брыжейке тонкой кишки крыс. Исследование микроциркуляции проводили с использованием метода прижизненной биомикроскопии. Данный метод позволяет одновременно оценивать как структурные особенности, так и функциональные изменения микрососудов [18].

Объект исследования: венулы брыжейки тонкой кишки крыс диаметром 20–40 мкм.

В начале эксперимента животных наркотизировали: смесь Золетил-50 (*Virbac Sante Animale*, Франция) 2 мл и Ксила (ксилазин гидрохлорид 20 мг/мл, *Interchemie werken «De Adelaar» B.V.*, Нидерланды) – 1 мл вводили внутримышечно в дозе 0,75 мл/кг. Через нижнесрединный доступ извлекали петлю тонкой кишки, примыкающую к мезоаппендиксу. Животное находилось на термостатируемом столике (KEL-2000, Великобритания), имеющем окно для проходящего света, выполненного из кварцевого стекла, над которым размещали петлю брыжейки тонкой кишки. Орошение исследуемого участка брыжейки осуществляли с помощью автоматизированного дозатора (SK-500I, Китай) стерильным физиологическим раствором (0,9 % NaCl), температура раствора – 37,5 °С. Для визуальной фиксации скорости кровотока использовался микроскоп Wild M420, объектив (Makrozoom 6.3-32x), быстродействующую цифровую камеру Basler acA2000, которая позволяет получать линейные изображения с частотой 8000 к/с.

Используемый фотосенсибилизатор: Копропорфирин («Элест», Россия). Структурная формула и спектр поглощения КП III показана на рис. 1. КП III в дозе 10 мг/кг вводили в хвостовую вену за 3 ч до облучения. При выборе дозы КП III исходили из данных литературы [19].

Как видно из рис. 1, основной пик спектра поглощения КП III находится в диапазоне УФ-света.

Копропорфирин III

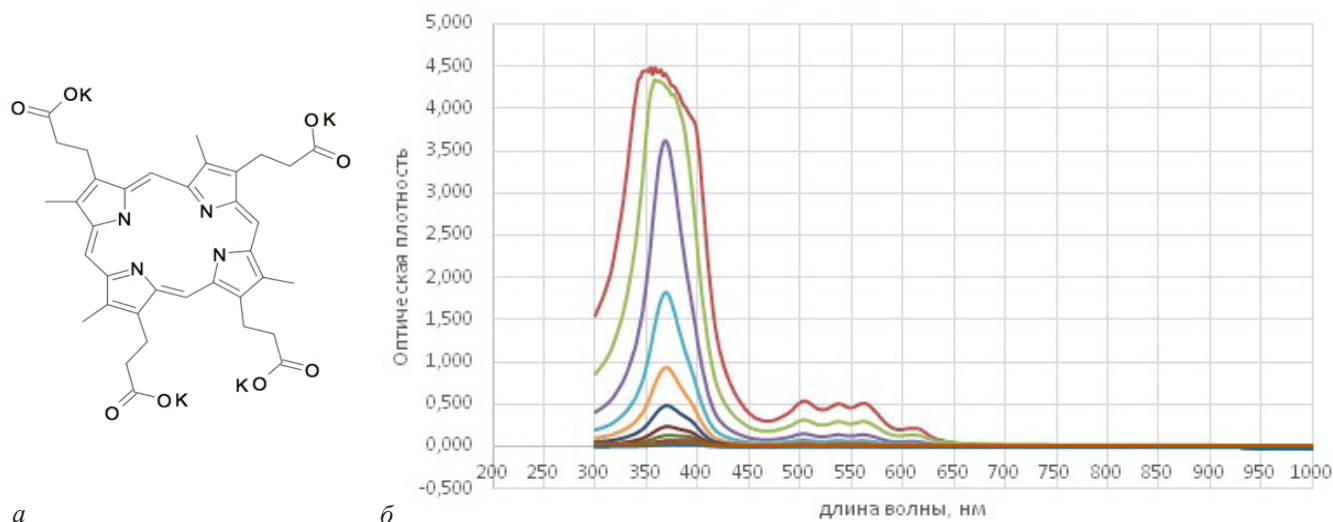


Рис. 1. Структурная формула (а) и спектр поглощения (б) КП III

Fig. 1. Structural formula (a) and absorption spectrum (b) of KP III

Мы использовали длину волны в красном спектре (635 нм), так как именно эта длина волны чаще применяется при ФДТ [20].

