



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 18

2019

№ 2 (70)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

М. И. Михайличенко, К. Г. Шаповалов
Микроциркуляторные нарушения
в патогенезе местной холодовой травмы

4

M. I. Mikhailichenko, K. G. Shapovalov
Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local
cold injuries

Р. В. Украинец, Ю. С. Корнева
Васкуляризация ткани эндометрия в условиях брюшной
полости – важнейшее звено патогенеза эндометриоза
или его «ахиллесова пята» с точки зрения лечения?
(обзор литературы)

12

R. V. Ukrainets, Yu. S. Korneva
Vascularization of endometrial tissue in abdominal
cavity – the most important link in the pathogenesis
of endometriosis or its vulnerable spot in terms
of treatment? (review of literature)

Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шимански
Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему.
Возврат к «старой парадигме»?

19

T. D. Vlasov, I. I. Nesterovich, D. A. Shimanski
Endothelial dysfunction: from the particular
to the general. Return to the «Old Paradigm»?

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Н. Н. Стрельцова, А. П. Васильев, В. В. Тодосийчук
Микрогемодинамика кожи у больных
облитерирующим атеросклерозом артерий нижних
конечностей с сахарным диабетом II типа

28

N. N. Streltsova, A. P. Vasilev, V. V. Todosiichuk
Skin microhemodynamics in patients with obliterating
atherosclerosis of lower extremities arteries
and diabetes mellitus type 2

Р. Х. Алдатов, В. А. Фокин
Возможности компьютерной и магнитно-резонансной
томографии в ранней оценке клинического течения
ишемического инсульта

35

R. Kh. Aldatov, V. A. Fokin
The computer and magnetic resonance imaging
in the early assessment of the clinical course
of ischemic stroke

Б. З. Сиротин, Н. В. Корнеева, И. К. Явная
Сосудистые эффекты «острого» курения:
роль видеобиомикроскопии конъюнктивы
в изучении реакций микроциркуляции

41

B. Z. Sirotin, N. V. Korneeva, I. K. Yavnaya
Vascular effects of «acute» smoking:
the role of videobiomicroscopy of the bulbar conjunctiva
in studying microcirculation reactions

**Т. А. Зеленина, В. В. Салухов, Е. А. Волкова,
А. Б. Земляной**
Возможности ранней диагностики
диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом
высокочастотной ультразвуковой доплерографии

И. В. Медведенко, А. А. Сафронова, Е. А. Григоричева
Влияние факторов сердечно-сосудистого риска
на артериальную ригидность
у лиц молодого возраста

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Е. Ю. Васина, Е. Г. Сухорукова, С. Г. Чефу,
Г. Ю. Юкина, Н. Н. Петрищев**
Моделирование фотодинамически-индуцированного
тромбоза бедренной вены крыс

Е. И. Чумасов, Е. С. Петрова, Д. Э. Коржевский
Структурные и функциональные особенности
эндотелия сосудов сердца половозрелых крыс
по данным иммуногистохимического исследования

Информация

49 **T. A. Zelenina, V. V. Salukhov, E. A. Volkova,
A. B. Zemlynoj**
Early diagnosis of diabetic cardiac autonomic
neuropathy by method of high-frequency ultrasonic
dopplerography

58 **I. V. Medvedenko, A. A. Safronova, E. A. Grigoricheva**
Influence of cardiovascular risk factors on arterial
rigidity in young people

Original articles (experimental investigations)

64 **E. Y. Vasina, E. G. Sukhorukova, S. G. Chifu,
G. Yu. Yukina, N. N. Petrishchev**
Simulation of photodynamically-induced thrombosis of
the femoral vein of rats

70 **E. I. Chumasov, E. S. Petrova, D. E. Korzhevskii**
Structural and functional peculiarities
of the endothelium of heart vessels of mature rats
according to immunistochemical studies

78 **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 Шляхто 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 Кошелев 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: 27.05.2019 г.

Формат: А4

Печать офсетная

Тираж 1000

Заказ № 177

УДК 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

М. И. МИХАЙЛИЧЕНКО, К. Г. ШАПОВАЛОВ

Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 38А

e-mail: angelo999@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.11.18; принята к печати 12.04.19

Резюме

Обзор посвящен нарушениям микроциркуляции и дисфункции эндотелия при местной холодовой травме. Отражены особенности регуляции микрокровотока, инкреторной активности эндотелиоцитов, цитокиновой активности, экспрессии основных молекул межклеточной адгезии, феномена лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, метаболизма оксида азота. Приведены сведения о динамике состояния микроциркуляторного русла в разные периоды травмы.

Ключевые слова: местная холодовая травма, дисфункция эндотелия, микроциркуляция

Для цитирования: Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

UDC 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

М. И. MIKHAILICHENKO, K. G. SHAPOVALOV

Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries

Chita state medical Academy, Russia, Chita

38A Gorky street, Chita, Russia, 672000

e-mail: angelo999@yandex.ru

Received 14.11.18; accepted 12.04.19

Summary

The review is devoted to microcirculatory disorders in local cold injury and simultaneous endothelial dysfunction. The features of endocrine activity of endothelium, cytokine activity, expression of the main molecules of intercellular adhesion and the phenomenon of lymphocytic-platelet adhesion, metabolism of nitric oxide, the state of the microcirculatory bed of the victims in different periods of injury were described.

Keywords: local cold injury, endothelial dysfunction, microcirculation

For citation: Mikhailichenko M. I., Shapovalov K. G. Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

Местная холодовая травма в общей структуре травматических повреждений в мирное время в зоне с умеренным климатом составляет около 1 %, а в Сибири, на Дальнем Востоке и в Северных регионах достигает 6–20 % [1–3]. Значимость холодовых поражений обусловлена не столько относительно большим их числом, сколько сложностью лечения, длительностью утраты трудоспособности и высоким уровнем инвалидности исходов курации. Последние годы отмечены углублением исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам патогенеза холодовой травмы, ранней диагностики глубины поражений тканей, способов хирургического лечения глубоких отморожений конечностей и реабилитации [4–7].

Патогенез отморожений достаточно сложен и многообразен. Вследствие холодового воздействия

происходят нарушения гемореологии в пораженных сегментах, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей конечностей. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений и существенной утратой трудоспособности [2, 8, 9].

Значительное число пациентов с местной холодовой травмой имеют неблагоприятный преморбидный фон. Характерной особенностью эпидемиологии отморожений является то, что большинство пострадавших ведут асоциальный образ жизни [6, 10, 11]. У них регистрируются исходные полипатии в результате алиментарного истощения [5, 12]. Чаще всего травма происходит в состоянии алкогольного опьянения [1, 10, 13]. Действие алкоголя приводит к утрате самоконтроля, угнетает центр терморегуляции, способствует развитию гиперкоагуляции и гипогликемии [1, 3].

В середине XX в. было высказано предположение об основной роли эндотелиальных клеток и микроциркуляции в патогенезе многих заболеваний [13–15]. При этом взгляды на его функцию претерпевают значительные изменения [15].

В настоящее время эндотелий рассматривается не только как гематотканевый барьер, но и, в большей степени, как нейроэндокринный орган [1, 3, 5, 15, 16], который выполняет ряд функций: регуляцию микроциркуляции, тромбогенности и тромборезистентности, тонуса и роста сосудов, межклеточную адгезию и пр. Регуляция данных процессов происходит посредством инкретируемых эндотелием сосудов биорегуляторов. Под дисфункцией эндотелия принято понимать нарушение равновесия вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов, вырабатываемых клетками эндотелия, либо реализующих свое действие на их поверхности [15, 16]. Роль эндотелиальной дисфункции установлена при сердечно-сосудистой патологии, сахарном диабете, гломерулонефрите и прочих состояниях [17–19].

В настоящее время активно изучаются нарушения микроциркуляции и дисфункция эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией [17], ишемической болезнью сердца [17], гестозами [18], сахарным диабетом [19, 20]. Авторы приходят к общему мнению относительно ключевой роли нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе изучаемой патологии. Поэтому в настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в механизмах многих заболеваний [15].

В научной литературе описаны десятки биологически активных веществ, обеспечивающих выполнение основных функций эндотелия – вазомоторной, гемостатической, адгезивной и ангиогенной [5, 15, 21].

Основными факторами, в том числе влияющими на функциональную активность эндотелия, являются гемодинамические условия (скорость сдвига, давление), газовый состав крови, гормоны и медиаторы – катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин-II, тромбин, цитокины, липопротеины, эндотоксины и др. [22, 23].

При длительной стимуляции эндотелия происходят рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, приводящие к нарушению реактивности, истощению, структурным перестройкам и необратимому повреждению эндотелиальных клеток [15, 24].

Исследования изменений микроциркуляторного русла при холодовой травме конечностей весьма перспективны, что объясняется ее большим значением в диагностике и оценке последствий местной холодовой травмы [1, 2, 8]. Тем не менее работы по данной тематике в современной литературе недостаточно систематизированы.

Повреждение и дисфункция эндотелия при отморожениях

Установлено, что в механизмах развития патологии при отморожениях важное место занимают процессы альтерации эндотелия параллельно с его дисфункцией [1, 5, 15, 25], так как эндотелиальные

клетки сосудов, ввиду высокой дифференцировки очень чувствительны к действию низких температур [2, 5, 15, 26]. При этом наблюдаются серьезные сдвиги свертывающей системы крови, фибринолиза и нарушения тканевого обмена [1, 27].

Известным маркером повреждения и дисфункции эндотелия являются его десквамированные клетки. Установлены механизмы атерогенеза на фоне их повышенной циркуляции в кровотоке [15, 23, 24, 28]. Показано, что максимальное увеличение десквамированных эндотелиоцитов отмечено в раннем реактивном периоде отморожений [1, 2, 8]. Это, по мнению авторов, является следствием холодового повреждения клеток и неизбежно должно привести к значительному повышению уровня провоспалительных цитокинов. Количество клеток эндотелия возрастает при увеличении массива пораженных тканей. В позднем реактивном периоде содержание десквамированных эндотелиоцитов снижается по сравнению с ранним реактивным периодом. В до-реактивном периоде происходят повреждение эндотелия и выключение его секреторной функции. Пусковым механизмом формирования нарушений систем микроциркуляторного гемостаза, развития воспалительной реакции при местной холодовой травме, по всей видимости, является повреждение клеток эндотелия сосудов [2].

Эндотелий принимает самое активное участие в регуляции сосудистого тонуса, инкретируя, в частности, оксид азота (NO) и его производные [1, 2, 15, 23, 24, 29]. В до-реактивном периоде на фоне замедления тока крови и отсутствия поступления продуктов воспаления в общий кровоток уровень нитритов сопоставим с показателями контрольной группы. Очевидно, это исходный уровень нитритов, имевший место до холодовой травмы. В раннем реактивном периоде их концентрация снижается в 1,5 раза. По мнению авторов [30], это может быть фактором сосудистого спазма и следствием нарушения способности поврежденных эндотелиоцитов генерировать оксид азота. В позднем реактивном периоде содержание нитритов снижается относительно как предыдущего периода, так и контроля. Затем отмечается дальнейшее низкое содержание NO. Снижение уровня продукции NO в крови приводит к вазоконстрикции [1, 2, 8, 9, 15]. Известно, что сосудистый спазм при отморожениях продолжителен, сохраняется до 2–3 недель и в дальнейшем приводит к нарушению пролиферативных процессов в сосудистой стенке, которые являются пусковым механизмом развития облитерирующего эндартериита [12]. Таким образом, концентрация нитритов максимально снижена в позднем реактивном периоде и является важным прогностическим маркером затяжного течения репаративных процессов при отморожениях [1, 2, 30].

Tom Theruvath и John Lemasters (2016) подробно изучили особенности метаболизма eNOS у пациентов с местной холодовой травмой. Авторы обнаружили, что дефицит данного фермента усугубляет реперфузию тканей форменными элементами крови, в частности, лейкоцитами, способствуя повышению некроза и апоптоза и, как следствие, нарушению микро-

циркуляции в поврежденных тканях. Исследования J. P. Weglinski (2015) подтверждают, что постхолодовая инфильтрация лейкоцитами поврежденных участков на фоне дефицита eNOS способствуют усилению и прогрессированию ишемии и некроза тканей [1, 2, 31].

Наряду с вазодилатирующими медиаторами, у пациентов с отморожениями конечностей повышается содержание эндотелина-1, причем степень увеличения прямо пропорциональна объему пораженных холодом тканей, общей площади поврежденного и активированного эндотелия сосудов. Максимальные значения зафиксированы в позднем реактивном периоде. Между концентрацией эндотелина-1 в крови пострадавших с холодовой травмой и амплитудой осцилляций кровотока эндотелиального генеза, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, существует обратная корреляционная связь [2, 5, 8].

Процессы альтерации тканей развиваются и после восстановления тканевой температуры. На клеточном уровне в ходе периода холодовой ишемии накапливаются токсические конечные продукты анаэробного метаболизма; после восстановления адекватного кровотока они поступают в кровь, обуславливая развитие реперфузионного синдрома [31, 32]. Свободные радикалы, накапливающиеся в клетках в виде кислородных синглетов до токсических концентраций, приводят ко вторичному повреждению клеточных мембранных структур [15, 23, 33]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран является одним из типов повреждения во всех тканях организма [26, 27]. Ферментные системы (дисмутаза, каталаза, глутатионовая система), которые в обычных условиях инактивируют образующиеся свободные радикалы, оказываются в большинстве своем поврежденными низкой температурой. Эндогенные клеточные антиоксиданты (неферментативная часть антиокислительной системы), включая витамин Е, аскорбиновую кислоту, соли селена, быстро истощаются в период холодовой ишемии [34]. Повреждение свободными радикалами биомембран, в первую очередь, стенок эндотелия сосудов, ведет к усилению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, тромбообразования с началом восстановления кровотока, повышению проницаемости сосудистой стенки, сопровождающемуся сгущением крови [17, 32, 35]. Таким образом, восстановление тканевой температуры после краткого периода возобновления кровотока ведет к прогрессированию ишемии с той только разницей, что в данном случае процессы клеточного аутолиза ничем более не сдерживаются. Клеточные элементы гибнут, в окружающих очаг некроза тканях начинается воспалительный процесс [15, 30].

Ю. Г. Шапкин и др. (2014) [23] подробно изучили поздние осложнения местной холодовой травмы, связанные с дисфункцией эндотелия. По их мнению, уровень эндотелиальной дисфункции достоверно отражает тяжесть отдаленных осложнений отморожения, в первую очередь, окклюзионных поражений сосудов, а значения sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin, изученные авторами, в группе пострадавших в 1,5–2 раза превышают значения здоровых лиц той же возрастной группы и могут быть использованы в

качестве критерия продолжительности антикоагулянтной, дезагрегантной и противовоспалительной терапии на амбулаторном этапе лечения.

М. Ю. Юрьева (2014) показала, что системная озонотерапия оказывает корригирующее действие на эндотелиальную дисфункцию как на ключевое звено патогенеза локальной холодовой травмы путем снижения уровня фактора Виллебранда у пациентов исследуемой группы. Авторы предполагают, что подобное явление способствует скорейшему купированию эндотелиальной дисфункции и более быстрой реабилитации пациентов. Полученные результаты согласуются с данными литературы о патогенетическом значении высокого содержания фактора Виллебранда при местной холодовой травме [24, 26].

Изменения уровня цитокинов при отморожениях

Представляют несомненный интерес сведения, полученные в отношении динамики цитокинов после холодового воздействия. Эти медиаторы одновременно указывают на функциональное состояние эндотелиоцитов и активность механизмов воспаления в тканях. Содержание в крови пострадавших с отморожениями в дореактивном периоде травмы IL-18, IL-4 и TNF α указывает на «отключение» периферии от общего кровотока, характерного для данного периода отморожений. Повышение концентрации IL-1 β и IL-8 отражало общую реакцию организма на появление очага альтерации и тотального сосудистого спазма. Возрастание значений IL-1 β и IL-8 в артериальной крови поврежденной конечности относительно венозной подтверждало такой вывод. При низкой температуре до этапа согревания метаболические процессы находились на минимальном уровне, что тормозило местную продукцию цитокинов [1–15, 27].

Появление участка тканевой альтерации неизбежно сопровождалось генерацией воспалительной реакции и, соответственно, возрастанием содержания в циркулирующей крови его медиаторов и регуляторов, в частности, цитокинов [2, 5–7, 9, 10, 35, 36]. В раннем реактивном периоде травмы в крови больных наблюдалось максимальное возрастание концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Также имеются сведения, что в эти же сроки с момента травмы наблюдался лейкоцитоз, повышение концентрации острофазных белков, активация систем свертывания крови и фибринолиза, клинические признаки системной реакции организма на воспаление [37, 38].

Значительное повышение содержания в крови больных IL-1 β , TNF α и IL-8 именно в данном периоде травмы объясняется появлением обширной зоны как поврежденного, так и активированного холодом эндотелия, а также активным поступлением цитокинов в общий кровоток из пораженных тканей после купирования спазма. При этом последние способны проявлять в ряде случаев не только местные, но и системные эффекты [39–41].

Содержание IL-8 также могло возрасти под влиянием тромбина и t-PA [38, 41]. Содержание в крови

IL-18 увеличивалось в наименьшей степени, так как он не продуцируется эндотелием, а при отморожениях зона повреждения тканей ограничена по сравнению с ожоговой и механической травмой [41, 42]. Соответственно, повышение уровня цитокинов при холодовом повреждении не достигало значений, регистрируемых при обширных термических ожогах [14, 15, 19, 41]. Обращает на себя внимание преобладание концентрации провоспалительных цитокинов в венозном кровотоке пораженного сегмента конечности, а противовоспалительного – в крови интактной конечности. Полученные результаты подтверждали особое значение альтерации эндотелия в индукции воспалительной реакции и механизмах изменений защитных систем при местной холодовой травме [43, 44].