Облучение венул брыжейки проводили с помощью полупроводникового лазера «Лахта Милон» («Квалитек», Россия) с непрерывной генерацией ($\lambda=635$ нм). Лазерное излучение вводили в оптическую систему микроскопа с помощью световода («Полироник», Россия) и фокусировали на 1 венулу в зоне наблюдения: диаметр пятна – 200 мкм. Мощность облучения в плоскости объекта (0,35 мВт) контролировали с помощью измерителя мощности (Advantest Q8230) перед каждым экспериментом. Плотность мощности в плоскости объекта составила 0,1 Вт/см²; суммарная доза облучения за время лазерной экспозиции 5 мин – 30 Дж/см².

Схема проведения эксперимента:

- запись исходного кровотока в течение 180 с;
- воздействие лазерным излучением и регистрация во время воздействия – 300 с;
- регистрация кровотока после воздействия – 300 с.

Животных разделили на 4 группы: 1-я группа – интактные крысы (n=5); 2-я группа – введение КП III (n=5); 3-я группа – лазерное облучение 635 нм (n=5); 4 группа – лазерное облучение на фоне предварительного введения КП III (n=5).

Статистическая обработка данных. Обработку результатов наблюдений проводили с помощью программного обеспечения «МультиМедиа Каталог» (Россия). Данные опытов в каждой группе были объединены в один ряд. Все значения, попавшие в интервал, проинтегрированы и усреднены, получены средние интегральные данные для каждого интервала. Полученный временной ряд сглажен преобразованием Фурье с полосой пропускания 3 (использовался табличный процессор «Microsoft Excel» и программная аналитическая платформа «Deductor Studio»). Принятый уровень значимости составил $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Скорость кровотока в венулах брыжейки тонкой кишки крыс регистрировалась непрерывно в течение всего эксперимента (13 мин). Данные по скорости в этом промежутке времени получали путем расчета среднего арифметического значения без учета случайных выбросов, связанных с чувствительностью камеры. Сглаживание методом фильтрации частотного спектра позволяет очистить график от случайных значений (ошибки измерений, шумы) и смоделировать изменения в скорости кровотока. У интактных крыс в течение всего периода наблюдения медиана скорости кровотока в венулах составляла 5015,88 (4220–5344) мкм/с. Введение КП III без последующего облучения не приводило к значимым изменениям скорости кровотока.

Во время лазерного облучения венул брыжейки интактных крыс (635 нм) в течение 5 мин скорость кровотока изменялась в пределах собственных флуктуаций (рис. 2). Так, через 3 мин после начала облучения, что соответствует 18 Дж/см², увеличение скорости кровотока составило 18,4 % ($p>0,05$). К концу периода облучения суммарная доза составила 30 Дж/см², и скорость кровотока увеличилась к этому периоду на 24,6 % ($p<0,05$). В пострadiационном периоде увеличение скорости кровотока продолжалось. К концу периода наблюдения увеличение скорости кровотока было значимым по сравнению с исходной и составило 39,1 % ($p<0,01$).

Воздействие на микрососуды лазерным излучением в присутствии КП III приводило в процессе облучения к незначительным колебаниям скорости кровотока, однако, в отличие от опытов с облучением интактных животных в том же режиме, ни в одном из экспериментов не наблюдалось значимого увеличения скорости кровотока. К концу периода облучения скорость кровотока снизилась на 31,5 % ($p<0,05$), через 2 мин после завершения облучения – снизилась в 2 раза ($p<0,01$). К концу периода наблюдения в большей части экспериментов происходила полная

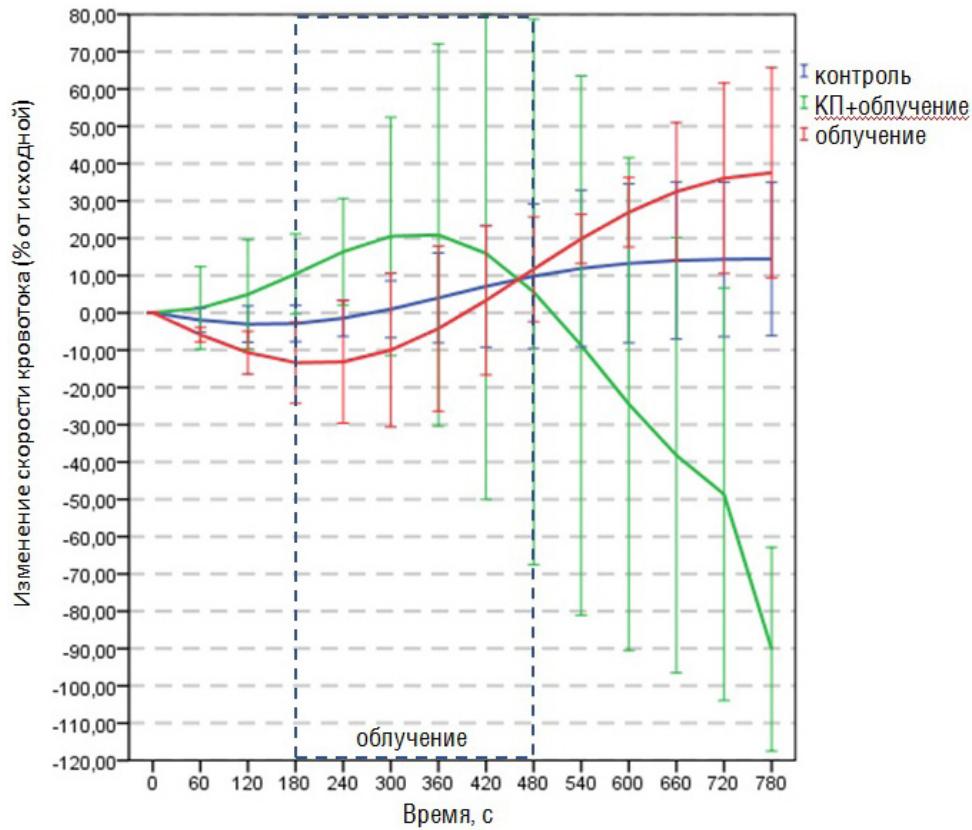


Рис. 2. Изменение скорости кровотока (% от исходной) в венулах брыжейки тонкой кишки крыс при активации светом (635 нм; 0,1 Вт/см²; 5 мин; 30 Дж/см²) без и в присутствии КП III: синий – контроль; красный – облучение intactных крыс; зеленый – облучение на фоне предварительного введения КП III

Fig. 2. Change in blood flow velocity (% of baseline) in the venules of the mesentery of rats after activation with light (635 nm; 0.1 W/cm²; 5 min; 30 J/cm²) without and in the presence of KP III: blue – control; red – irradiation of intact rats; green – irradiation after i.v. injection of KP III

остановка кровотока, а в некоторых экспериментах происходило восстановление скорости кровотока.

Во время лазерной экспозиции в группе крыс, которым предварительно вводили КП III, визуальные изменения структуры потока были незначительные. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов, образование сладжей, в некоторых случаях тромбоз венул

наблюдались уже после лазерного облучения, что приводило к замедлению кровотока (рис. 3).

Проведенные исследования показали, что лазерное облучение в используемом режиме (635 нм; 0,1 Вт/см²; 5 мин; 30 Дж/см²) у intactных животных вызывает в пострadiационном периоде значимое увеличение скорости кровотока в венулах, в то время



а



б

Рис. 3. Венула брыжейки тонкой кишки крыс, диаметром 38 мкм.