Возрастание уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при отморожениях, несомненно, сопровождалось реализацией их многочисленных функций. В частности, IL-1 β и TNF α усиливали экспрессию ICAM-1 и VCAM-1, повышали активность индуцибельной синтазы NO в лейкоцитах, тромбоцитах и гепатоцитах [8, 15, 41]. Более того, IL-1 β способен повышать концентрацию L-аргинина в клетках-продуцентах NO [41].

Важным звеном по установлению роли цитокинов при местной холодовой альтерации явилась оценка их регенераторных и хемоаттрактантных свойств. Не отмечено зависимости между усугублением тяжести местной холодовой травмы и уровнем TGF β , который характеризовался малой вариабельностью. При возрастании объема пораженных холодом тканей в крови больных уменьшалась концентрация TGF β 1, одновременно возрастало содержание VEGF. Обратная зависимость уровня TGF β 1 от массива поврежденных низкими температурами тканей объясняется противовоспалительной направленностью реализации его эффекта [2, 41]. Возможно также, что при усугублении тяжести травмы угнетались рост фибробластов и синтез коллагена, в контроле над которыми участвует TGF β 1. Кроме того, некоторые исследованные цитокины, уровень которых существенно возрастал, являлись антагонистами TGF β 1 (в частности, IL-4, угнетающий экспрессию TGF β в эозинофилах) [6, 8, 41, 42].

Ввиду того, что VEGF является высокоспецифичным маркером дисфункции эндотелия, прямая зависимость его концентрации от тяжести местной холодовой травмы подтверждала особое значение состояния клеток эндотелия в патогенезе криоповреждения и их влияние на характер течения раневого процесса при отморожениях [11]. Известно, что сосудистый фактор роста (VEGF) является одним из основных маркеров эндотелия, отражающих его функциональную составляющую [15, 26, 41]. Анализ синтеза VEGF показал, что у больных в раннем реактивном периоде содержание его в крови не превышало контрольные значения [2, 11]. Авторы предполагают, что в течение 2 суток с момента восстановления температуры индукция ангиогенеза не проявляется. Дисфункция эндотелия после холодового воздействия может сопровождаться снижением синтеза и

выделения исследуемого маркера. В позднем реактивном периоде местной холодовой травмы отмечено повышение VEGF. Возрастание его концентрации в общем кровотоке свидетельствует о пролиферации и дифференцировке эндотелиоцитов [15, 26, 41]. Таким образом, у больных с глубокими отморожениями отмечалась высокая активность пролиферации эндотелиоцитов, процессы гранулирования и рубцевания сопровождалась ангиогенезом [2, 11].

H. Ohtaki et al. (2006) [21] придавали большое значение влиянию рецепторного антагониста (VGA1155) фактора роста эндотелия (VEGF) на течение и исходы местной холодовой травмы. Как известно, сосудистый эндотелиальный фактор роста является основным медиатором ангиогенеза и фактором, провоцирующим повышенную проницаемость сосудов [21]. Блокада рецепторов VEGF может иметь определенный потенциал для лечения и прогнозирования МХТ. Авторы продемонстрировали, что антагонист VEGF ослабил проницаемость сосудов и уменьшил посттравматический отек тканей у крыс с местной холодовой травмой в эксперименте [21]. Подобное терапевтическое явление предполагает уменьшение зоны некроза и паранекроза у пострадавших, что, вне всякого сомнения, оказывает благоприятное действие на период заживления и реабилитации при отморожениях. Таким образом, антагонисты VEGF-рецептора могут стать новой терапевтической эрой, по мнению авторов, в лечении как местной холодовой травмы, так и последствий других повреждений [2, 5, 11, 34, 41].

Изменения системы гемостаза при отморожениях

Повышенный агрегационный потенциал тромбоцитов и увеличение содержания в крови фактора Виллебранда являются маркерами нарастающей «микроциркуляторной» эндотелиальной дисфункции, которая, вне всякого сомнения, может переходить в системную. Как известно, фактор Виллебранда является мощным активатором тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (GpI), через которые запускается каскад тромбоцитарного гемостаза с последующим тромбозом микроциркуляторного русла [32].

Одним из основных маркеров дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда (vWF) [2, 11, 15, 41]. Известно, что он представляет собой крупный многомерный гликопротеин, 85 % которого синтезируется эндотелиальными клетками сосудов, 15 % – мегакариоцитами и тромбоцитами. Фактор Виллебранда, синтезируемый эндотелиоцитами, не только поступает в плазму крови, но и накапливается внутри эндотелиальных клеток в тельцах Weibel – Palade [31] откуда высвобождается после их стимуляции. Инициаторами такой быстрой секреции являются факторы гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ), воспаления (гистамин, компоненты комплемента – C5a и C5b-9, лейкотриены, супероксиданионы, эндотоксин, интерлейкин-1) и др. Одной из функций фактора Виллебранда является обеспечение адгезии тромбоцитов в месте повреждения эндотелия [10, 12, 15, 37].

Установлено, что у пациентов с локальной холодовой травмой отмечается повышение коллагенсвязы-

вающей активности фактора Виллебранда. В раннем реактивном периоде регистрируется значительное увеличение маркера, однако пик коллагенсвязывающей активности приходился на поздний реактивный период [3, 41].

Одновременно при изучении коллагенсвязывающей активности vWF у больных с местной холодовой травмой нижних конечностей М. И. Михайличенко (2009) установил, что в раннем реактивном периоде этот показатель также возрастал более чем в 2 раза по сравнению с нормой; в позднем реактивном периоде, по сравнению с предыдущим, не отличался статистической значимостью. Реализация процессов адгезии и агрегации кровяных пластинок сопровождалась максимальным повышением данного показателя. В периоде гранулирования и эпителизации коллагенсвязывающая активность фактора vWF снижалась, все же превышая контрольный уровень. Увеличение массива пораженных холодом тканей сопровождалось повышением уровня исследуемого маркера [3].

Параллельно с активацией гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и эндотелиоцитов происходит снижение концентрации оксида азота, который является мощным эндотелиальным фактором вазодилатации, и повышение уровня эндотелина-1, важнейшего вазоконстриктора. Снижение NO связано с повреждением и снижением функции эндотелия, повышение эндотелина-1 – следствие вовлечения в процессы активации новых порций активированных тромбоцитов [15, 41].

При холодовой травме показано возрастание продукции и других эндотелийзависимых факторов гемостаза, в частности, тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Концентрация t-PA в плазме достигает наибольших значений в раннем реактивном, а PAI-1 – в позднем реактивном периоде. В венозной крови, оттекающей от поврежденной холодом конечности, концентрация t-PA в 1,5 раза выше, чем в оттекающей от здоровой, PAI-1 – в 1,2 раза выше [2, 15, 17, 19, 41]. Динамика вышеперечисленных маркеров эндотелиальной дисфункции в значительной степени зависит от периода холодовой травмы, степени ее тяжести [2, 3, 5, 11].

Оценены изменения сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у больных с местной холодовой травмой конечностей III–IV степени с исходной недостаточностью питания, которая оказалась весьма распространенной у пациентов данной группы. Установлено уменьшение количества тромбоцитов в раннем реактивном периоде у больных с отморожениями конечностей III–IV степени в обеих группах, независимо от характера нутритивного статуса. В то же время у больных в группе с недостаточностью питания кровяных пластинок – меньше, чем у больных с эйтрофией. Повышение уровня ингибитора тканевого фактора обнаружено только в группе с нормальным нутритивным статусом. При отсутствии разницы по отношению к контролю в группе с недостаточностью питания установлено уменьшение уровня TFPI. В группе больных с нутритивной недостаточностью выявлено уменьшение уровня АТIII. В свою очередь, содержа-

ние АТIII в крови больных с нормальным статусом меньше, чем у здоровых людей. У больных с недостаточностью питания депо глутамин, незаменимой в условиях стресса аминокислоты, быстро истощается, ввиду исходно сниженного объема мышечной массы. В группе пострадавших с недостаточностью питания установлено уменьшение показателя t-PA как относительно контроля, так и в сравнении с 1-й группой. В этой же группе не обнаружено различия с контролем по содержанию в плазме PAI-1, но выявлено уменьшение данного показателя по отношению к больным 1-й группы. Увеличение в плазме крови PAI-1 не так значительно, как t-PA, который свидетельствует об активизации процессов фибринолиза. Вероятно, недостаточность питания у больных с местной холодовой травмой повлияла и на синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена, и при значительно меньшем, чем у пациентов без трофического дефицита количества t-PA, развитие фибринолиза не пострадало. Таким образом, авторы показали, что при исходной недостаточности питания у пострадавших с отморожениями конечностей III–IV степени регистрируются выраженные изменения показателей системы гемостаза [1, 2, 11, 17].

Влияние нарушений микрокровотока на течение и исходы отморожений

Состояние микроциркуляторного русла давно считается определяющим фактором в патогенезе холодовой травмы конечностей [8]. При наличии преморбидной патологии кровообращения и иннервации (нейроваскулит, облитерирующие заболевания сосудов, сахарный диабет, травмы и пр.) наблюдается затяжное течение раневого процесса, более высокий уровень некрэктомий [1, 2, 5, 7]. Холодовая травма часто приводит к непосредственному повреждению сосудов и нервов, а также к нарушениям регуляции артериовенозного русла. В свою очередь, отморожения являются фактором, способствующим развитию такой патологии, как облитерирующий эндартериит, нейроваскулит, костно-мышечная дистрофия [2, 4].

К. Г. Шаповалов и др. (2009) [1–11, 40] выявили изменения в микроциркуляторном русле у больных с местной холодовой травмой. Исследовались показатель микроциркуляции, нейрогенный и миогенный тонус, также максимальные амплитуды колебаний эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового диапазонов. Авторами установлено, что динамика показателей микрокровотока и сосудистого тонуса у больных с отморожениями нижних конечностей зависела от периода местной холодовой травмы. В дореактивном периоде регистрировались признаки тотального спазма сосудов. В раннем реактивном периоде отморожений увеличивался приток крови из артериального русла, возрастала активность эндотелиальных факторов релаксации. При дальнейшем течении раневого процесса преобладало повышение миогенного и нейрогенного компонентов сосудистого тонуса, уменьшался артериальный и нутритивный кровоток.

Выявленные изменения согласуются с ранее выдвинутой теорией криобиологов, в которой указано,

что при местном охлаждении преобладают сосудистые реакции в зоне поражения. Отмечается особая роль в патогенезе отморожений спазма сосудов и ишемии, гибель ткани при холодовой травме происходит вследствие расстройства кровообращения, некроз в подавляющем большинстве случаев в тканях представляется вторичным [2, 30]. При этом указано, что в первую очередь страдают высокодифференцированные в анатомическом и функциональном отношении ткани, которые особенно чувствительны к гипоксии, в частности, эндотелий [15, 32, 41].

Показано, что изменения компонентов тонуса сосудов и параметров микроциркуляции при местной холодовой травме нижних конечностей являются факторами, которые приводят к неблагоприятному течению раневого процесса. Многим пациентам приходится выполнять повторные некрэктомии и ампутации, причем приживление кожных трансплантатов гораздо хуже относительно ожоговой травмы. Нередко течение раневого процесса при отморожениях осложняется сепсисом, тромбозами. Среди отдаленных последствий холодовых альтераций выделяют хронические заболевания сосудов конечностей, нарушения иннервации, костно- и миодистрофические процессы [32]. Предикторами и пусковыми элементами при этом, очевидно, также являются нарушения микроциркуляции и тонуса сосудов [2, 15, 24, 40].

Т. И. Долганова и др. (2017) [35] предложили выявить доклиническую степень ишемии – нарушения в реактивности сосудов прекапиллярного звена. Помимо этого, на основе данного исследования авторы применили новый способ ведения пострадавших с отдаленными последствиями отморожения. Суть его заключается в чрескостном дистракционном остеосинтезе по Илизарову. Авторы считают, что медикаментозное лечение, направленное на уменьшение вазоконстрикции сосудов, у пациентов с последствиями холодовой травмы в процессе тракционного воздействия аппаратом Илизарова дает невыраженный эффект, так как резервные возможности микроциркуляторного русла уже максимально реализованы методом чрескостного остеосинтеза. Целесообразно проведение превентивной ангиогенной и нейротрофической терапии, которую следует проводить уже в преддистракционном периоде [35].

Таким образом, с учетом современных представлений об эндотелии как нейроэндокринном органе, контролирующем свойства тромбогенности, тонуса, резистентности сосудов посредством синтеза и (или) накопления медиаторов, вышеописанные сведения о динамике маркеров эндотелиальной дисфункции при локальной холодовой травме позволяют рассматривать изменения его функционального состояния в качестве одного из ключевых и наиболее ранних звеньев патогенеза. Перспективы улучшения клинических результатов лечения локальной холодовой травмы могут быть связаны с дальнейшим изучением механизмов нарушения структуры и функции эндотелия, определением эффективных прогностических маркеров и значимых мишеней патогенетически обоснованной лекарственной терапии, оптимизации хирургической тактики лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Сизоненко В. А. Классификация холодовой травмы // Третья конф. по проблеме «Холодовая травма». – СПб., 2002. – С. 202–208. [Vladimir A. Sizonenko. Classification of cold injury. Third conference on the problem of «Cold injury». SPb., 2002:202–208. (In Russ.)].
2. Сизоненко В. А. Холодовая травма // Бюлл. ВНИИ СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 98–101. [Vladimir A. Sizonenko. Cold injury. Bul. EAST SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER SB RAMS. 2007;4:98–101. (In Russ.)].
3. Шаповалов К. Г., Михайличенко М. И., Витковский Ю. А. Лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия у больных с холодовой травмой // Забайкал. мед. вестн. – 2006. – № 3. – С. 27–29. [Konstantin G. Shapovalov, Maxim I. Mikhailichenko, Yuri A. Witkowski. Lymphocyte-platelet interaction in patients with cold injury. Zabaykalsky medical Herald. 2006;3:27–29. (In Russ.)].
4. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Бурдинский Е. Н. Изменения сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей // Вестн. хир. им. Грекова. – 2008. – С. 67–68. [Konstantin G. Shapovalov, Vladimir A. Sizonenko, Evgeni N. Burdinski. Changes in vascular tone and indicators of microcirculation in frostbite of the lower extremities. Herald of Surgery im. Grekova. 2008:67–68. (In Russ.)].
5. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Томина Е. А., Витковский Ю. А. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей // Травмат. и ортопедия России. – 2008. – № 2. – С. 53–56. [Konstantin G. Shapovalov, Vladimir A. Sizonenko, Elena A. Tomina, Yuri A. Witkowski. Endothelial secretion of vasoactive molecules in the case of cold injury. Traumatology and orthopedics. 2008;2:53–56. (In Russ.)].
6. Шаповалов К. Г., Томина Е. А., Михайличенко М. И., Витковский Ю. А. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов и эндотелиальной дисфункции в патогенезе повреждения холодом // Патофизиол. и эксперимент. терапия. – 2009. – № 1. – С. 39–40. [Konstantin G. Shapovalov, Elena A. Tomina, Yuri A. Witkowski. The Role of lymphocyte-platelet adhesion, cytokines and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cold injuries. Pathophysiology and experimental therapy. 2009;1:39–40. (In Russ.)].
7. Шаповалов К. Г. Взаимосвязь некоторых показателей системы гемостаза и фибринолиза с уровнем провоспалительных цитокинов и нитритов в крови больных с местной холодовой травмой // Лечение сочетанных травм и повреждений конечностей: Всеросс. науч.-практ. конф., посвящ. юбилею кафедры травматол., ортопедии и ВПХ РГМУ. – М., 2008. – С. 90–91. [Konstantin G. Shapovalov. The Relationship of some indicators of hemostasis and fibrinolysis with the level of proinflammatory cytokines and nitrites in the blood of patients with local cold injury. All-Russian scientific-practical conference dedicated to the anniversary of the Department of traumatology, orthopedics and CHD RSMU: «Treatment of combined injuries and limb injuries». Moscow, 2008:90–91. (In Russ.)].
8. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Михайличенко М. И., Томина Е. А. Оценка эффективности проведения лазерной доплеровской флоуметрии // Забайкал. мед. вестн. – 2007. – № 1. – С. 23–24. [Konstantin G. Shapovalov. The Relationship of some indicators of hemostasis and fibrinolysis with the level of proinflammatory cytokines and nitrites

in the blood of patients with local cold injury // Konstantin G. Shapovalov, Maxim I. Mikhailichenko, Elena A. Tomina. Effectiveness evaluation of blockades in local cold injury by laser Doppler flowmetry. *Zabaykalsky Vestnik*. 2007;1:23–24. (In Russ.).

9. Томина Е. А., Шаповалов К. Г., Витковский Ю. А. Содержание нитритов в сыворотке крови у больных с местной холодовой травмой // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 160–161. [Elena A. Tomina, Yuri A. Witkowski, Konstantin G. Shapovalov The Content of nitrite in the serum of patients with local cold injury. *Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS*. 2008;3:160–161. (In Russ.).]

10. Бурдинский Е. Н., Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А. и др. Оценка эффективности проводниковых блокад при местной холодовой травме методом лазерной доплеровской флоуметрии // Забайкал. мед. вестн. – 2007. – № 1. – С. 23–24. [Evgeni N. Burdinski, Konstantin G. Shapovalov, Vladimir A. Sizonenko., Maxim I. Mikhailichenko, Elena A. Tomina. Assessment of efficiency of conduction blockade in local cold injury by laser Doppler flowmetry. *Zabaykalsky medical Herald*. 2007;1:23–24. (In Russ.).]

11. Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г., Витковский Ю. А. Лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия у больных с холодовой травмой // Забайкал. мед. вестн. – 2006. – № 2. – С. 20–22. [Maxim I. Mikhailichenko, Konstantin G. Shapovalov, Yuri A. Witkowski. Lymphocyte-platelet interaction in patients with cold injury. *Zabaykalsky medical Herald*. 2006;2:20–22. (In Russ.).]