Концентрация копропорфирина – 10 мг/кг, вводился внутривенно за 3 ч до облучения: а – до лазерной активации; б – после облучения (635 нм; 0,1 Вт/см²; 5 мин; 30 Дж/см²)

Fig. 3. Venule mesentery of the small intestine of rats with a diameter of 38 microns.

The concentration of coproporphyrin – 10 mg/kg, was administered intravenously 3 hours before irradiation: а – before laser activation; б – after irradiation (635 nm; 0.1 W/cm²; 5 min; 30 J/cm²)

как после облучения в том же режиме на фоне предварительного введения КП III этого не наблюдается, более того, в пострadiационном периоде происходит значимое замедление кровотока.

В литературе имеются единичные данные о влиянии фотоактивированного КП на микроциркуляцию. Так, по данным A. Saito et al. (1997), введение крысам Zn-КП (3 и 5 мг/кг) без облучения не приводило к структурно-функциональным изменениям МЦР в сосудах брыжейки [13], что согласуется с результатами наших экспериментов. В опытах с облучением сосудов на фоне предварительного введения Zn-копропорфирина авторы наблюдали агрегацию тромбоцитов и образование тромбоцитарных тромбов. Во всех венах через 50–60 мин облучения, что соответствует 300–350 Дж/см², наблюдался стаз, а в 20 % артериол это происходило при дозах 400–450 Дж/см². В наших опытах при активации КП III лазером 635 нм изменения скорости кровотока в венах наблюдались в основном в пострadiационном периоде и предшествовали образованию тромбов, что, по всей видимости, связано с начальными процессами адгезии тромбоцитов и лейкоцитов.

W. Strauss et al. (1997) привели сравнительное исследование действия фотоактивированных с помощью He-Ne-лазера (633 нм; 20 мВт; 70 мВт/см²; 68 Дж/см²) протопорфирина IX, уропорфирина III и копропорфирина III на микроциркуляцию хориоаллантаоидной мембраны цыплят [14]. Наибольшее повреждение, которое сопровождалось стазом в сосудах, происходило при активации протопорфирина IX. В экспериментах с уропорфирином III и копропорфирином III при тех же дозах наблюдались констрикция и денатурация хориоаллантаоидной мембраны цыплят. Авторы не измеряли скорость кровотока и наблюдали первые изменения структуры потока крови в просвете сосудов при наборе 17 Дж/см² (4 мин облучения), которые прогрессировали по мере увеличения дозы облучения до 68 Дж/см². Особенностью этих экспериментов является то, что авторы наблюдали за изменениями через 6 ч после облучения. В наших опытах направленность изменений была той же, но мы наблюдали изменения сразу после облучения.

В исследовании с копропорфирином (10 мг/кг) Г. В. Барабанщиковой и др. [19] при облучении лазером 635 нм в течение 1 мин венул брыжейки тонкой кишки крыс, но при очень высокой плотности мощности наблюдали стремительные изменения скорости кровотока, в 50 % случаев наблюдали полную потерю сосудом его функциональных свойств, что может быть связано с тепловыми эффектами лазерного излучения. В наших предварительных исследованиях было показано, что повышение температуры облучаемой зоны не влияет на динамику в микрососудах [21].

Механизмы, лежащие в основе сосудистых эффектов фотодинамической терапии, многообразны: индуцированная активными формами кислорода дисфункция эндотелия, сопровождающаяся экспрессией молекул адгезии, увеличением проницаемости стенок сосудов, образованием тромбов, замедлением кровотока, развитием сладжей, вплоть до остановки кровотока в сосудах микроциркуляторного русла.

С учетом того, что имеются данные о том, что КП накапливается в сосудистой стенке, мы полагаем, что изменения МЦР, наблюдаемые в эксперименте, связаны преимущественно с дисфункцией эндотелия. Тот факт, что изменения происходят и в пострadiационном периоде, подтверждает эти предположения и указывает на то, что основной мишенью является эндотелий.

Литература / References

1. Chuannong Zhou. Mechanisms of tumor destruction caused by photodynamic therapy. Proc. SPIE 5967, 2004 Shanghai International Conference on Laser Medicine and Surgery, 596706 (11 September 2006). Doi: 10.1117/12.639100.
2. Wang W, Moriyama LT, Bagnato VS. Photodynamic therapy induced vascular damage: an overview of experimental PDT. Laser Physics Letters. 2012;10(2):023001. Doi: 10.1088/1612-2011/10/2/023001.
3. Richard L Lipson, Edward J Baldes, Arthur M Olsen. The Use of a Derivative of Hematoporphyrin in Tumor Detection. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1961;26 (Is. 1):1–11. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/26.1.1> (accessed 18.12.2018).
4. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A et al. Photodynamic therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978;38:2628–2635.
5. Dougherty TJ. Hematoporphyrin derivative for detection and treatment of cancer. J. Surg. Oncol. 1980;15:209–210. Doi:10.1002/jso.2930150303.
6. Eugeny Ph Stranadko, Eugeny Ph Stranadko, Oleg K Skobelkin et al. Photodynamic therapy of cancer: five-year clinical experience”, Proc. SPIE 3191, Photochemotherapy: Photodynamic Therapy and Other Modalities III. 1997;29 Dec. Doi: 10.1117/12.297812.
7. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2004;1(4):279–293. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s1572-1000\(05\)00007-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1572-1000(05)00007-4) (accessed 18.12.2018).
8. Beckmann S, Wessel T, Franck B et al. Coproporphyrin II for Photodynamic Therapy. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1990;29:1395–1397. Doi:10.1002/anie.199013951.
9. Yamamoto M, Nagano T, Okura I et al. Production of singlet oxygen on irradiation of a photodynamic therapy agent, zinc-coproporphyrin III, with low host toxicity. Biometals. 2003;16:591–597.
10. Малков М. А., Петрищев Н. Н., Мишуткин С. Н. Разработка способа фотодинамической терапии для лечения неопластических новообразований с использованием фотосенсибилизатора на основе препарата копропорфирин // Фундамент. исслед. – 2008. – № 1. – С. 142–146. [Malkov MA, Petrishchev NN, Mishutkin SN. Razrabotka sposoba fotodinamicheskoi terapii dlya lecheniya neoplasticheskikh novoobrazovaniy s ispol'zovaniem fotosensibilizatora na osnove preparata koproporfirin. Fundamental'nye issledovaniya. 2008;1:142–146. (In Russ.)].
11. Ozawa H, Asahina T, Murakami H et al. Zinc Coproporphyrin I Derived from Meconium Has an Antitumor Effect Associated with Singlet Oxygen Generation. Fetal Diagn Ther. 2013;33:90–97. Doi: 10.1159/000342419.
12. Toriya M, Yamamoto M, Saeki K et al. Antitumor effect of photodynamic therapy with zincphyrin, zinc-coproporphyrin III, in mice. Biosci Biotechnol Biochem. 2001;65(2):363–370. Doi: 10.1271/bbb.65.363.
13. Saito A, Nagao T, Minamitani H et al. Vascular shut down effect on the microcirculation in photodynamic thera-

py using zinc coproporphyrin. *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 'Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering'* (Cat. No. 97CH36136), Chicago, IL, USA, 1997;5:2294–2295. Doi: 10.1109/IEMBS.1997.758821.

14. Strauss WSL, Sailer R, Schneckenburger H et al. Photodynamic efficacy of naturally occurring porphyrins in endothelial cells in vitro and microvasculature in vivo. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Elsevier BV; 1997;39(2):176–84. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344\(97\)00002-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344(97)00002-X) (accessed 18.12.2018).