12. Климиашвили А. А., Чадаев А. А. Холодовые повреждения // Мед. газета. – 2005. – № 22. – С. 12–13. [Alexei A. Klimiashvili, Alexei A. Chadaev. Cold damage. *Medical newspaper*. 2005;22:12–13. (In Russ.).]

13. Алексеев Р. З., Потапов А. Ф., Алексеев С. Н., Никulina Г. Н. Перфторан в комплексном лечении общего переохлаждения организма // Бюлл. СО РАМН: Материалы 13 Международ. конгр. по приполярной медицине. – 2006. – Т. 2. – С. 9. [Revo Z. Alekseev, Alexei F. Potapov, Sergei N. Alekseev, Galina N. Nikulina. Perfloran in complex treatment of General hypothermia. *Proceedings of the 13 international Congress on circumpolar medicine. Bulletin of RAMS*. 2006;2:9. (In Russ.).]

14. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Солпов А. В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестн. гематол. – 2006. – Т. II, № 2. – С. 42–55. [Boris I. Kuznik., Yuri A. Witkowski, Alexei V. Solopov. Adhesion molecules and leukocyte-platelet interaction. *Bulletin of Hematology*. 2006;II(2):42–55. (In Russ.).]

15. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармаколог. коррекция. – СПб., 2003. – С. 4–38. [Nikolai N. Petrishchev, Physiology and pathophysiology of endothelium. *Endothelial Dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction*. SPb., 2003:4–38. (In Russ.).]

16. Коптяева Р. Г. Высокоselectивный ингибитор циклооксигеназы-2 при отморожении в условиях острой алкогольной интоксикации // Экология человека. – 2005. – № 12. – С. 54–57. [Regina G. Koptyaeva. Highly Selective inhibitor of cyclooxygenase-2 in frostbite under acute alcohol intoxication. *Human Ecology*. 2005;12:54–57. (In Russ.).]

17. Гестоз: некоторые генетические механизмы его развития / Л. Н. Сивичская, Н. Г. Даниленко, Е. И. Барановская, О. Г. Давыденко // Мед. генетика. – 2014. – Т. 13, № 10 (148). – С. 3–9. [Gestosis: some genetic mechanisms of its development / Larisa N. Savitskaya, Nikolai G. Danilenko, Elena I. Baranovskaya, Olga G. Davydenko. *Medical genetics*. 2014;13(10 (148)):3–9. (In Russ.).]

18. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет: практ. пособие / М. В. Березина, Т. П. Бардымова, М. В. Мистяков, Г. П. Ягельская. – Иркутск, 2016. [Maria V. Berezina. Diabetes mellitus and pregnancy Gestational diabetes mellitus / Maria V. Berezina, Tatiana P. Bardymova, Maxim V. Chistyakov, Galina P. Jagielskaya. *Practical guide*. Irkutsk, 2016. (In Russ.).]

19. Руюткина Л. А., Руюткин Д. С. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы // Мед. совет. – 2018. – № 4. – С. 28–35. [Ruyatkina LA, Rutkin DS. Pancreatogenic diabetes mellitus/diabetes mellitus type 3C: current status problems. *Medical advice*. 2018;4:28–35. (In Russ.).]

20. Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch. Surg.* 2007;142(6):546–551. Doi: 10.1001/archsurg.142.6.546.

21. Ohtaki H, Fujimoto T, Sato T. Progressive expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis after chronic ischemic hypoperfusion in rat. *Brain Edema*. 2006;96:283–287. Doi: 10.1007/3-211-30714-1-61.

22. Карайланов М. Г., Шелепов А. М., Сидельников В. О., Бауэр В. А. Термоизоляция пораженных тканей как профилактика некрозов при холодовых поражениях в вооруженных конфликтах // Вестн. Росс. военно-мед. акад. – 2008. – № 1. – С. 70–73. [Mikhail G. Karaulanov, Alexei M. Shelepov, Victor O. Sidelnikov, Vladimir A. Bauer, Thermal Insulation of the affected tissues as prevention of necrosis under cold defeats in armed conflicts. *Vestnik of Russian military medical Academy*. 2008;1:70–73. (In Russ.).]

23. Шапкин Ю. Г., Гамзатова П. К., Стекольников Н. Ю. Эндотелиальная дисфункция в отдаленном периоде холодовой травмы // Вестн. эксперимент. и клин. хир. – 2014. – № 4. – С. 359–363. [Yuri G. Shapkin, Petr K. Gamzatov, Nikolai Yu. Stekolnikov. Endothelial dysfunction in the remote period of cold injury. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2014;4:359–363. (In Russ.).]

24. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Юрьева М. Ю., Теплякова О. В. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы) // Москов. хирург. журн. – 2011. – № 1 (17). – С. 42–48. [Yuri S. Vinnik, Maria Yu. Yurieva, Olga V. Teplyakova, Anna B. Salmina. Local cold injury, pathogenesis, severity assessment, treatment (review of literature). *Moscow journal of surgery*. 2011;1(17):42–48. (In Russ.).]

25. Rajendran P, Rengarajan I, Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013;9(10):1057–1069. Doi: 10.7150/ijbs.7502.

26. Винник Ю. С., Юрьева М. Ю., Теплякова О. В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы // Русс. мед. журн. Мед. обозрение. – 2014. – Т. 22, № 31. – С. 2204–2206. [Yuri S. Vinnik, Maria Yu. Yurieva, Olga V. Teplyakova, Anna B. Salmina, Nina D. Tretyakova. The value of endothelial dysfunction in the pathogenesis of local cold injury. *Russian medical journal. Medical review*. 2014;22(31):2204–2206. (In Russ.).]

27. Алексеев Р. З. и др. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей // Международ. журн. прикладных и фундам. исслед. – 2015. – № 8-1. – С. 35–41. [Revo Z. i dr. Alekseev. Prevention of necrosis in frostbite with tissue glaciation. *International journal applied and Fundam. research*. 2015;8-1:35–41. (In Russ.).]

28. Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch. Surg.* 2007;142(6):546–551. Doi: 10.1001/archsurg.142.6.546.

29. Hutchison RL. Frostbite of the hand. *J. Hand Surg. Am.* 2014;39(9):1863–1868. Doi: 10.1016/j.jhsa.2014.01.035.
30. McIntosh SE, Opacic M, Freer L et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2014 update. *Wilderness Environ Med.* 2014;25(4):S43–S54.
31. Mohr WJ, Jenabzadeh K, Ahrenholz DH. Cold injury. *Hand Clin.* 2009;25(4):481. Doi: 10.1016/j.hcl.2009.06.004.
32. Goertz O, Baerreiter S, Ring A et al. Determination of Microcirculatory Changes and Angiogenesis in a Model of Frostbite Injury In Vivo. *J. Surg. Res.* 2009;11(4):304–308. Doi: 10.1016/j.jss.2009.07.012.
33. Коптяева Р. Г. Цитокиновый профиль при превентивной терапии отморожений целекоксибом // *Аллергол. и иммунол.* – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 296–296. [Rinata G. Koptyaeva. Cytokine profile in preventive therapy of frostbite with celecoxib. *Allergology and immunology.* 2007;8(1):296–296. (In Russ.)].
34. Сумин С. А., Шаповалов К. Г. Экстренные и неотложные состояния: учеб. пособие для подготовки кадров высшей квалификации. – М.: Мед. информ. аг-во, 2019. – 624 с.: ил. [Sergei A. Sumin, Konstantin G. Shapovalov et al. *Emergency and emergency states: a manual for the training of highly qualified personal.* Moscow, LLC «publishing House» Medical information Agency, 2019:624. (In Russ.)].
35. Долганова Т. И., Шабалин Д. А., Долганов Д. В. Метаболизм тканей кисти и функциональные резервы микроциркуляции у пациентов с последствиями экстремального воздействия холодового фактора при лечении по Илизарову // *Гений ортопедии.* – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 460–466. [Tatiana I. Dolganova, Dmitri A. Shabalin, Dmitri V. Dolganov. The metabolism of the tissues of the hand and the functional reserve of microcirculation in patients with effects of extreme exposure to the cold factor in the treatment by Ilizarov. *Genius of orthopedics.* 2017;23(4):460–466. (In Russ.)].
36. Гостищев В. К. Кожно-пластические операции у больных с отморожениями конечностей // *Русс. мед. журн.* – 2009. – Т. 17, № 25. – С. 1639–1641. [Victor K. Gostishchev. Skin-plastic surgery in patients with frostbite limbs. *Russian medical journal.* 2009; 17(25):1639–1641. (In Russ.)].
37. Горелик И. Э. Современные аспекты лечения отморожений // *Сибир. мед. журн.* – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 34–37. [Igor E. Gorelik. Modern aspects of treatment of frostbite. *Siberian medical journal.* 2008;23(3):34–37. (In Russ.)].
38. Цхай В. Ф. Комплексный метод лечения отморожений // *Вопросы реконструктив. и пласт. хир.* – 2013. – № 2. – С. 60–64. [Victor F. Tschai. Complex method of treatment of frostbite. *Issues of reconstructive and plastic surgery.* 2013;2:60–64. (In Russ.)].
39. Алексеев А. А., Алексеев Р. З., Брегадзе А. А. и др. Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации). URL: <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf>. [Andrei A. Alexeev, Revo Z. Alexeev, Andrei A. Bregadze, Valeri A. Konnov, Anna V. Mikhailichenko, Svetlana V. Semenova, Vladimir A. Sizonenko, Yuri P. Skvortsov, Konstantin G. Shapovalov. *Diagnosis and treatment of frostbite (clinical guidelines).* Available at: <http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf>].
40. Коннов В. А., Шаповалов К. Г. Содержание медиаторов иммунного ответа в плазме больных с местной холодовой травмой при исходной недостаточности питания // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 34–39. [Valeri A. Konnov, Konstantin G. Shapovalov. Content of immune response mediators in plasma of patients with local cold trauma in initial malnutrition. *Vestn. of anesthesiology and intensive care.* 2014;11(5):34–39. (In Russ.)].
41. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с. [Sergei A. Ketlinski, Andrei. S. Simbirtsev. *Cytokines.* SPb., Publishing house «Foliant», 2008:552. (In Russ.)].
42. Вахнин М. В., Данилов А. К., Гузь В. Н. Реовазография как прогностический метод при отморожениях конечностей в дореактивный период // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2007. – Т. 56, № 4. – С. 19–22. [Mikhail M. Vakhnin, Alexei K. Danilov, Victor N. Guz. Rheovasography as a prognostic method in the frostbite of the extremities in prereactive period // *Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS.* 2007;56(4):19–22. (In Russ.)].
43. Лебедь А. А., Брегадзе А. А., Шильников К. К. и др. Социальные аспекты холодовой травмы // *Вестн. Росс. Военно-мед. акад. Прил.* – 2010. – № 1 (29). – С. 69. [Alexei A. Lebed, Andrei A. Bregadze, Konstantin K. Shilnikov, Olga V. Fomina, Oxana A. Zubkova. Social aspects of cold injury. *Herald of the Russian Military-medical Academy. Application.* 2010;1(29):69. (In Russ.)].
44. Марков Х. М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // *Патолог. Физиол. и эксперимент. терапия.* – 2005. – № 4. – С. 5–9. [Hristo M. Markov. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2005;4:5–9. (In Russ.)].

Информация об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, e-mail: angelo999@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>.

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, e-mail: shkg26@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3485-5176.

Author information

Mikhailichenko Maxim I. – assistant of department of faculty surgery with the course of urology, Chita state medical Academy, e-mail: angelo999@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>.

Shapovalov Konstantin. G. – doctor of medicine, professor head of the Department of anesthesiology, intensive care, Chita state medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3485-5176.

УДК 616.1:618.14

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

Р. В. УКРАИНЕЦ¹, Ю. С. КОРНЕВА^{1, 2}

Васкуляризация ткани эндометрия в условиях брюшной полости – важнейшее звено патогенеза эндометриоза или его «ахиллесова пята» с точки зрения лечения? (обзор литературы)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия

214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

² Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленский областной институт патологии», г. Смоленск, Россия

214020, Россия, г. Смоленск, пр. Гагарина, д. 27.

E-mail: ksu1546@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.02.19; принята к печати 19.04.19

Резюме

Рассмотрен поэтапный процесс васкуляризации ретроградно заброшенной ткани эндометрия в брюшную полость. Показана необходимость формирования специфического микроокружения и функциональной перестройки ткани эндометрия, основанной на взаимодействии мезенхимальных стволовых клеток эндометрия с перитонеальными макрофагами, что является основой адаптации к гипоксии и их выживания в новых условиях. Авторы делают акцент на сходстве адаптации ткани гетеротопии при эндометриозе с опухолевым ростом. Освещены механизмы запуска синтеза ряда ангиогенных факторов и их значимость в процессе васкуляризации ткани эндометрия как одного из ключевых звеньев патогенеза эндометриоза. Помимо этого, отражена последовательность становления сосудистого компонента коммуникационной системы: нарастание сосудистой плотности в области имплантации (показано на примере брюшинной локализации очага эндометриоза); васкуляризация ткани эндометриоидной гетеротопии за счет ангиогенеза; финальная стадия становления сосудистой сети эндометриоидного очага – васкулогенез (как механизм формирования микроциркуляторного русла с участием циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток). В последующем синтез ангиогенных факторов продолжается и активно способствует ремоделированию и увеличению плотности сосудов в ткани гетеротопии преимущественно за счет незрелых перicytes-незащищенных сосудов микроциркуляторного русла. Эти особенности представляют собой фундаментальную основу как для диагностики эндометриоза путем качественного и количественного определения факторов перитонеальной жидкости, отражающих активацию васкуляризации, так и для перспективных методов лечения эндометриоза путем активации ангиостатического эффекта в зоне патологического очага.

Ключевые слова: эндометриоз, васкуляризация, ангиогенез, васкулогенез, ангиостатический эффект

Для цитирования: Украинец Р. В., Корнева Ю. С. Васкуляризация ткани эндометрия в условиях брюшной полости – важнейшее звено патогенеза эндометриоза или его «ахиллесова пята» с точки зрения лечения? (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):12–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

UDC 616.1:618.14

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

R. V. UKRAINETZ, Yu. S. KORNEVA

Vascularization of endometrial tissue in abdominal cavity – the most important link in the pathogenesis of endometriosis or its vulnerable spot in terms of treatment? (review of literature)

¹ Smolensk State Medical University, Russia, Smolensk

28 Krupskoy street, Smolensk, Russia, 214019

² Smolensk Regional Institute of Pathology, Russia, Smolensk

27 Gagarina street, Smolensk, Russia, 214020

E-mail: ksu1546@yandex.ru

Received 25.02.19; accepted 19.04.19

Summary

In this review, the stepwise mechanism of vascularization of retrogradely torn away endometrial tissue into the abdominal cavity during the formation of endometrioid heterotopy is described. The necessity of the formation of a specific microenvironment and functional rearrangement of endometrial tissue, based on the interaction of endometrial mesenchymal stem cells with peritoneal macrophages, is shown, which is the basis of adaptation to hypoxia and survival in new conditions. Attention is also paid to the similarity of tissue adaptation for endometriosis and tumor growth. The activation mechanisms for the synthesis of a number of angiogenic factors and their significance in the process of vascularization of endometrial tissue, as one of the key links in the pathogenesis of endometriosis, are highlighted. In addition, the example of the peritoneal localization of the endometriosis focus reflects the sequence of the formation of the vascular component of the communication system: an increase in vascular density in the tissue of the implantation area; vascularization of endometrioid heterotopy tissue due to angiogenesis; and the final stage of formation of the vascular network of the endometrial focus - vasculogenesis (as a mechanism for the formation of the microvasculature with the participation of circulating endothelial progenitor cells). Subsequently, the synthesis of angiogenic factors continues and actively contributes to the remodeling and increase in vascular density in the heterotopic tissue. The most important is that the increase in vascular density occurs mainly due to the immature pericyte-unprotected vessels of the microvasculature. These features constitute a fundamental basis for the diagnosis of endometriosis through the qualitative and quantitative determination of some factors in the peritoneal fluid, reflecting activation of vascularization, and for future methods of treating endometriosis by activating an angiostatic effect in the area of the pathological focus.

Keywords: endometriosis, vascularization, angiogenesis, vasculogenesis, angiostatic effect

For citation: Ukrainets R. V., Korneva Yu. S. Vascularization of endometrial tissue in abdominal cavity – the most important link in the pathogenesis of endometriosis or its vulnerable spot in terms of treatment? (review of literature). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(2):12–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-12-18

Введение

Выживание любой ткани нашего организма требует стабильно работающей коммуникационной системы для поддержания ее гомеостаза. В эмбриональный период для сосудистой системы, ввиду ее генетически обусловленной «гибкости», характерна васкуляризация всех вновь образующихся органов и тканей, во взрослом организме эта способность частично сохраняется. Пусковым моментом для этого является появление очага повышенной метаболической активности в ткани на фоне гипоксии, требующей формирования индивидуального сосудистого русла. Эти принципы лежат в основе развития, созревания и репарации органов и тканей в норме, а также при различных патологических процессах, в том числе при таком «загадочном» заболевании, как эндометриоз, этиология и патогенез которого до сих пор до конца не раскрыты. Особого внимания заслуживает изучение васкуляризации эндометриодных гетеротопий, так как в рамках имплантационной теории возникновения данного заболевания активация ангиогенеза и васкулогенеза является неотъемлемой составляющей, а способность избирательного ингибирования этих процессов на сегодняшний момент рассматривается в качестве эффективной стратегии лечения.

Механизмы создания оптимальной ангиогенной среды на момент имплантации ретроградно заброшенной ткани эндометрия

В течение менструального цикла эндометрий отторгается в фазу десквамации и, согласно имплантационной теории развития эндометриоза, попадает в брюшную полость через просвет маточных труб. Какие же изменения помогают адаптироваться фрагменту ткани эндометрия в условиях новой среды и дать начало формированию эндометриодной гетеротопии?