15. Малков М. А., Мишуткин С. Н., Момот Н. Н. Способ выделения и очистки копропорфирина III: патент на изобретение RUS 2334511. 17.11.2006. 2008. [Malkov MA, Mishutkin SN, Momot NN. *Sposob vydeleniya i ochistki koproporfirina III. Patent na izobretenie RUS 2334511*. 17.11.2006. 2008. (In Russ.)].

16. Belousova IM, Dobrun MV, Galebskaya LV et al. New preparation based on coproporphyrin III for photoluminescence diagnostics and photodynamic therapy / Rosanov NN, Venediktov VY, editors. *Laser Optics 2010*;16.Jul 16. Available at: <http://dx.doi.org/10.1117/12.896108> (accessed 18.12.2018).

17. Белозерцева И. В., Драволлина О. А., Тур М. А. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова / под ред. Э. Э. Звартау. – СПб.: ПСПбГМУ, 2014. – 80 с. [Belozerceva IV, Dravolina OA, Tur MA. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh dlya nauchnykh i uchebnykh celej v PSPbGMU im. akad. I. P. Pavlova* / eds by EE Zvartau. SPb.: PSPbGMU, 2014, 80 p. (In Russ.)].

18. Михайлова И. А. Связь параметров процесса тромбообразования и скорости кровотока в микрососудах брюжейки крысы // *Росс. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 1991. – Т. 77, № 6. – С. 95–99. [Mikhaylova IA. *The link between the parameters of the thrombus formation process and blood flow velocity in the microvessels of the rat mesen-*

tery. Fiziol Zh SSSR Im IM Sechenova. 1991;77(6):95–99. (In Russ.)].

19. Барабанищикова Г. В., Кузьмин Д. Н., Кувалдин Э. В. и др. Влияние лазериндуцированной фотохимической реакции копропорфирина III на функциональные свойства сосудов микроциркуляторного русла // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2004. – Т. 3, № 3 (13). – С. 64–67. [Barabanshchikova GV, Kuz'min DN, Kuvardin EV, Malkov MA, Mel'nikov AS. *Vliyanie lazerindutsirovannoi fotokhimicheskoi reaktsii koproporfirina III na funktsional'nye svoystva sosudov mikrotsirkulyatornogo rusla. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2004; 3(13):64–67. (In Russ.)].

20. Markwardt NA, Haj-Hosseini N, Hollnburger B et al. 405 nm versus 633 nm for protoporphyrin IX excitation in fluorescence-guided stereotactic biopsy of brain tumors. *J. Biophotonics*. 2015;9:901–912.

21. Петрищев Н. Н., Гришачева Т. Г., Михайлова И. А. и др. О возможном влиянии температурных эффектов на светочувствительность микрососудов в присутствии фотосенсибилизаторов // *Лазер. мед.* – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 29–32. [Petrishchev NN, Gryshachova TG, Mikhailova IA, Chifu SG, Kuvardin ES. *Possible influence of temperature effects on microvessel photosensitivity in the presence of photosensitizers. Laser medicine*. 2015; 19(1):29–32. (In Russ.)].

Информация об авторе

Гришачёва Татьяна Георгиевна – младший научный сотрудник Центра лазерной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, e-mail: laser82@mail.ru.

Author information

Grishacheva Tatyana G. – junior researcher of Laser center of Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, e-mail: laser82@mail.ru.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. **Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf. Наилучший формат – *.rtf, так как в нем исключается конфликт между различными версиями программы MS Word).

2. **Объем полного текста** рукописи должен составлять примерно 0,5 авторского листа (20 000 знаков).

3. **Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно проводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. **Файл с текстом статьи,** загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.).

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–300 слов. В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/> (англ.) или: [http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19\(рус.\)](http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19(рус.)).

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова – от 3 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

В основу настоящих требований положен House Style Guide МАИК, полностью ознакомиться можно по ссылке: <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>.

- **Summary.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию; Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

- **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion – Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

- **Благодарности** на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- **Благодарности** на английском языке (Acknowledgements).

- **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

- **Список литературы** (и перевод). Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке. Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5]. Внимание, НЕ ЦИТИРУЮТСЯ: тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами; статистические сборники (указываются в постраничных сносках); диссертации без депонирования не указываются вообще! Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфиче-

ским способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN). Все имена авторов русскоязычных источников необходимо писать на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников – на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. В начале пишется фамилия автора, затем – инициалы. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала. Пример оформления:

Дулаев А. Л., Цед А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2016;23(1):54–58.

Aleksandr K. Dulaev, Aleksandr N. Tsed, Kutmunaly T. Usubaliev, Konstantin G. Iljushchenko, Nikita E. Mushtin Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova. 2016;23(1):54–58. (In Russ.)

• **Таблицы** должны быть выполнены в программе MS Word. Их следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо переводить на английский.

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала – минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Кроме того, для каждого рисунка должен быть предоставлен отдельный файл того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.png, *.xls, *.cdr и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны. Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.

• **Фотографии**, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx – в случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

7. Письмо-сопровождение, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов "название статьи" в неограниченном количестве экземпляров в журнале "Регионарное кровообращение и микроциркуляция", включая электронную версию журнала».

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

• Телефон (812) 499–70–35 • Тел/факс (812) 499–70–69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – профессор *Н. Н. Петрищев*
Зам. главного редактора – д-р мед. наук *Т. Д. Власов*
Ответственный секретарь – д-р мед. наук *С. Н. Тульцева*

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – В. А. Черникова
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Author guidelines

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. **Manuscript requirements.** We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx and *.rtf formats). The best format is *.rtf as it excludes conflict between different versions of MS Word program.

2. **Length of the manuscript** should be about 20,000 typographical units.

3. **Text formatting.** Lettering should be in Times New Roman (font size 12 pt with 1.0 line spacing and 2 cm margins. Kindly refrain from using underlining in your document (italic and bold formatting is acceptable). Repeating blanks and excessive line breaks should be removed from the text in automatic regime through Microsoft word service «find and replace text».

4. **File structure.** The journal editorial board prefers to receive a manuscript as a single complete file with all figures, tables and any additional supplemental materials. Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* Family name(s) should be put before given name(s) and patronymic(s) (if applicable) (Smith J., Nakamoto K., Pavlov I. P., etc).

- *Name of institution* should be official and complete, without abbreviation. If the authors are from different institutions, it is necessary to link the names of institutions and family names, given names and patronymics by adding superscript numbers before the names of institutions and family names of corresponding authors.

- *Russian Annotation* of an original study should start with some brief background information and statement of the study's aims, followed by materials and methods and finishing with the results and conclusions. The resume should completely correspond to the article content. Please note that your abstract should be within 200–300 words. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Article title.*

- *Keywords.* Provide 3-10 keywords necessary for indexing purposes. Keywords in Russian should match pairwise those in English. These requirements are based on House Style Guide that can be found at <http://www.maik.ru/ru/translation/hsg/>.

- *Summary.* English version of the abstract should completely correspond to Russian version in terms of content and structure and be written in good English.

- *Article title.* English title should be formulated in good English and completely match Russian title. Words in English title should start from capital letters except prepositions and conjunctions, for example: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- *Author names.* Family names, given names and patronymics should be given as they appear in your international passport or in papers published earlier in international journals, for example: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have an international passport should use transliteration standard BGN/PCGN.

- *Affiliation.* Full official English name(s) of institution(s) should be indicated. The most comprehensive list of Russian institutions and their official English names can be found at eLibrary.ru.

- *Keywords.* In order to choose keywords in English, Medical Subject Headings (MeSH) should be used.

- *Full text* (in Russian and/or in English) must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated.

- *Acknowledgements in Russian.* Those individuals who provided help during the research but are not authors as well as information about funding of research and preparation of the paper (fund, commercial or governmental organization, private individual, etc). It is not required to indicate the amount of funding.