Первое, на что стоит обратить внимание, – это клеточный состав и состояние попавшей в брюшную полость ткани. Ретроградно заброшенный эндометрий представлен фрагментом его функционального

слоя, однако есть мнение, что в состав заброшенного фрагмента могут входить и клетки базального слоя, среди которых присутствуют мезенхимальные стволовые клетки эндометрия (МСК-Э). Исследователи отмечают, что они имеют выраженную способность к пролиферации, миграции и инвазии. Благодаря данным свойствам происходит имплантация фрагмента эндометрия в брюшной полости. Помимо этого, МСК-Э способны дифференцироваться для обеспечения как васкуло-, так и ангиогенеза [1, 2]. Однако в одиночку эта клеточная популяция не в состоянии эффективно выполнять вышеуказанные функции. Для их реализации МСК-Э должны быть в непосредственном контакте с моноцитами или макрофагами. Последние исследования показывают, что именно их совместное взаимодействие способствует достаточной секреции хемокинов CCL17 и CCL22, а также стероидных гормонов для усиления хемотаксиса регуляторных Т-лимфоцитов: было показано значительное повышение их количества в перитонеальной жидкости (ПЖ) при эндометриозе брюшины. Т-лимфоциты являются важным участником процесса формирования эндометриодной гетеротопии, так как при действии на них IL-1 β и TNF- α происходит их функциональная перестройка. С этого момента лимфоциты ПЖ начинают активно взаимодействовать с МСК-Э, способствуя синтезу IL-8 и VEGF, активирующих ангиогенез [3]. С этого момента Т-лимфоциты также являются участниками механизма, обеспечивающего «выживание» эндометрия на ранних стадиях становления эндометриоза за счет блокирования запрограммированной клеточной гибели или апоптоза [4]. Помимо лимфоцитов, в этом процессе активное участие принимают и перитонеальные макрофаги. Современные экспериментальные работы показывают особенности изменения функциональной активности макрофагов в виде снижения фагоцитарной активности после контакта с эндометриодными экзосомами [5]. Фагоцитарная дисфункция в отношении клеток эндометрия – один из механизмов макрофагального

влияния, обуславливающий устойчивость эктопических клеток эндометрия к апоптозу [6, 7]. Несмотря на блокировку запрограммированной клеточной гибели, часть клеток ретроградно заброшенного эндометрия все же погибает. Вследствие разрушения клеточных ядер в ПЖ попадает ядерный фактор HMGB1, который при взаимодействии с макрофагами способствует запуску как ангиогенеза, так и воспалительной реакции [8].

Ткань эндометрия прикрепляется к брюшине и вступает в непосредственный контакт с клетками области имплантации – мезотелиоцитами, активируя их [9]. Клетки мезотелия области имплантации и в непосредственной близости от нее отличаются более выраженной экспрессией канцероген-ассоциированных генов (MAPK8 и CDC6), маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (NOTCH-1), ангиогенеза (ID-1 и ID-8) и нейрогенеза (CREB-1). Помимо этого, мезотелиоциты начинают активно вырабатывать трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), концентрация которого повышается в ПЖ. Доказано, что TGF- β 1 способствует повышенной продукции лактата клетками мезотелия и имплантированного эндометрия [10]. С чем это связано? В этот период ткань эндометрия находится в условиях выраженной гипоксии, из-за чего активируется ряд адаптационных механизмов, основанных на временной перестройке ее метаболизма. Для ткани ретроградно заброшенного эндометрия характерна повышенная экспрессия HIF-1 α , pDK-1 и LDH- α – гликолиз-ассоциированных генов. В результате их активной работы наблюдается так называемый «эффект Варбурга», который заключается в метаболическом преобразовании глюкозы в лактат с помощью гликолиза как в ткани эндометрия, так и в области имплантации (например, в клетках мезотелия). Данная метаболическая перестройка способствует сохранению клеток будущей гетеротопии в сложившихся условиях на ранних этапах формирования эндометриоза, а выработка лактата, в свою очередь, способствует более активной ее инвазии и дополнительной активации ангиогенеза. Помимо этого, в клетках мезотелия активируется ген ID-1, отвечающий за формирование кровеносных сосудов в период эмбриогенеза и инактивированный в течение постэмбрионального периода. Экспрессия мРНК ID-1 запускается путем аутокринного воздействия мезотелиоцитов за счет секреции TGF- β 1 [11, 12]. Отметим, что данные особенности характерны как для эндометриоза, так и для злокачественных опухолей [13, 14].

Все вышеуказанные изменения являются проявлениями адаптации ретроградно заброшенного эндометрия в условиях нарастающей гипоксии, основная задача которой на этот момент – это попытка активации ангиогенеза в области имплантации. Экспериментально показано, что в условиях гипоксии ткань эндометрия путем повышения синтеза VEGF и ингибирования апоптоза проявляет склонность к инвазии [15]. Все вышеуказанные особенности являются критериями оптимальной ангиогенной среды для последующего формирования эндометриоидного очага. Интересен тот факт,

что эти же процессы лежат в основе формирования неоплазий [16].

Васкуляризация фрагмента ретроградно заброшенного эндометрия – становление полноценной эндометриоидной гетеротопии

Претерпевая ряд функциональных изменений, ретроградно заброшенная ткань эндометрия постепенно создает необходимые ей условия для эффективной васкуляризации области имплантации, обладая способностью активно синтезировать VEGF [17], чему способствует начало секреции эндометриоидной тканью стероидных гормонов [18]. VEGF и эстрадиол являются внеклеточными лигандами, активирующими сигнальный путь ERK1/2 в эндотелиоцитах, что способствует повышению их устойчивости, пролиферации и повышению подвижности в формирующейся гетеротопии. Таким образом, ткань эндометрия аутокринно обеспечивает свою васкуляризацию [19–21]. Исследователи указывают на более выраженную экспрессию клетками эндометриоидной гетеротопии мРНК VEGF-A, который в последующем активно продуцируется железами гетеротопии одновременно с увеличением количества VEGF-R в ее сосудах [22], а также на повышение концентрации данного фактора роста в ПЖ [23]. Однако источником VEGF при данной патологии являются не только клетки эндометрия, но и перитонеальные макрофаги [24], количество которых значительно увеличивается в ПЖ при становлении эндометриоза [25–27]. Помимо VEGF, в ПЖ при эндометриозе нарастает концентрация ангиогенина [28], лептина [29], урокиназного активатора плазмина, MMP-3 [30], HGF [31], IL-6, IL-8 [32] и ряда других факторов, изменяется спектр микроРНК в [33]. Известно, что miR-16-5p, miR-29c-3p и miR-424-5p являются регуляторами экспрессии VEGF-A и участвуют в ангиогенезе эндометрия [34]. Однако при прогрессировании эндометриоидного очага в ПЖ снижается концентрация микроРНК, отвечающих за контроль ангиогенеза, что способствует его выраженной активации в ткани гетеротопии [35]. Запускается активная продукция фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF), который обладает способностью активировать митотическую активность эндотелиоцитов [36]. Также ткань эндометрия начинает синтезировать большое количество изоформ синтазы оксида азота, обладающих дополнительным ангиогенным эффектом [37, 38]. Определенный вклад в ангиогенез эндометриоидной гетеротопии вносит и высокая концентрация интегрин $\alpha_v\beta_3$, являющегося рецептором для витронектина, большое количество которого находится в сыворотке крови (в том числе и в составе гематоэндометриального конгломерата, ретроградно заброшенного в брюшную полость) [39]. По мере созревания эндометриоидной гетеротопии продолжается ее функциональная перестройка. В ходе прогрессирования эндометриоза в ПЖ отмечается динамическое снижение содержания адипонектина, основная роль которого – подавление ангиогенеза, воспалительной реакции и образования соединительной ткани [40].

Эндометриоидный очаг обладает широким спектром механизмов, обеспечивающих его выживание за счет васкуляризации с превалированием ангиогенеза. Таким образом, это приводит сначала к повышению сосудистой плотности в области имплантации и в непосредственной близости от эндометриоидного очага [32] с дальнейшим формированием сосудистой сети из области имплантации. С этого момента очаг эндометриоза посредством налаженной коммуникационной системы переходит к следующему этапу – формированию микроциркуляторного русла (МЦР) за счет васкулогенеза.

Васкулогенез ткани эндометриоидной гетеротопии

Васкулогенез в ткани ретроградно заброшенного эндометрия активируется одновременно с ангиогенезом и необходим для становления МЦР. Наблюдается прямо пропорциональное нарастающей гипоксии повышение экспрессии мРНК IL-8 клетками эндометрия [41]. Данный хемокин участвует в процессе васкулогенеза ткани эндометрия [42], а его концентрация нарастает в ПЖ по мере прогрессирования эндометриоза [32]. Ряд факторов, способствующих ангиогенезу (VEGF, TGF- β и др.), играют важную роль и в процессе васкулогенеза. Их влияния исследователи связывают с ремоделированием МЦР эндометриоидной гетеротопии [43], а также значительным увеличением в ней плотности сосудов [22, 44]. Однако васкулогенез будет полноценным лишь после успешно осуществленного ангиогенеза. В этот момент происходит анастомозирование МЦР эндометриоидной гетеротопии с подрастающими сосудами. В результате патологический очаг полностью включается в общий кровоток и продолжает развиваться. Именно после этого возможно завершение формирования стенок сосудов МЦР – восстановление внутренней сосудистой выстилки за счет циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) из костного мозга [45]. Данная клеточная популяция направляется в ткани, страдающие от гипоксии, где в последующем происходит их встраивание в поврежденную или незрелую сосудистую стенку [46]. Этот процесс находится под контролем стромального клеточного фактора-1 (SDF-1), играющего важную роль в эмбриональном развитии, а также способного стимулировать пролиферативную активность клеток и их способность к самосохранению [47]. Важно, что SDF-1 активно связывается с CXCR7 – рецепторным белком, принимающим участие как в эмбриогенезе, так и в онкогенезе, и его экспрессия значительно повышена в ткани эндометриоидной гетеротопии [48]. Таким образом, важным механизмом васкулогенеза является рекрутирование ЭПК, доля которых как составляющей МЦР эндометриоидной гетеротопии, по различным данным, колеблется от 15 [49] до 37 % [46].

Таким образом, процесс васкуляризации ретроградно заброшенного эндометрия является многоэтапной системой и ключевым звеном в становлении эндометриоидной гетеротопии. Именно новообразующаяся сосудистая сеть на сегодняшний день явля-

ется основной мишенью для создания эффективных методов диагностики и лечения эндометриоза.

Современные аспекты диагностики и лечения эндометриоза, связанные с процессами его васкуляризации

В настоящее время большие усилия направлены на поиск минимально инвазивной и чувствительной методики диагностики эндометриоза. Состав ПЖ изучен достаточно подробно, однако исследователи пока не приблизились к решению данной проблемы ввиду низкой специфичности обнаруженных в ней изменений и немалой стоимости подобных диагностических методов. В отношении эндометриоза показано, что клетки МЦР эндометриоидной гетеротопии в большом количестве экспрессируют эндоглин [50], являющийся маркером активации эндотелия. S. Hayrabedyan et al. представили достаточно удачную, по нашему мнению, методику выявления эндометриоза. Исследователи предложили эндоглин и S100A13, отражающие активацию ангиогенеза при данной патологии, в качестве диагностических маркеров, позволяющих распознать эндометриоз на ранних стадиях его формирования. Информативность данного метода обусловлена тем, что экспрессия данных маркеров отсутствует в ткани нормального эндометрия [51], что делает их достаточно специфичными.

В настоящее время ангиогенез изучается в качестве мишени для таргетной терапии эндометриоза. Более того, множество исследователей демонстрируют успешность и перспективность данного направления. Большое внимание уделяется веществам, обладающим ангиостатическим эффектом. Экспериментально показано, что их применение значительно подавляет рост и развитие эндометриоидного очага [52]. Однако эффективность применения ангиостатинов в лечении эндометриоза весьма спорна, так как данные вещества способны повлиять лишь на сосуды, не имеющие перицитов. Таким образом, возможно воздействовать на незрелые сосудистые структуры посредством блокирования ангиогенеза, но не оказывать влияние на уже сформированные сосуды [53]. Тем не менее экспериментальное применение ангиостатинов, например, эндостатина, снижает сосудистую плотность в эндометриоидной гетеротопии [54] за счет блокирования формирования незрелых кровеносных сосудов, изменения клеточного микроокружения, необходимого для ангиогенеза в гетеротопии, а также уменьшения количества нервных волокон [55]. В современной практике описаны положительные результаты лечения преимущественно ранних стадий эндометриоза при помощи подобных препаратов [56]. Данное терапевтическое направление обещает быть весьма эффективным [57, 58], ведь ряд исследований свидетельствует о преобладании именно незрелых сосудов в эндометриоидной гетеротопии [59].

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрен многоэтапный механизм формирования сосудистой сети эндомет-

риоидного очага. Гипоксия является ведущим фактором, запускающим в ткани эндометрия ряд процессов, весьма схожих с таковыми при опухолевом росте. Становление эндометриоз-ассоциированного микроокружения, метаболическая перестройка в виде «эффекта Варбурга», активация механизмов, свойственных для эмбриогенеза и злокачественного роста, – все это направлено на выживание эндометриоидной гетеротопии в новых условиях посредством ее васкуляризации. Данный аспект патогенеза является ведущим в становлении рассматриваемой патологии и активно исследуется с точки зрения возможностей применения для диагностики, в качестве мишени для успешного терапевтического лечения, а также профилактики эндометриоза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Pittatore G, Moggio A, Benedetto C, Bussolati B, Revelli A. Endometrial adult/progenitor stem cells: pathogenetic theory and new antiangiogenic approach for endometriosis therapy. *Reprod Sci*. 2014;21(3):296–304. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719113503405>.
2. Kao AP, Wang KH, Chang CC, Lee JN, Long CY, Chen HS, Tsai CF, Hsieh TH, Tsai EM. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertil Steril*. 2011;95(4):1308–1315. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.064>.
3. Wang XQ, Zhou WJ, Luo XZ, Tao Y, Li DJ. Synergistic effect of regulatory T cells and proinflammatory cytokines in angiogenesis in the endometriotic milieu. *Hum Reprod*. 2017;32(6):1304–1317. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex067>.
4. Nasu K, Nishida M, Kawano Y et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci*. 2011;18(3):206–218. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719110392059>.
5. Sun H, Li D, Yuan M, Li Q, Zhen Q, Li N, Wang G. Macrophages alternatively activated by endometriosis-exosomes contribute to the development of lesions in mice. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(1):5–16. Doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/gay049>.
6. Dmowski WP, Gebel H, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):696–701.
7. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Smith SK. Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis. *Hum Reprod*. 1997;12(1):146–152.
8. Shimizu K, Kamada Y, Sakamoto A, Matsuda M, Nakatsuka M, Hiramatsu Y. High Expression of High-Mobility Group Box 1 in Menstrual Blood: Implications for Endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(11):1532–1537. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719117692042>.
9. Бурлев В. А., Ильясова Н. А., Бурлев А. В., Дубинская Е. Д. Тазовая и внебрюшинная брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2010. – № 4. – С. 7–15. [Burlev VA, Il'jasova NA, Burlev AV, Dubinskaja ED. Pelvic and non-pelvic peritoneum: angiogenic activity and apoptosis in patients with peritoneal form of genital endometriosis. *Problemy reprodukci*. 2010;4:7–15. (In Russ.)].
10. Young VJ, Brown JK, Saunders PT, Duncan WC, Horne AW. The peritoneum is both a source and target of TGF- β in women with endometriosis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106773. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106773>.
11. Young VJ, Ahmad SF, Brown JK, Duncan WC, Horne AW. Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF- β 1 through an ID1 pathway in women with endometriosis. *Sci Rep*. 2015;5:16859. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep16859>.
12. Марченко Л. А., Ильина Л. М. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 61–66. [Marchenko LA, Il'ina LM. A modern view on specific aspects of the pathogenesis of endometriosis. *Problemy reprodukci*. 2011;1:61–66. (In Russ.)].
13. Young VJ, Brown JK, Maybin J, Saunders PT, Duncan WC, Horne AW. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3450–3459. Doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1026>.
14. Goteri G, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazzotti D, Fabris G, Tranquilli AL, Ciavattini A. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):157–163. Doi: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318182c2be>.
15. Ren QZ, Qian ZH, Jia SH, Xu ZZ. Vascular endothelial growth factor expression up-regulated by endometrial ischemia in secretory phase plays an important role in endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2687–2689. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.001>.
16. Machado DE, Palumbo A Jr, Santos JM, Mattos RM, dos Santos TA, Seabra SH, Boldrini Lda C, Perini JA, Nasciutti LE. A GFP endometriosis model reveals important morphological characteristics of the angiogenic process that govern benign and malignant diseases. *Histol Histopathol*. 2014;29(7):903–912. Doi: <https://doi.org/10.14670/HH-29.903>.
17. Kopuz A, Kurt S, Demirtas O, Toz E, Tasyurt A. Relation of peritoneal fluid and serum vascular endothelial growth factor levels to endometriosis stage. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(5):547–550.
18. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3112–3118.
19. Arlier S, Murk W, Guzeloglu-Kayisli O, Semerci N, Larsen K, Tabak MS, Arici A, Schatz F, Lockwood CJ, Kayisli UA. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 triggers angiogenesis in human ectopic endometrial implants by inducing angioblast differentiation and proliferation. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(6). Doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12760>.
20. Бурлев В. А., Дубинская Е. Д., Ильясова Н. А. и др. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 10–18. [Burlev VA, Dubinskaja ED, Il'jasova NA, Gasparov AS, Burlev AV. Angiogenesis and proliferation in the pelvic peritoneum adhesions in patients with peritoneal endometriosis. *Problemy reprodukci*. 2011;4:10–18. (In Russ.)].

21. Адамян Л. В., Азнаурова Я. Б. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 66–77. [Adamjan LV, Aznaurova JaB. Molecular aspects of endometriosis. *Problemy reprodukci*. 2015;2:66–77. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
22. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction*. 2006;132(3):501–519.
23. Cosín R, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gómez-Lechón MJ, Gilabert J, Chirivella M, Braza-Boils A, España F, Estellés A. Influence of peritoneal fluid on the expression of angiogenic and proteolytic factors in cultures of endometrial cells from women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):398–405. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep419>.
24. Na YJ, Yang SH, Baek DW, Lee DH, Kim KH, Choi Y, Oh ST, Hong YS, Kwak JY, Lee KS. Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Hum Reprod*. 2006;21(7):1846–1855.
25. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):741–51.
26. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Milligan SA, Müller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest*. 1996;98(2):482–489.
27. Machado DE, Berardo PT, Palmero CY, Nasciutti LE. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:4. Doi: <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-4>.
28. Suzumori N, Zhao XX, Suzumori K. Elevated angiogenin levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis correlate with the extent of the disorder. *Fertil Steril*. 2004;82(1):93–96.
29. Rathore N, Kriplani A, Yadav RK, Jaiswal U, Netam R. Distinct peritoneal fluid ghrelin and leptin in infertile women with endometriosis and their correlation with interleukin-6 and vascular endothelial growth factor. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):671–675. Doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.920318>
30. Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, Castelló R, Chirivella M, Estellés A. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2120–2127.
31. Zong LL, Li YL, Ha XQ. Determination of HGF concentration in serum and peritoneal fluid in women with endometriosis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003;23(8):757–760.
32. Kuroda K, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Matsuoaka S, Kuroda M, Takeda S. Peritoneal vascular density assessment using narrow-band imaging and vascular analysis software, and cytokine analysis in women with and without endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):21–25. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.09.003>.
33. Mari-Alexandre J, Barceló-Molina M, Belmonte-López E, García-Oms J, Estellés A, Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J. Micro-RNA profile and proteins in peritoneal fluid from women with endometriosis: their relationship with sterility. *Fertil Steril*. 2018;109(4):675–684.e2. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.036>.
34. Braza-Boils A, Salloum-Asfar S, Mari-Alexandre J, Arroyo AB, González-Conejero R, Barceló-Molina M, García-Oms J, Vicente V, Estellés A, Gilabert-Estellés J, Martínez C. Peritoneal fluid modifies the microRNA expression profile in endometrial and endometriotic cells from women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2015;30(10):2292–2302. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dev204>.
35. Braza-Boils A, Gilabert-Estellés J, Ramón LA, Gilabert J, Mari-Alexandre J, Chirivella M, España F, Estellés A. Peritoneal fluid reduces angiogenesis-related microRNA expression in cell cultures of endometrial and endometriotic tissues from women with endometriosis. *PLoS One*. 2013;8(4):e62370. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062370>.
36. Yang Y, Degranpré P, Kharfi A, Akoum A. Identification of macrophage migration inhibitory factor as a potent endothelial cell growth-promoting agent released by ectopic human endometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4721–4727.
37. Goteri G, Lucarini G, Zizzi A, Rubini C, Di Primio R, Tranquilli AL, Ciavattini A. Proangiogenic molecules, hypoxia-inducible factor-1 α and nitric oxide synthase isoforms in ovarian endometriotic cysts. *Virchows Arch*. 2010;456(6):703–710. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00428-010-0929-1>.
38. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1998;69(2):303–308.
39. Healy DL, Rogers PA, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):736–740.
40. Takemura Y, Osuga Y, Harada M, Hirata T, Koga K, Yoshino O, Hirota Y, Morimoto C, Yano T, Taketani Y. Concentration of adiponectin in peritoneal fluid is decreased in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2005;54(4):217–221.
41. Hsiao KY, Chang N, Lin SC, Li YH, Wu MH. Inhibition of dual specificity phosphatase-2 by hypoxia promotes interleukin-8-mediated angiogenesis in endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(12):2747–2755. Doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu255>.
42. Barcz E, Rózewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79(3):229–235.
43. Hayrabedian S, Kyurkchiev S, Kehayov I. FGF-1 and S100A13 possibly contribute to angiogenesis in endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2005;67(1–2):87–101.
44. Schindl M, Birner P, Obermair A, Kiesel L, Wenzl R. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. *Fertil Steril*. 2001;75(1):131–135.
45. Rudzitis-Auth J, Nenicu A, Nickels RM, Menger MD, Laschke MW. Estrogen Stimulates Homing of Endothelial Progenitor Cells to Endometriotic Lesions. *Am J Pathol*. 2016;186(8):2129–2142. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.04.004>.
46. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):628–636. Doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr023>.
47. Virani S, Edwards AK, Thomas R, Childs T, Tayade C. Blocking of stromal cell-derived factor-1 reduces neoangiogenesis in human endometriosis lesions in a mouse model. *Am J Reprod Immunol*. 2013;70(5):386–397. Doi: <https://doi.org/10.1111/aji.12134>.
48. Pluchino N, Mamillapalli R, Moridi I, Tal R, Taylor HS. G-Protein-Coupled Receptor CXCR7 Is Overexpressed in Human and Murine Endometriosis. *Reprod Sci*. 2018;25(8):1168–1174. Doi: <https://doi.org/10.1177/1933719118766256>.

49. Laschke MW, Giebels C, Nickels RM, Scheuer C, Menger MD. Endothelial progenitor cells contribute to the vascularization of endometriotic lesions. *Am J Pathol.* 2011;178(1):442–450. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.037>.
50. Kim SH, Choi YM, Chae HD, Kim KR, Kim CH, Kang BM. Increased expression of endoglin in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(5):918–922.
51. Hayrabyan S, Kyurkchiev S, Kehayov I. Endoglin (cd105) and S100A13 as markers of active angiogenesis in endometriosis. *Reprod Biol.* 2005;5(1):51–67.
52. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gaudie J. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161(3):909–918.
53. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, Bouma-Ter Steege JC, Thijssen VL, Evers JL, Groothuis PG. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1089–1095.
54. Zhang TT, Fang XL, Gang J. Endostatin gene therapy for endometriosis in rats. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1840–1849.
55. Novella-Maestre E, Herraiz S, Vila-Vives JM, Carda C, Ruiz-Sauri A, Pellicer A. Effect of antiangiogenic treatment on peritoneal endometriosis-associated nerve fibers. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1209–1217. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1103>.
56. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:859619. Doi: <https://doi.org/10.1155/2013/859619>.
57. Ozcan Cenksoy P, Oktem M, Erdem O, Karakaya C, Cenksoy C, Erdem A, Guner H, Karabacak O. A potential novel treatment strategy: inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat model. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(3):219–224. Doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.976197>.
58. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):682–702. Doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms026>.
59. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, Dechelotte P, Bruhat MA, Okamura K. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(4):712–716.

Информация об авторах

Украинец Роман Вадимович – ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Корнева Юлия Сергеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

Author information

Ukrainets Roman V. – resident of the department of pathological anatomy in Smolensk State Medical University, e-mail: ukrainets.roman@yandex.ru.

Korneva Yulia S. – PhD, Associate Professor of the department of pathological anatomy in Smolensk State Medical University, pathologists in the Department of Clinical Pathology № 2 in Smolensk Regional Institute of Pathology, e-mail: ksu1546@yandex.ru.

УДК 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

Т. Д. ВЛАСОВ, И. И. НЕСТЕРОВИЧ, Д. А. ШИМАНЬСКИ

Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»?

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: tvlasov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.03.19; принята к печати 26.04.19

Резюме

Сосудистый эндотелий представляет собой гетерогенную структуру, обладающую многообразными функциями, являясь активной метаболической системой. Эндотелиальные клетки опосредуют воспалительные и иммунные процессы, регулируют адгезию лейкоцитов, проницаемость и тонус сосудов, участвуют в системе гемостаза, стимулируют процессы ангиогенеза. Дисфункция эндотелия может инициировать отдельные нарушения, но чаще является универсальным звеном в патогенезе многих заболеваний. В настоящее время эндотелиальная дисфункция представляется как дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов – с другой стороны. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность этих изменений могут различаться в зависимости от заболевания.

В обзоре приведены примеры комбинированных нарушений эндотелия при наиболее изученных и распространенных заболеваниях (эссенциальной артериальной гипертензии, сахарном диабете II типа, системных заболеваниях соединительной ткани, атеросклерозе и злокачественных новообразованиях). Несмотря на наличие редких случаев изолированной эндотелиальной дисфункции, можно утверждать, что при абсолютном большинстве заболеваний дисфункция эндотелия носит комбинированный характер. Выделение индивидуальных спектров нарушения эндотелия, типичных для конкретного заболевания, проблематично в связи с универсальностью и неспецифичностью проявлений дисфункции эндотелия. Эти выводы позволяют нам вернуться к истокам проблемы, рассматривая эндотелиальную дисфункцию как целостное понятие, не ограничиваясь определенным спектром его нарушений.

Ключевые слова: эндотелий, дисфункция, микроциркуляция

Для цитирования: Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

UDC 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

T. D. VLASOV, I. I. NESTEROVICH, D. A. SHIMANSKI

Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»?

Pavlov University, Russia, St. Petersburg
6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022
e-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 22.03.19; accepted 26.04.19

Summary

The vascular endothelium is a heterogeneous structure with diverse functions, being an active metabolic system. Endothelial cells mediate inflammatory and immune processes, regulate leukocyte adhesion, permeability and vascular tone, participate in the hemostasis system, stimulate the processes of angiogenesis. Endothelial dysfunction can initiate individual disorders, but more often it is a universal link in the pathogenesis of many diseases. Currently, endothelial dysfunction is presented as an imbalance between the production of vasodilating, angioprotective, antiproliferative factors, on the one hand, and vasoconstrictive, prothrombotic, proliferative factors, on the other hand. The manifestations of endothelial dysfunction, the direction and severity of these changes may vary depending on the disease.

The review provides examples of combined endothelial disorders in the most studied and common diseases (essential hypertension, type 2 diabetes, systemic diseases of the connective tissue, atherosclerosis, and malignant tumors). Despite the presence of rare cases of isolated endothelial dysfunction, it can be argued that in the absolute majority of diseases, endothelial dysfunction has combined type of violations. The allocation of individual endothelial disorder spectra, typical for a specific disease, is problematic, due to the universality and nonspecificity of the manifestations of endothelial dysfunction. These conclusions allow us to return to the origins of this problem, considering endothelial dysfunction as a holistic concept, not limited to a certain range of its disorders.

Keywords: endothelium, dysfunction, microcirculation

For citation: Vlasov T. D., Nesterovich I. I., Shimanski D. A. Endothelial Dysfunction: from the Particular to the General. Return to the «Old Paradigm»? Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):19–27. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

Введение

Сосудистый эндотелий представляет собой гетерогенную структуру, обладающую многообразными функциями, являясь активной метаболической системой. Эндотелиальные клетки опосредуют воспалительные и иммунные процессы, регулируют адгезию лейкоцитов, проницаемость и тонус сосудов, участвуют в системе гемостаза, стимулируют процессы ангиогенеза. Дисфункция эндотелия может являться иницирующим фактором отдельных нарушений, но чаще представляет собой универсальное звено в патогенезе многих заболеваний.

Историю изучения эндотелия условно можно разделить на три периода.

Первым периодом является становление учения об эндотелии, начиная с открытия капилляров (Марчелло Мальпиги, 1661 г.) и введения термина «эндотелий» (Вильгельм Гис, 1865 г.) до открытия мембранных микроструктур эндотелия и межклеточных соединений, участвующих в транспортных процессах (Г. Флори, 1945 г.), которые послужили основой сегодняшних представлений об эндотелии как ткани, ответственной за сопряжение множества процессов в системе кровообращения [1, 2].

С момента выделения «эндотелиологии» как отдельной науки начался второй период в истории изучения эндотелия. Изучение роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и гемостаза, открытие роли оксида азота, механочувствительности эндотелия и многие другие исследования обеспечили понимание патогенеза многих заболеваний и наметили пути их избирательной коррекции [1–3].

В целом исследования последних лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Эндотелий, особенно на уровне микроциркуляции, ярко проявляет морфологическую и функциональную гетерогенность [4]. Это выражается в особенностях плотности упаковки эндотелиального слоя, структуры межэндотелиальных контактов и строения базальной мембраны [1]. Оказалось, что эндотелий синтезирует огромное количество биологически активных веществ, играющих важную роль во многих процессах в норме и при патологии

(гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и др.). Наличие такой обширной эндокринной активности у эндотелия дало основание D. Antomucci, L. A. Fitzpatrick (1996) назвать его «эндокринным деревом». Открытие и изучение роли биологически активных молекул, выделяемых эндотелием, сформировали к середине XX в. представление, которое позволило вывести новую концепцию – дисфункция эндотелия. Проводились попытки рассматривать дисфункцию эндотелия с позиции ее стимуляции, активации и повреждения путем обнаружения в крови биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием в покое, при стимуляции, при активации или высвобождаемых при повреждении эндотелия [5]. Однако эта попытка оказалась неактуальной в связи с тем, что практически всегда одновременно происходят все указанные процессы (базальная секреция, активация, стимуляция и повреждение эндотелия), являющиеся проявлением эндотелиальной дисфункции. Все это привело к лучшему пониманию местных механизмов регуляции кровотока и возможности разработки новых принципов диагностики и лечения различных заболеваний [2], что стало основой третьего этапа изучения эндотелия.

В настоящее время выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия: 1) вазомоторная; 2) гемостатическая; 3) адгезионная; 4) ангиогенная [6]. Причем дисфункция эндотелия может проявляться как в виде недостаточной функции (гипофункции), так и в форме гиперфункции [4]. Отмеченные выше изолированные формы эндотелиальной дисфункции связаны преимущественно с врожденными нарушениями и, реже, с приобретенными. Врожденные нарушения чаще ассоциируются с гипофункцией эндотелия, поскольку связаны с недостаточностью образования тех или иных эндотелиальных факторов, тогда как приобретенные – с его гиперфункцией, что связано с преимущественной активацией эндотелия под влиянием различных факторов. Проявления дисфункции эндотелия, направленность и выраженность этих изменений могут различаться в зависимости от заболевания. В табл. 1 приведены примеры преимущественно изолированных форм дисфункции эндотелия.

Таблица 1

Примеры преимущественно изолированных форм эндотелиальной дисфункции

Table 1

Examples of predominantly isolated forms of endothelial dysfunction

Тип дисфункции эндотелия	Врожденные нарушения	Приобретенные нарушения
Вазомоторная	Первичная легочная гипертензия, связанная с дефицитом NO-синтазы [7], эссенциальная артериальная гипертензия, связанная с дефицитом NO-синтазы [8]	Вазоспастическая стенокардия [13], микроваскулярная стенокардия [14], синдром Рейно [15]
Гемостатическая	Болезнь Виллебранда [9]	Синдром Труссо (за счет гиперэкспрессии тканевого фактора) [16]
Адгезионная	Первичный иммунодефицит, связанный с дефицитом E-селектина [10]	Септический шок (за счет гиперэкспрессии молекул адгезии) [17]
Ангиогенная	Агенезия, а(гипо)плазия [11], наследственная геморрагическая телеангиэктазия за счет мутации в гене эндоглина и TGF- β [12]	Ретинопатия недоношенных за счет избытка VEGF [18], пролиферативная ретинопатия за счет избытка VEGF [19]

Однако случаи изолированной эндотелиальной дисфункции достаточно редки, и, как правило, при большинстве заболеваний наблюдается комбинированное нарушение функции эндотелия.

Комбинированные формы эндотелиальной дисфункции на примере заболеваний, в патогенезе которых традиционно рассматривается дисфункция эндотелия

Эссенциальная артериальная гипертензия

Роли эндотелия при гипертонической болезни посвящены многие научные исследования, опирающиеся в основном на нарушение синтеза оксида азота (NO) и, соответственно, вазомоторную дисфункцию в развитии данного заболевания [20–25].

В ряде работ исследовалась роль молекул адгезии на течение гипертонической болезни, в том числе молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), адгезивной молекулы суперсемейства иммуноглобулинов (ICAM-1), Е-селектина, Р-селектина, повышение которых в плазме крови ухудшало течение заболевания и ассоциировалось с резистентностью к антигипертензивной терапии [26–29]. В настоящий момент роль Е-селектина неоднозначна: его повышение может служить как маркером резистентности к антигипертензивной терапии [26], так и ассоциироваться с успешной медикаментозной терапией на фоне нормализации других исследуемых молекул адгезии [27].

Гемостатические маркеры эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда (vWF), тромбомодулин) также вовлечены в развитие и прогрессирование заболевания. Например, отмечается повышение фактора Виллебранда и тромбомодулина у нелеченных пациентов [30, 31]. Также доказана связь маркеров гемостаза с инструментальными методиками оценки поражения сосудов и почек при гипертонической болезни (лодыжечно-плечевой индекс, альбумин/креатинин в моче) [32], что предполагает значимый вклад в развитие и течение заболевания.

Роль ангиогенеза в патогенезе заболевания также изучена. Как правило, у пациентов с гипертонической болезнью выявляется более высокий уровень фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), в связи с тем, что он участвует не только в ангиогенезе, но и является маркером воспаления, а также отмечается более низкий уровень фактора роста фибробластов [33]. С момента начала использования ингибиторов сигнального пути эндотелиального сосудистого фактора роста и ингибиторов тирозинкиназы, используемых в лечении злокачественных новообразований различных локализаций, отмечается ухудшение сердечно-сосудистого прогноза, риска почечных осложнений и тромбоза при гипертонической болезни, которые тесно коррелируют со снижением концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста в крови, подтверждая его протективные свойства [34, 35]. В ряде работ гипертония даже рассматривается как клинический биомаркер эффективности анти-VEGF-терапии, лишь отражающий эффективное подавление сигнального пути VEGF [36–38]. Таким образом, при эссенциальной артериальной гипертензии развиваются комбинированные нарушения эндотелиальной

функции, обуславливающие особенности течения заболевания и прогноз у каждого больного.