- *Acknowledgements in English.*

- *Conflict of interest.* The authors are required to disclose potential and evident conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest is any situation (financial relationships, work at institutions interested in published material financially or politically, job duties, etc) that can influence the author(s) and lead to concealing, falsification of the data or their misinterpretation. Disclosure of the conflict of interest by one or a few authors does not cause rejection to publish the paper. Evidence for concealment of potential and evident conflicts of interest may imply rejection of consideration and publication of the manuscript;

- *Reference list.* Reference list should comply with the requirements of Vancouver style, with indication of DOI (digital object identifier) at the end of each reference. DOI can be found at <http://search.crossref.org>. To obtain DOI, it is necessary to type article title in English in search box. Number the references in square brackets ([1, 2, 3, 4, 5]) in the list in the order in which they appear in the text, not in alphabetical order. Conference abstracts and textbooks are not cited. Conference proceedings www.microcirculation.ru 17 (3)/2018 Regional hemodynamics and microcirculation may be included in the reference list only if they can be found with search engines; statistical books (indicated in borderline references); dissertations without deposit are not indicated. References may include printed (published) and on-line editions (books with ISBN or papers from journals with ISBN). All Russian authors' names are given in transliteration in the system BSI whereas foreign authors' names are given in English. Russian journal titles in English should be taken from the publisher (usually journal site has an English version). The titles of foreign journals and books should be given in the original. Indicate all authors. It is not allowed to exchange the names of authors in published sources. Family name precedes given name initials. It is recommended to use the standard BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use). For transliteration of the text in compliance with BGN standard use reference <http://ru.translit.ru/?account=bgn>. The authors are responsible for accuracy and authenticity of the data given in the submitted manuscript.

Example of a reference: Puri R, Leong DP, Nicholls SJ et al. Coronary artery wall shear stress is associated with endothelial dysfunction and expansive arterial remodelling in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2015;10(12):1440–1148. Doi: 10.4244/EIJV10I12A249.

- *Tables* are drawn in MS Word. They should be put in the text, they should have numbered title and user-friendly clearly denoted graphic charts. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text but does not duplicate them. Table references must be given in the text. Table titles should be translated into English.

• **Figures** (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office should be clear and contrast. Graphic material should be minimal, but sufficient to completely describe the experimental data. Each figure should be placed in the text and have a numbered legend. In addition, a separate file (in formats *.png, *.xls, *.cdr) must be supplied for each figure. References to figures in the text are required. Legends must be translated into English.

• **Photographs and screenshots** must be uploaded separately in formats *.jpg, *.tif, *.bmp, *.gif (*.doc and *.docx – in case of making additional marks in image). Image resolution should be ≥ 300 dpi. Image files are assigned names corresponding to the figure number in the text. A separate figure legend corresponding to the title of photograph in the text should be included in file description (example: Fig 1. Sechenov Ivan Mikhaylovich).

5. **Compliance with ethical standards.** Publication of the results of original study requires an informed consent statement signed by the authors. All animal experiments should comply with ethical principles and guidelines of biomedical research involving animals. In both cases it should be clearly indicated that the protocol is approved by Ethics Committee, including the name of organization, its address, protocol number and the date of Committee meeting.

6. **Supporting documents.** Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format). Supporting documents include cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of institution and by all coauthors (for each institution indicated in manuscript a separate cover letter is required). Cover letter should state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, and that there is no conflict of interest. Article contains no information that is not subject to publishing.

7. **Cover letter** signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal "Regional hemodynamics and microcirculation", including on-line version». The content should be uploaded on the journal site. Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirculation.ru>.

ELECTRONIC VERSION OF MANUSCRIPT SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL SITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

• Telephone (812) 499-70-35 • Fax (812) 499-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – *N. N. Petrishchev*
Vice editor – *T. D. Vlasov*
Senior Associate Editor – *S. N. Tultseva*
E-mail address for correspondence: tultseva@yandex.ru

Layout designer – A. A. Chirkova
Corrector – V. A. Chernikova
Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy Str., St. Petersburg, Russian Federation, 197022