Сахарный диабет II типа

Сахарный диабет II типа является типичным заболеванием, при котором нарушается функция эндотелия, что приводит к различным сосудистым осложнениям и повреждению органов-мишеней. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с сахарным диабетом II типа, начинается с эндотелиальной дисфункции, обусловленной длительной, преходящей и острой гипер- и гипогликемией, гиперинсулинемией [39, 40].

У пациентов с сахарным диабетом отмечается снижение уровней вазодилататоров (оксида азота и простациклина) и повышение вазоконстрикторов (эндотелина-1 (ET-1)), отражающих вазомоторную дисфункцию. Наблюдается повышение молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, Е-селектина, Р-селектина, а также молекулы адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток (PECAM-1)), тромбогенных биомаркеров эндотелия (тканевого фактора (TF), ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1)) [40, 41].

В целом предполагаются несколько основных механизмов эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете II типа: активация протеинкиназы С, активация путей гексозамина и полиолов и образование конечных продуктов гликирования [42].

Важным фактором является то, что эндотелиальная дисфункция может предшествовать развитию сахарного диабета II типа, независимо от других факторов риска, что доказано на примере повышения гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции (PAI-1 и vWF) за несколько лет до развития сахарного диабета II типа [43].

Относительно влияния сахарного диабета на ангиогенную эндотелиальную дисфункцию уместно отметить роль VEGF в развитии пролиферативной ретинопатии [19] и диабетической нейропатии [44]. Следует уточнить, что локальная концентрация VEGF (в стекловидном теле, сетчатке) повышается, что было отмечено в большинстве проводимых исследований, в то время как уровень VEGF в плазме крови при диабетической нейропатии и пролиферативной ретинопатии не изменяется столь однозначно [45]. Также нет единого мнения о вкладе эндотелиальной дисфункции в поражение центральной нервной системы при сахарном диабете. Выявлена корреляция между уровнем ингибитора активатора плазминогена-1, эндотелина-1 и нейронспецифической енолазы, причем повышение маркеров эндотелиальной дисфункции и повреждения нейронов не зависели от длительности сахарного диабета и уровня гликозилированного гемоглобина. Указанные изменения, вероятно, отражают дисфункцию эндотелия как компонента повреждения нервной системы [46].

Системные заболевания соединительной ткани

Важную роль в развитии системной красной волчанки (СКВ) играет оксид азота [47]. Последние данные свидетельствуют о том, что NO способствует дисфункции Т-клеток при СКВ [48].

Отмечается увеличение концентраций Е-селектина, VCAM-1, отражающих склонность к повышенной адгезионной способности эндотелия при данном заболевании [49]. Установлено, что уровень VCAM-1 в моче является надежным индикатором активности СКВ и может выступать маркером наличия волчаночного нефрита [50].

Высокий уровень VEGF выявлен в сыворотке крови пациентов с СКВ [51], причем концентрация VEGF зависит от степени активности заболевания, коррелируя со скоростью оседания эритроцитов и индексом активности системной красной волчанки (SLEDAI) [52], что позволяет включать этот биомаркер для оценки выраженности системных проявлений и эффективности лечения СКВ [53].

Гемостатическая дисфункция эндотелия также имеет место у больных с СКВ и проявляется повышением концентрации фактора Виллебранда в крови [49].

Таким образом, при системных заболеваниях соединительной ткани на примере системной красной волчанки показан вклад всех типов эндотелиальной дисфункции в патогенез заболевания.

Атеросклероз

Дисфункция эндотелия безусловно является важным звеном патогенеза атеросклероза [54]. Доказана роль дефицита эндотелиального NO [54] и положительного эффекта приема статинов на течение атеросклероза путем регуляции уровня оксида азота [55]. При атеросклерозе также повышаются уровни vWF и TF [56, 57]. Наряду с указанными тромбогенными факторами, увеличивается концентрация PAI-1 в атеросклеротической бляшке [58].

Интересна роль VCAM-1, обуславливающая селективную адгезию мононуклеаров и лимфоцитов к эндотелию за счет экспрессии на их мембранах гетеродимерного интегринового рецептора подсемейства $\beta 1$ -интегринов (VLA-4). Отмечено, что гиперэкспрессия VCAM-1 локализуется в наиболее восприимчивых к атерогенезу областях сосудистой стенки, кроме того, VCAM-1 обнаруживается в циркулирующей плазме и коррелирует с выраженностью атеросклероза [54]. Также отмечено повышение экспрессии ICAM-1 и Е-селектина, которые отражают высокий адгезионный потенциал эндотелия в атерогенезе [59, 60].

Повышение VEGF при атеросклерозе обуславливает неоваскуляризацию, рост и дестабилизацию атеросклеротической бляшки с возможным исходом в тромбоэмболические осложнения [61].

Таким образом, дисфункция эндотелиальных клеток является одним из основных звеньев патогенеза, обуславливая развитие и прогрессирование атеросклероза.

Злокачественные новообразования

При злокачественных новообразованиях эндотелиальная дисфункция характеризуется вазомоторными (повышение уровня NO, эндотелина-1, снижение простациклина), адгезионными (повышение Е- и Р-селектина, VCAM-1, PECAM-1), ангиогенными

(повышение VEGF и трансформирующего фактора роста бета (TGF β 1)) и гемостатическими (повышение vWF, PAI-1, TF) нарушениями. В ряде работ показано, что спектр нарушений функции эндотелия зависит от возраста пациента, морфологических особенностей опухоли, длительности и стадии онкологического заболевания [62]. Имеются корреляции между уровнями эндотелиальных факторов и онкомаркерами. Эндотелиальные нарушения выявляются одними из первых, играя важную роль в канцерогенезе [62], а метастазирование и развитие «раковой» интоксикации еще больше усугубляют эндотелиальную дисфункцию, замыкая «порочный круг» [63].

Описывая вазомоторную дисфункцию, следует обратить внимание на повышение уровня NO при одновременном снижении простациклина. Это обусловлено тем, что оксид азота влияет не только на тонус сосудов, но и участвует в ангиогенезе, адгезии и гемостазе [4, 5, 64–66]. Повышение концентрации NO при онкологических заболеваниях приводит к изменению метаболизма, углублению инвазии, усилению хеморезистентности опухоли и ускользанию ее от иммунологического надзора, что, в конечном счете, ухудшает прогноз больных [67]. Также при активном процессе деструкции, вызванной опухолью, в крови повышается уровень эндотелина-1 [62]. В некоторых работах отмечается роль эндотелина-1 в развитии устойчивости к противоопухолевой терапии [68].

Фактор роста сосудистого эндотелия играет ведущую роль в процессе ангиогенеза опухоли, влияя на скорость роста злокачественного образования и риск его метастазирования, при этом VEGF является ключевым ангиогенным фактором [69]. Например, высокий уровень VEGF в сыворотке крови коррелирует с ростом смертности у пациентов с немелкоклеточным раком легкого [62]. Также отмечается повышение других факторов, участвующих в неоангиогенезе, в том числе трансформирующего фактора роста бета [62].

При онкологических заболеваниях заметное повышение уровня vWF, как правило, наблюдается на поздних стадиях канцерогенеза. Интересно, что vWF может экспрессироваться опухолевыми клетками, обеспечивая адгезию между опухолевыми клетками через специфические рецепторы, экспрессируемые на их поверхности, тем самым участвуя в метастазировании [70]. Также наблюдается повышение концентраций тканевого фактора и PAI-1 в плазме крови [71–73].

Нарушения межклеточной адгезии типичны для многих злокачественных опухолей. Повышение концентраций Е- и Р-селектина, PECAM-1 и VCAM-1 усиливает диссеминацию опухолевых клеток за счет повышенной адгезии метастазирующих клеток к эндотелию сосудов [62, 74–76].

Таким образом, при злокачественных новообразованиях характерно нарушение всех типов эндотелиальной функции. Изменение характера экспрессии молекул эндотелием служит прогностическим маркером при онкологическом заболевании и может использоваться в качестве мониторинга эффективности противоопухолевого лечения.

Таблица 2

Вазомоторная дисфункция как универсальный маркер всего спектра эндотелиальных нарушений на примере конкретных нозологических единиц

Table 2

Vasomotor dysfunction as a universal marker of the entire spectrum of endothelial disorders on the example of specific diseases

Тип эндотелиальной дисфункции	Вазомоторная	Гемостатическая	Адгезионная	Ангиогенная	Источник
Эссенциальная артериальная гипертензия	+	+	+	+	[21–38]
Сахарный диабет II типа	+	+	+	+	[19, 39–48]
Системные заболевания соединительной ткани	+	+	+	+	[47–53]
Атеросклероз	+	+	+	+	[54–61]
Злокачественные новообразования	+	+	+	+	[62–76]

П р и м е ч а н и е: знак «+» означает наличие данного типа эндотелиальной дисфункции при указанном заболевании.

Заключение

На основе анализа многочисленных данных можно утверждать, что при абсолютном большинстве заболеваний дисфункция эндотелия носит комбинированный характер (табл. 2). Выделение индивидуальных спектров нарушения эндотелия, типичных для конкретного заболевания, проблематично в связи с универсальностью и неспецифичностью проявлений дисфункции эндотелия при любых заболеваниях. Для рутинного исследования функции эндотелия наиболее целесообразно использовать доступные и неинвазивные методы, имеющие хорошую чувствительность, специфичность и воспроизводимость. «Золотого стандарта» для оценки функции эндотелия в настоящее время пока не существует [66].

В данном контексте оценка системы оксида азота может рассматриваться как универсальный маркер эндотелиальной дисфункции за счет широкого спектра вазопротективных эффектов [45]. Оксид азота, являясь не только регулятором тонуса сосудов, но и участвуя в ангиогенезе, а также в регуляции адгезии лейкоцитов и гемостаза, способен косвенно с высокой долей вероятности отразить все типы дисфункции эндотелия [4, 5, 64–66].

Нестабильность и короткий период жизни NO резко ограничивают возможность прямой оценки его концентрации в крови [66]. Методом выбора, позволяющим исследовать функцию эндотелия, может служить оценка вазомоторной функции, которая встречается при любых заболеваниях и отражает не только нарушение баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, но и косвенно отражает другие формы дисфункции эндотелия.

Относительно быстрая и неинвазивная оценка вазомоторной функции эндотелия, основанная на измерении параметров гемодинамики с помощью лазерных, ультразвуковых доплерографических, сфигмоманометрических, пневмо-, фото- или электроплетизмографических методов, а также капилляроскопии, является главным подспорьем в выборе этого метода в качестве скрининга дисфункции эндотелия [66, 77, 78]. Данные неинвазивные методики коррелируют с инвазивными, что подтверждено

многочисленными исследованиями. Однако имеются некоторые их недостатки: сложность качественного выполнения, разнородные протоколы выполнения, необходимость стандартизации, субъективизм в оценке нарушений микроциркуляции и затруднение общей интерпретации результатов исследования при наличии сопутствующих заболеваний или определенных состояний [66]. В любом случае оценка выраженности нарушений эндотелиальной функции при различных заболеваниях, а также, при возможности, изучение профиля дисфункции эндотелия предоставляют важную информацию, позволяющую персонализировать лечение.

Таким образом, к настоящему времени накоплены достаточные данные об эндотелиальной дисфункции как типовом и неспецифическом звене патогенеза при различных состояниях и заболеваниях. Неспецифическая реакция эндотелия проявляется, в большинстве случаев, комбинированной формой эндотелиальной дисфункции, которая выявляется с помощью оценки эндотелийзависимой вазодилатации, нарушение которой сочетается с другими формами дисфункции эндотелия. Эти выводы позволяют нам вернуться к истокам проблемы, рассматривая эндотелиальную дисфункцию как целостное понятие, не ограничиваясь определенным спектром его нарушений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Родионов Ю. Я. Эндотелий как интегратор биофизических и нейрогуморальных сигналов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: Материалы IX Международ. науч.-практ. конф. Витебск, 27 мая 2016 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: Лазуко С. С. (гл. ред.) [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 214–222. [Rodionov Iul. Endothelium as an integrator of biophysical and neurohumoral signals involved in the regulation of vascular tone. Endothelial dysfunction: experimental and clinical studies: materials of the IX International Scientific and Practical Conference, Vitebsk, May 27, 2016. Vitebsk State

Medical University; Editorial.: Lazuko SS (ch. Ed.) et al. Vitebsk, VSMU, 2016:214–222. (In Russ.)).

2. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю. Л. Шевченко, П. Е. Асташев, С. А. Матвеев, В. Г. Гудымович // Вестн. Нац. медико-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9–15. [Shevchenko JuL, Astashev PE, Matveev SA, Goodymovich VG. Endothelium – structural basis of circulatory system: the history of the problem. Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2011;6(2):9–15. (In Russ.)].

3. Yukihito Higashi. Assessment of Endothelial Function History, Methodological Aspects, and Clinical Perspectives. *Int Heart J*. 2015;56(2):125–134. Doi:10.1536/ihj.14-385.

4. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review). *Arterial'naya Gipertenziya. (Arterial Hypertension)*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.

5. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казан. мед. журн. – 2015. – Т. 96, № 4. – С. 659–665. [Mel'nikova JuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(4):659–665. (In Russ.)]. Doi: 10.17750/KMJ2015-659.

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. Markers of endothelial dysfunction. Regional blood circulation and microcirculation. 2017;16(1):4–15. (In Russ.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.

7. Klinger JR, Kadowitz PJ. The Nitric Oxide Pathway in Pulmonary Vascular Disease. *Am J Cardiol*. 2017. Oct 15;120(8S):S71–S79. Doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.012.

8. Leineweber K, Moosmang S, Paulson D. Genetics of NO Deficiency. *Am J Cardiol*. 2017. Oct 15;120(8S):S80–S88. Doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.013.

11. Randi AM. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodyplasia. *Thromb Res*. 2016; 141(Suppl. 2):S55–S58. Doi:10.1016/s0049-3848(16)30366-8.

9. Echahdi H, El Hasbaoui B, El Khorassani M, Agadr A, Khattab M. Von Willebrand's disease: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2017. Jun 29;27:147. Doi: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.

18. Kandasamy Y, Hartley L, Rudd D, Smith R. The association between systemic vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity in premature infants: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2017. Jan; 101(1):21–24. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308828.

20. Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Research International*. 2014;(2014):1–14. Doi: 10.1155/2014/598271.

12. Assis AM, Costa FF, Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Bertuzzo CS. Three novel mutations in the activin receptor-like kinase 1 (ALK-1) gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2 in Brazilian patients. *J Hum Genet*. 2007;52(3):237–243. Doi: 10.1007/s10038-006-0104-3.

17. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D; ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis. *Shock*. 2016;45(3): 259–270. Doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.

10. DeLisser HM, Christofidou-Solomidou M, Sun J, Nakada MT, Sullivan KE. Loss of endothelial surface expression of E-selectin in a patient with recurrent infections. *Blood*. 1999; 94(3):884–894.

13. Cho SH, Jeong MH, Park IH, Choi JS, Yoon HJ, Kim KH, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Endothelial dysfunction, increased carotid artery intima-media thickness and pulse wave velocity, and increased level of inflammatory markers are associated with variant angina. *J Cardiol*. 2009;54(2):183–191. Doi: 10.1016/j.jjcc.2009.05.003.

16. Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;4(6):465–473. Doi: 10.1038/sj.neo.7900263.

14. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweddel AC, Dunstan FD, Lewis MJ, Henderson AH. Syndrome X and endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 1998;40(2):410–417. Doi: 10.1016/s0008-6363(98)00184-9.

15. Temprano KK. A Review of Raynaud's Disease. *Mo Med*. 2016;113(2):123–126.

21. Baszczuk A, Kopczyński Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2014; (68):91–100. Doi: 10.5604/17322693.1087521.

22. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):448–455. Doi: 10.1007/s11906-010-0150-2.

23. Giles TD, Sander GE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Impaired Vasodilation in the Pathogenesis of Hypertension: Focus on Nitric Oxide, Endothelial-Derived Hyperpolarizing Factors, and Prostaglandins. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(4):198–205. Doi: 10.1111/j.1751-7176.2012.00606.x.

24. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *British Journal of Pharmacology*. 2009;157(4):527–536. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x.

25. Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, Harbinson M, McVeigh GE. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2015;17(8):651–654. Doi: 10.1111/jch.12546.

26. De Faria AP, Ritter AM V, Sabbatini AR, Corrêa NB, Brunelli V, Modolo R, Moreno H. Deregulation of Soluble Adhesion Molecules in Resistant Hypertension and Its Role in Cardiovascular Remodeling. *Circulation Journal*. 2016; 80(5):1196–1201. Doi:10.1253/circj.cj-16-0058.

27. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic I. The Effects of Arterial Blood Pressure Reduction on Endocan and Soluble Endothelial Cell Adhesion Molecules (CAMs) and CAMs Ligands Expression in Hypertensive Patients on Ca-Channel Blocker Therapy. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37:103–115. Doi: 10.1159/000350064.

28. Madej A, Okopień B, Kowalski J, Haberka M, Herman ZS. Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension. *Pharmacol. Rep*. 2005;57(6):878–881.

29. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, Peleska J, Jindra A, Jachymova M, Kvasnicka J, Horky K, Aschermann M. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *Journal of Human Hypertension*. 2002; (16):557–562. Doi: 10.1038/sj.jhh.1001403.

30. Małyszko J, Tymcio J. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with

- essential arterial hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(1–2):36–41. Doi: 10.20452/pamw.300.
32. Khaleghi M, Singletary LA, Kondragunta V, Bailey KR, Turner ST, Mosley TH Jr, Kullo IJ. Haemostatic markers are associated with measures of vascular disease in adults with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23(8):530–537. Doi: 10.1038/jhh.2008.170.
31. Makris T, Stavroulakis G, Papadopoulos D, Paizis I, Krespi P, Tsoukala C, Hatzizacharias A, Votteas V. White coat hypertension and haemostatic/fibrinolytic balance disorders. *Eur. Cytokine Netw.* 2006;17(2):137–141.
34. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, Beckman JA, Harrison DG, Moslehi J. Mechanisms of VEGF-Inhibitor Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018;71(2):e1–e8. Doi:10.1161/hypertensionaha.117.10271.
33. Marek-Trzonkowska N, Kwieczyńska A, Reiwer-Gostomska M, Koliński T, Molisz A, Siebert J. Arterial Hypertension Is Characterized by Imbalance of Pro-Angiogenic versus Anti-Angiogenic Factors. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126190. Doi: 10.1371/journal.pone.0126190.
35. Collins T, Gray K, Bista M, Skinner M, Hardy C, Wang H, Mettetal JT, Harmer AR. Quantifying the relationship between inhibition of VEGF receptor 2, drug-induced blood pressure elevation and hypertension. *Br J Pharmacol.* 2018;175(4):618–630. Doi: 10.1111/bph.14103.
36. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, Kaymakcalan MD, Williams JS. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer.* 2015;121(2):311–319. Doi: 10.1002/cncr.28972.
37. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):591–601. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.007.
38. Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, Richmond GH, Ogilvie DJ, Wedge SR. Inhibition of vascular endothelial growth factor- α signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant antihypertensive therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(10):3124–3131. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4783.
39. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. [Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction]. [Article in Japanese]. *J UOEH.* 2018;40(1):65–75. Doi: 10.7888/juoeh.40.65.
40. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. Doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
42. Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2013;10(6):472–482. Doi: 10.1177/1479164113500680.
43. Meigs JB, O'donnell CJ, Toftler GH, Benjamin EJ, Fox CS, Lipinska I, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 2006;55(2):530–537. Doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1041.
41. Zhang H, Dellsperger KC, Zhang C. The link between metabolic abnormalities and endothelial dysfunction in type 2 diabetes: an update. *Basic Res Cardiol.* 2012;107(1):237. Doi: 10.1007/s00395-011-0237-1.
19. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1–2):159–195. Doi: 10.1900/RDS.2015.12.159.
44. Jerić M, Vukojević K, Vuica A, Filipović N. Diabetes mellitus influences the expression of NPY and VEGF in neurons of rat trigeminal ganglion. *Neuropeptides.* 2017;(62):57–64. Doi: 10.1016/j.npep.2016.11.001.
45. Hang H, Yuan S, Yang Q, Yuan D, Liu Q. Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol Vis.* 2014;(20):1137–1145.
46. Вклад дисфункции эндотелия в повреждение центральной нервной системы при сахарном диабете 2 типа / А. В. Симаненкова, М. Н. Макарова, Л. В. Васина, Т. Д. Власов // Смолен. мед. альм. – 2018. – № 4. – С. 195–197. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, Vlasov TD. Contribution of endothelial dysfunction to central nervous system damage in type 2 diabetes mellitus. *Smolensk Medical Almona.* 2018;(4):195–197. (In Russ.)].
49. Atehortúa L, Rojas M, Vásquez GM, Castaño D. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:9680729. Doi: 10.1155/2017/9680729.
48. Nagy G, Koncz A, Telarico T, Fernandez D, Ersek B, Buzás E, Perl A. Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):210. Doi: 10.1186/ar3045.
51. Liu J, Wang X, Yang X, Yan Q, Wang S, Han W. Investigating the role of angiogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(6):621–627. Doi: 10.1177/0961203314556293.
53. Bărbulescu AL, Vreju AF, Bugă AM, Sandu RE, Criveanu C, Tudoraşcu DR, Gheonea IA, Ciurea PL. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus – correlations with disease activity and nailfold capillaroscopy changes. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(3):1011–1016.
52. Zhou L, Lu G, Shen L, Wang L, Wang M. Serum levels of three angiogenic factors in systemic lupus erythematosus and their clinical significance. *Biomed Res Int.* 2014;2014:627126. Doi: 10.1155/2014/627126.
47. Buie JJ, Renaud LL, Muise-Helmericks R, Oates JC. IFN- α Negatively Regulates the Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Nitric Oxide Production: Implications for Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol.* 2017;199(6):1979–1988. Doi: 10.4049/jimmunol.1600108.
50. Singh S, Wu T, Xie C, Vanarsa K, Han J, Mahajan T, Oei HB, Ahn C, Zhou XJ, Putterman C, Saxena R, Mohan C. Urine VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):R164. Doi: 10.1186/ar3912.
54. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–636. Doi: 10.1161/circresaha.115.306301.
55. Liu X, Ma D, Zheng S, Zha K, Feng J, Cai Y, Jiang F, Li J, Fan Z. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(1):22–28. Doi: 10.2459/JCM.0000000000000012.
58. Jönsson Rylander AC, Lindgren A, Deinum J, Bergström GM, Böttcher G, Kalies I, Wåhlander K. Fibrinolysis inhibitors in plaque stability: a morphological association of PAI-1 and TAFI in advanced carotid plaque. *J Thromb Haemost.* 2017;15(4):758–769. Doi: 10.1111/jth.13641.
56. Montoro-García S, Shantsila E, Lip GY. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(1):43–53. Doi: 10.1517/14728222.2013.840585.

57. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543–549. Doi: 10.5551/jat.30940.
59. Marzolla V, Armani A, Mammi C, Moss ME, Pagliarini V, Pontecorvo L, Antelmi A, Fabbri A, Rosano G, Jaffe IZ, Caprio M. Essential role of ICAM-1 in aldosterone-induced atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2017;(232):233–242. Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.013.
60. Ma S, Tian XY, Zhang Y, Mu C, Shen H, Bismuth J, Pownall HJ, Huang Y, Wong WT. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis. *Sci Rep*. 2016;(6):22910. Doi: 10.1038/srep22910.
61. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017;(12):18–34. Doi: 10.1016/j.redox.2017.01.007.
62. Dumanskiy YV, Stoliarova OY, Syniachenko OV, Iegudina ED. Endothelial dysfunction of vessels at lung cancer. *Exp Oncol*. 2015;37(4):277–280. Doi: 10.31768/2312-8852.2015.37(4):277-280.
63. Pacia MZ, Buczek E, Blazejczyk A, Gregorius A, Wietrzyk J, Chlopicki S, Baranska M, Kaczor A. 3D Raman imaging of systemic endothelial dysfunction in the murine model of metastatic breast cancer. *Anal Bioanal Chem*. 2016;408(13):3381–3387. Doi: 10.1007/s00216-016-9436-9.
67. Salimian Rizi B, Achreja A, Nagrath D. Nitric Oxide: The Forgotten Child of Tumor Metabolism. *Trends Cancer*. 2017;3(9):659–672. Doi: 10.1016/j.trecan.2017.07.005.
68. Vaiou M, Pangou E, Liakos P, Sakellariadis N, Vassilopoulos G, Dimas K, Papandreou C. Endothelin-1 (ET-1) induces resistance to bortezomib in human multiple myeloma cells via a pathway involving the ETB receptor and upregulation of proteasomal activity. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(10):2141–2158. Doi: 10.1007/s00432-016-2216-2.
70. O'Sullivan JM, Preston RJS, Robson T, O'Donnell JS. Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):159–166. Doi: 10.1055/s-0037-1607352.
71. Christensen A, Kiss K, Lelkaitis G, Juhl K, Persson M, Charabi BW, Mortensen J, Forman JL, Sørensen AL, Jensen DH, Kjaer A, von Buchwald C. Urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR), tissue factor (TF) and epidermal growth factor receptor (EGFR): tumor expression patterns and prognostic value in oral cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):572. Doi: 10.1186/s12885-017-3563-3.
72. Liu WJ, Zhou L, Liang ZY, Zhou WX, You L, Zhang TP, Zhao YP. Plasminogen Activator Inhibitor 1 as a Poor Prognostic Indicator in Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(24):2947–2952. Doi: 10.4103/0366-6999.247211.
73. Takayama Y, Hattori N, Hamada H, Masuda T, Omori K, Akita S, Iwamoto H, Fujitaka K, Kohno N. Inhibition of PAI-1 Limits Tumor Angiogenesis Regardless of Angiogenic Stimuli in Malignant Pleural Mesothelioma. *Cancer Res*. 2016;76(11):3285–3294. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1796.
74. Kim KJ, Kwon SH, Yun JH, Jeong HS, Kim HR, Lee EH, Ye SK, Cho CH. STAT3 activation in endothelial cells is important for tumor metastasis via increased cell adhesion molecule expression. *Oncogene*. 2017;36(39):5445–5459. Doi: 10.1038/onc.2017.148.
75. Abraham V, Cao G, Parambath A, Lawal F, Handumrongkul C, Debs R, DeLisser HM. Involvement of TIMP-1 in PECAM-1-mediated tumor dissemination. *Int J Oncol*. 2018;53(2):488–502. Doi: 10.3892/ijo.2018.4422.
76. Zhang X, Liu C, Hu F, Zhang Y, Wang J, Gao Y, Jiang Y, Zhang Y, Lan X. PET Imaging of VCAM-1 Expression and Monitoring Therapy Response in Tumor with a 68Ga-Labeled Single Chain Variable Fragment. *Mol Pharm*. 2018;15(2):609–618. Doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00961.
69. Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, Kuttikrishnan S, Tsakou M, Alali FQ, Dermime S, Mohammad RM, Uddin S. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumor Vascularization: Potential and Challenges. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(4):339–351. Doi: 10.2174/1570161115666170105124038.
64. Iyer AK, Ramesh V, Castro CA, Kaushik V, Kulkarini YM, Wright CA, Venkatadri R, Rojanasakul Y, Azad N. Nitric oxide mediates bleomycin-induced angiogenesis and pulmonary fibrosis via regulation of VEGF. *J Cell Biochem*. 2015;116(11):2484–2493. Doi: 10.1002/jcb.25192.
65. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5–17. [Manukhina EB, Malyshev I.Yu. The role of nitric oxide in the development and prevention of endothelial dysfunction. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2003;2(2):5–17. (In Russ.)].
66. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742. [Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL, Ermolov SU, Ermolova TV, Manasyan SG, Serdyukov SV. Current methods of endothelial dysfunction assessment and their possible use in the practical medicine. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):733–742. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742.
77. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV, Butomo MI, Shlyakhto EV, Vlasov TD. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):120–128. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.
78. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А. Н. Иванов, А. А. Гречихин, И. А. Норкин, Д. М. Пучиньян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 4 (52). – С. 4–11. [Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchinyan DM. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(4(52)):4–11. (In Russ.)].

Информация об авторах

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: nester788@gmail.com.

Шиманьски Даниэль Анджеевич – клинический ординатор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: next184@list.ru.

Authors information

Vlasov Timur D. – Advanced Doctor in Medical Sciences, professor, head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology of Pavlov University, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Nesterovich Irina I. – Advanced Doctor in Medical Sciences, professor of the Department of Hospital Therapy with

a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, e-mail: nester788@gmail.com.

Shimanski Daniel A. – clinical resident of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic of Pavlov University, e-mail: next184@list.ru.

УДК 616.13-004.6:612.135-008-053.8.6-6.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-34

Н. Н. СТРЕЛЬЦОВА, А. П. ВАСИЛЬЕВ, В. В. ТОДОСИЙЧУК

Микрогемодинамика кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сахарным диабетом II типа

Тюменский кардиологический Научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, г. Тюмень, Россия

625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

e-mail: sss@infarkta.net

Статья поступила в редакцию 21.01.19; принята к печати 26.04.19

Резюме

Введение. Хроническая ишемия тканей, обусловленная облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), усугубляет диабетическую микроангиопатию, ухудшая прогноз заболевания. Принимая во внимание фундаментальное биологическое значение микроциркуляции (МЦ) в жизнедеятельности организма, исследование тканевого кровотока при данной патологии приобретает большое теоретическое значение.

Цель исследования – выявить особенности микроциркуляции кожи у больных сахарным диабетом II типа (СД) с ОААНК по сравнению с аналогичной группой больных без СД.

Материал и методы. Исследованы 111 больных мужского пола с перемежающейся хромотой (ПХ) IIБ стадии и лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\leq 0,85$, которые были распределены на 2 равнозначные по возрасту и основным клинико-anamnestическим данным группы: 1-я – без СД (n=77) и 2-я – с СД (n=34). МЦ кожи исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. У больных с СД по сравнению с альтернативной группой отмечено статистически значимое снижение амплитуды колебаний кровотока в миогенном (на 34,5 %) и эндотелиальном (на 27,8 %) частотных диапазонах, что вместе с ростом показателя миогенного тонуса (63,5 [38,6; 123,4] vs 43,6 [28,9; 75,0] ед.) свидетельствует о депрессии сосудорасширяющих свойств микрососудов и констрикции прекапиллярного сегмента сосудистого русла. У больных 2-й группы выявлено также существенное (на 18,9 %) ограничение нутритивного кровотока и увеличение интенсивности артериоло-венулярного шунтирования, составившего (2,6 [1,8; 4,0 vs 2,0 [1,2; 3,0] ед.) в 1-й группе.

Заключение. У исследуемых больных выявлены однотипные изменения МЦ. Однако у больных СД эти изменения более выражены, что значительно ухудшает прогноз заболевания.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, сахарный диабет, микроциркуляция кожи

Для цитирования: Стрельцова Н. Н., Васильев А. П., Тодосийчук В. В. Микрогемодинамика кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сахарным диабетом II типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):28–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-35

UDC 616.13-004.6:612.135-008-053.8.6-6.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-34

N. N. STRELTSOVA, A. P. VASILEV, V. V. TODOSIICHUK

Skin microhemodynamics in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries and diabetes mellitus type II

Tyumen Cardiology Research Center – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tyumen
111 Melnikaita street, Tyumen, Russia, 625026
e-mail: sss@infarkta.net

Received 21.01.19; accepted 26.04.19

Summary

Introduction. Chronic tissue ischemia appeared due to obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries (OALEA) enhances diabetic microangiopathy making prognosis worse. Due to fundamental biological importance of microcirculation (MC), the study of tissue blood flow in case of this pathology receives huge theoretical value.

Purpose of the study was to reveal features of skin MC in patients with diabetes mellitus type II (DM) with OALEA in comparison with the same group of patients without DM.

Material and methods. The study involved 111 males with claudication IIB stage and ankle-brachial index (ABI) ≤ 0.85 , which were randomized into two groups equal in age and main clinical and anamnesis data (Gr.1 – without DM (n=77) and Gr.2 – with DM (n=34)). Skin MC was examined using Laser Doppler Flowmetry.

Results. Patients with DM had statistically important lowering of blood flow oscillatory amplitude in myogenic (34,5 %) and endothelial (27,8 %) frequency ranges in comparison with the alternative group. Together with the growth of myogenic tone (63,5 [38,6; 123,4] vs 43,6 [28,9; 75,0] u), it reflects depression of vasolytic features and constriction of precapillary segment of the bloodstream. The study revealed significant limitation (18,9 %) of nutritional blood flow and increase of the intensity of arterial and venous bypass grafting in patients of Gr.2 (2,6 [1,8; 4,0] vs 2,0 [1,2; 3,0] u) in Gr. 1.

Conclusion. The studied patients had monotype MC alterations. However, they are more pronounced in patients with DM; it worsens the disease prognosis.

Keywords: *obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries, diabetes mellitus, skin microcirculation*

For citation: Streltsova N. N., Vasilev A. P., Todosiichuk V. V. Skin microhemodynamics in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries and diabetes mellitus type 2. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(2):28–34. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-28-34

Введение

Диабетическая микроангиопатия является одним из основных факторов, определяющих тяжесть течения сердечно-сосудистых заболеваний и их прогноз. Помимо свойственных диабетической микроангиопатии морфологических нарушений, характеризующийся утолщением базальной мембраны стенок микрососудов, пролиферацией эндотелия, отложения PAS-положительных веществ, что ведет к их сужению и облитерации, а также патофизиологических сдвигов в системе гемостаза в виде активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, снижения антикоагулянтной активности и замедления фибринолиза [1, 2], существенное значение придается функциональным изменениям. В целом нарушения микрогемодинамики при сахарном диабете II типа (СД) могут быть охарактеризованы как депрессия процессов ауторегуляции сосудистого тонуса, немаловажную роль в которой, по мнению некоторых авторов [3], играют нейрогенные механизмы. Поражение симпатических нервных волокон, как атрибут диабетической полинейропатии, сопровождается раскрытием артериоло-венулярных шунтов, регуляция тонуса которых осуществляется преимущественно симпатической нервной системой. При этом происходит перераспределение кровотока, который направляется в обход нутритивного русла по артериоло-венулярным шунтам. Это сопровождается снижением перфузии капиллярного русла и приводит к своеобразному феномену «обкрадывания» капилляров [3]. Безусловный вклад в развитие микроангиопатии вносит эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся развитием дисбаланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, с преобладанием последней, что связано с нарушением синтеза NO. В ранее проведенных нами исследованиях [4], согласующихся с результатами работ других авторов [5–7], были продемонстрированы грубые нарушения микроциркуляции (МЦ) у больных СД. По сравнению со здоровыми, у данного контингента пациентов отмечены выраженные спастико-атонические изменения микрососудистого русла, сопровождающиеся увеличением кровотока по артериоло-венулярным шунтам, сокращением числа функционирующих капилляров, ограничением функционального резерва микрососудов (МС), которые можно рассматривать в рамках проявления диабетической микроангиопатии. Как известно, СД является мощным фактором

риска атерогенеза, что приводит к стенотическому поражению артерий крупного калибра. Данное обстоятельство еще больше усугубляет нарушение микрогемодинамики, так как к существующим явлениям диабетической микроангиопатии присоединяется окклюзия одной из магистральных артерий конечности (макроангиопатия) [6]. Такой смешанный вариант нарушения кровоснабжения конечности, безусловно, отразится на тканевом кровотоке. Получение дополнительной информации о тканевом кровотоке у данной категории больных будет способствовать оптимальному выбору методов лечения и хирургической тактики.

На основании изложенного, **целью** исследования явилось выявить особенности микрогемодинамики кожи у больных СД с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по сравнению с аналогичной группой больных без СД.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 111 больных мужского пола с ангиографически подтвержденным облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (средний возраст – 62,7 [59,5; 68,1] года. В исследование включались пациенты с перемежающейся хромотой (ПХ) ПБ стадии (по А. В. Покровскому) и лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) ≤ 0.85 , без заболеваний крови, бронхолегочной патологии, сложных нарушений ритма, без онкопатологии и с сердечной недостаточностью не выше II функционального класса (NYHA). Исследуемые были разделены на 2 группы: 1-я – больные, не страдающие СД (n=77); 2-я – пациенты с СД (n=34). Больные СД не имели явных клинических проявлений микроангиопатии, в том числе трофических нарушений тканей нижних конечностей. Группы больных были равнозначны по возрасту и основным клинко-анамнестическим данным (табл. 1).

Все пациенты получали базовую терапию, включающую статины, аспирин, а при необходимости – гипотензивные и сахароснижающие препараты. За 3 суток до исследования препараты с вазодилатирующим действием отменялись.

МЦ кожи исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью диагностического комплекса «ЛАКК-М» (НПП «Лазма», Россия). Исследование проводили в соответствии с существующими рекомендациями [8, 9] в утренние часы, натощак, в горизонтальном положении больного, при

Таблица 1

Сравнительные показатели больных ОААНК 1-й и 2-й групп

Table 1

Comparative parameters of patients with OALEA of groups 1 and 2

Показатель	Группа больных		Р
	1-я (n=77)	2-я (n=34)	
АГ, %	94,8	97,0	0,71
ИБС, %	76,3	82,5	0,96
Курение	92,2	85,3	0,98
Возраст, лет	62,5 [59,0; 67,0]	63,2 [57,7; 69,0]	0,66
САД, мм рт. ст.	130,0 [120,0; 140,0]	125,7 [120,0; 140,0]	0,64
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [75,0; 90,0]	80,0 [75,0; 90,0]	0,83
Длительность клинических проявлений ОААНК, лет	4,0 [2,0; 8,0]	5,0 [2,0; 7,5]	0,71
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,3 [5,0; 5,8]	6,9 [6,6; 10,8]	<0,001
ЛПИ, ед.	0,64 [0,54; 0,74]	0,67 [0,56; 0,77]	0,39

Примечание: результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, 25–75-й процентиля. АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, САД – систолическое артериальное давление.

температуре воздуха 22–24 °С, после 15-минутного периода адаптации в помещении. Датчик фиксировали на тыльной поверхности стопы пораженной конечности на уровне II пальца.

При изучении базального кровотока оценивали тканевую перфузию (показатель микроциркуляции – ПМ; перф. ед.), коэффициент вариации (Кв; ед.), отражающий напряженность функционирования регуляторных систем микрососудистого русла, определяли показатель артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ, ед.). Расчет амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществляли с помощью прилагаемого к анализатору программного обеспечения методом вейвлет-преобразования. Оценивали амплитудные показатели кровотока, отражающие активные механизмы регуляции МЦ, которые были нормированы относительно величины тканевой перфузии: эндотелиальный (Аэ/М; ед.), нейрогенный (Ан/М; ед.), миогенный (Ам/М; ед.) [9]. Пассивные факторы были представлены дыхательными экскурсиями (Ад/М; ед.) и пульсовым кровотоком (Ас/М; ед.). Общую мощность спектра определяли как сумму квадратов показателей амплитуд ритмических составляющих: $M = A_z^2 + A_n^2 + A_m^2 + A_d^2 + A_s^2$, а вклад отдельных ритмических составляющих рассчитывали по следующей формуле: $A_i^2/M \times 100 \%$. Расчетным способом определяли нейрогенный, миогенный тонус (НТ; ед., МТ; ед.). Микрососудистый тонус (МСТ; ед.) рассчитывали по формуле СКО/Ам. О величине нутритивного кровотока ($M_{н\text{утр}}$) судили по отношению ПМ/ПШ [9]. Уровень снижения тканевой перфузии при дыхательной пробе оценивали по формуле $ИДП = ((PM_{исх} - PM_{мин}) / PM_{исх}) \times 100 \%$, где $PM_{исх}$ – исходная величина ПМ, $PM_{мин}$ – минимальная величина ПМ при дыхательной пробе. Проба дает представление о степени участия симпатической нервной системы в регуляции сосудистого тонуса. По методике [10] рассчитывали частоту встреча-

емости различных гемодинамических типов микроциркуляции (ГТМ): нормоциркуляторный (НГТМ), спастический (СГТМ), гиперемический (ГГТМ) и застойно-стазический (ЗГТМ).

Полученные результаты исследования обработаны с использованием IBM «SPSS Statistic 21» for Windows. Для анализа распределения полученных данных применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение почти всех изучаемых данных не соответствовало нормальному, для оценки различий показателей использовали U-критерий Манна – Уитни для независимых групп. Полученные данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха – 25-й процентиль и 75-й процентиль (Ме [25; 75]). Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$.

Представленное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, правилами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации ВМА. Исследование было одобрено Этическим комитетом при Тюменском кардиологическом научном центре (протокол № 128 от 21.02.2017 г.). Все пациенты до включения в исследование подписали письменное информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из данных табл. 2, показатель гемоперфузии в рассматриваемых группах больных был идентичен. Поскольку кровенаполнение ткани обусловлено разнообразными факторами, важное значение приобретает изучение амплитудно-частотного спектра колебаний микрокровотока, дающее более четкое представление о функциональном состоянии различных отделов МС-русла. Среди активных, тонусформирующих механизмов МЦ обращает на себя внимание существенное снижение во 2-й группе больных амплитуды колебаний кровотока в мио-

Таблица 2

Параметры ЛДФ кожи пораженной конечности больных ОААНК 1-й и 2-й групп

Table 2

Parameters of LDF of the skin of the affected limb in patients with OALEA of groups 1 and 2

Показатель	Группа больных		Р
	1-я (n=77)	2-я (n=34)	
ПМ, перф. ед.	7,1 [5,3; 10,6]	7,1 [5,4; 10,0]	0,94
Кв, ед.	11,8 [9,3; 16,6]	9,8 [7,2; 13,7]	0,046
М _{нупр} , ед.	3,7 [2,4; 5,9]	3,0 [1,4; 4,9]	0,046
МСТ, ед.	4,1 [2,5; 5,0]	4,4 [3,5; 6,7]	0,024
НТ, ед.	24,4 [16,2; 39,4]	21,7 [15,2; 34,4]	0,93
МТ, ед.	43,6 [28,9; 75,0]	63,5 [38,6; 123,4]	0,034
ИДП, %	30,8 [16,4; 45,4]	22,4 [16,6; 36,6]	0,048
ПШ, ед.	2,0 [1,2; 3,0]	2,6 [1,9; 4,0]	0,047
Аэ/М, ед.	5,4 [3,6; 6,9]	3,9 [3,0; 5,8]	0,003
Ан/М, ед.	5,6 [4,2; 9,0]	5,0 [2,9; 8,4]	0,16
Ам/М, ед.	2,9 [1,9; 5,9]	1,9 [1,3; 3,4]	0,006
Ад/М, ед.	2,1 [1,2; 3,5]	2,3 [1,3; 3,9]	0,78
Ас/М, ед.	1,6 [1,2; 2,7]	2,1 [1,3; 2,7]	0,93

Примечание: результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, 25–75-й процентиля. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p \leq 0,05$. Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас – амплитудные показатели в различных частотных диапазонах; ИДП – уровень снижения тканевой перфузии при дыхательной пробе; Кв – коэффициент вариации; ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; М_{нупр} – величина нутритивного кровотока; МСТ – микрососудистый тонус; НТ, МТ – нейрогенный и миогенный тонус; перф. ед. – перфузионные единицы; ПМ – показатель микроциркуляции; ПШ – показатель шунтирования.

генном частотном диапазоне (Ам/М), составившей 1,9 [1,3; 3,4] ед. против 2,9 [1,9; 5,9] ед. у больных 1-й группы ($p=0,006$). Выявленные изменения следует рассматривать как увеличение констрикции у больных СД прекапиллярных сфинктеров, что находит подтверждение в статистически значимом росте показателей МСТ и МТ, отражающих выраженность микрососудистого тонуса. Вероятной причиной повышенного тонуса МС у данного контингента больных может быть эндотелиальная дисфункция, которая при СД характеризуется ослаблением вазодилатации в результате нарушения синтеза NO и относительным преобладанием влияния вазоконстрикторных агентов. Дисфункции эндотелия свойственно также усиление пролиферативных процессов и гиперкоагуляции, что также негативно сказывается на микрокровоотоке. О состоянии эндотелиального контроля микрососудистого тонуса определенное представление дает оценка выраженности амплитуды колебаний в эндотелиальном частотном диапазоне ЛДФ (Аэ/М). У больных СД этот показатель составил 3,9 [3,0; 5,8] ед. против 5,4 [3,6; 6,9] ед. у пациентов с перемежающейся хромотой, не страдающих СД ($p=0,003$). Констрикция прекапиллярного сегмента МС (метартериол и прекапиллярных сфинктеров) закономерно приводит к ограничению перфузии капиллярного русла и уменьшению числа функционирующих капилляров. Подтверждением сказанному является статистически значимое снижение показателя М_{нупр} у больных 2-й группы, который достиг уровня 3,0 [1,4; 4,9] ед.,

в то время как у больных 1-й группы он составил 3,7 [2,4; 5,9] ед.

Как известно [3], у больных СД наблюдается в той или иной степени выраженности десимпатизация стенки артериол и артериоло-веноулярных шунтов как проявление характерной для данной патологии нейропатии. Снижение констрикторного контроля тонуса данных микрососудистых элементов приводит к их дилатации и увеличению кровотока по артериоло-веноулярным шунтам в обход нутритивной системы. Данный факт отражен в табл. 2, которая демонстрирует статистически значимо более высокий уровень показателя шунтирования (ПШ) у больных СД (2,6 [1,9; 4,0] по сравнению с пациентами 1-й группы – 2,0 [1,2; 3,0]). Следует, однако, отметить, что в ранее проведенных исследованиях [11] у больных с ОААНК без СД также было выявлено увеличение шунтового кровотока по сравнению со здоровыми лицами, что, по нашему мнению, может быть обусловлено развитием ишемической нейропатии. В этой связи важно подчеркнуть, что у больных ОААНК с СД нейропатия и, как следствие, поражение МС-русла, протекает более тяжело, так как отличается более сложным патогенетическим механизмом. В определенной мере на более выраженное нейропатическое участие в формировании МЦ-сдвигов у больных СД указывают низкие у них значения дыхательной пробы (ДП), отражающей активность влияния симпатических импульсов на тонус МС.

Определенный интерес представляет анализ соотношения активных (Аэ/М, Ан/М, Ам/М) и пассивных (Ад/М, Ас/М) факторов микрогемодициркуляции.

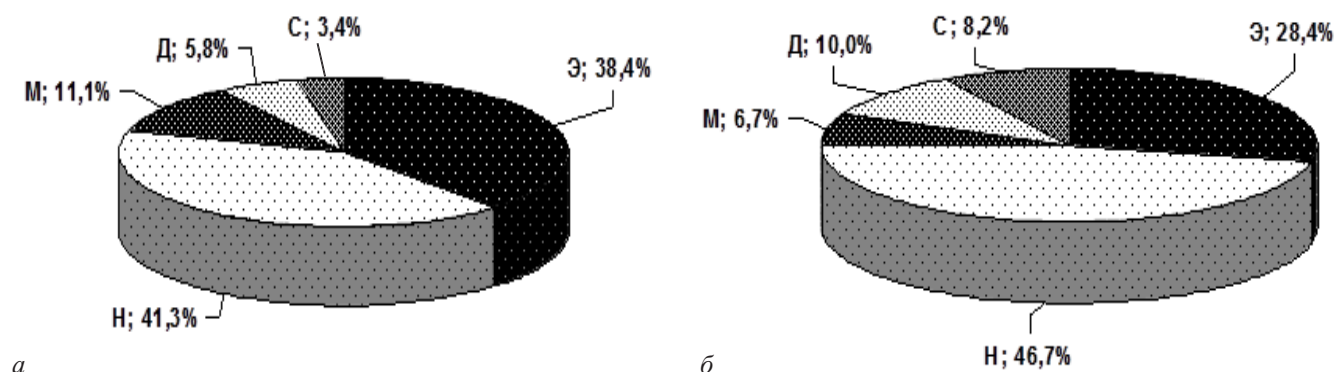


Рис. 1. Вклад различных механизмов контроля микроциркуляции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей у больных без сахарного диабета (1-я группа) (а) и у больных с сахарным диабетом (2-я группа) (б). Амплитуды колебаний кровотока в эндотелиальном (Э), нейрогенном (Н), миогенном (М), дыхательном (Д) и пульсовом (С) частотных диапазонах

Fig. 1. The contribution of various microcirculation control mechanisms in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries in patients without diabetes (group 1) (a) and in patients with diabetes (group 2) (b). The amplitudes of blood flow oscillations in the endothelial (Э), neurogenic (Н), myogenic (М), respiratory (Д) and heart rate (С) frequency ranges

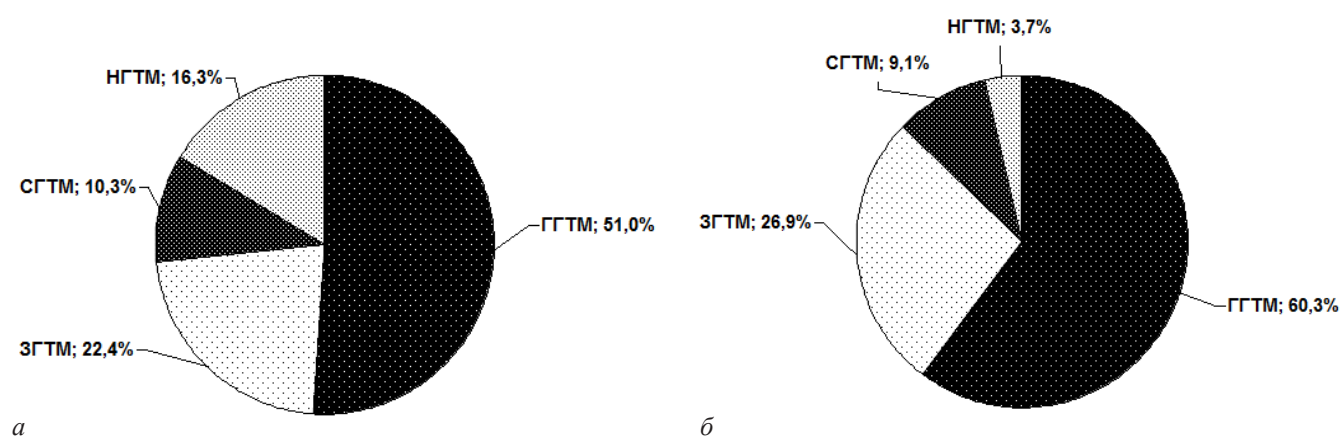


Рис. 2. Частота встречаемости различных гемодинамических типов микроциркуляции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей у больных без сахарного диабета (1-я группа) (а) и у больных с сахарным диабетом (2-я группа) (б): ГГТМ – гиперемический тип микроциркуляции; ЗГТМ – застойно-стазический тип микроциркуляции; НГТМ – нормоциркуляторный тип микроциркуляции; СГТМ – спастический тип микроциркуляции

Fig. 2. The frequency of various hemodynamic types of microcirculation in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries in patients without diabetes (Group 1) (a) and in patients with diabetes (Group 2) (b): ГГТМ – hyperemic types of microcirculation; ЗГТМ – congestive stasis types of microcirculation; НГТМ – normal circulatory types of microcirculation; СГТМ – spastic types of microcirculation

В литературе этот показатель (А/П) встречается под названием «индекс эффективности микроциркуляции». По нашим данным, у больных 1-й группы этот индекс составил 3,75, во 2-й группе пациентов – 2,45. О депрессии активных (тонусформирующих) механизмов тканевого кровотока свидетельствует также коэффициент вариации (Кв), который у исследуемых с СД оказался достоверно ниже – 9,8 [7,2; 13,7] по сравнению с альтернативной группой – 11,8 [9,3; 16,6].

Безусловный интерес представляет анализ вклада исследуемых факторов в обеспечение микроциркуляции. Данное представление можно получить при изучении структуры амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы (рис. 1). У больных ПХ с СД тканевая микроциркуляция осуществлялась при меньшем участии эндотелиальных и миогенных механизмов, вклад которых в общий спектр модуляции кровотока составил 28,4 и 6,7 % против 38,4 и 11,1 % у больных 1-й группы соответственно. Это является еще одним подтверждением повышения тонуса МС, обусловленного у больных СД эндотелиальной дисфункцией. В спектре пассивных факторов контроля микроциркуляции у этого контингента пациентов преобладали колебания

в диапазоне дыхательных частот, что дает основание предполагать у них наличие венозного полнокровия, вызванного нарушением венозного оттока.

Таким образом, структура вклада различных факторов, определяющих функциональное состояние у больных ОААНК с СД, характеризуется ограничением участия эндотелиального и миогенного механизмов и увеличением респираторного фактора, что указывает на более выраженную констрикцию прекапиллярного сегмента МС и венозное полнокровие.

Распределение особенностей МЦ по гемодинамическим типам (ГТМ) (рис. 2) показало низкую частоту встречаемости у больных СД наиболее сбалансированного варианта – нормоциркуляторного (3,7 против 16,3 % у пациентов 1-й группы). Вместе с тем значительно чаще определялись застойно-стазический (26,9 против 22,4 %) и гиперемический (60,3 против 51,0 %) гемодинамические типы МЦ, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом [12].

В качестве примера на рис. 3 приведены ЛДФ-граммы, демонстрирующие амплитудно-частотные спектры осцилляций микроциркуляции кожи у больных ОААНК без СД (рис. 3, а) и с СД (рис. 3, б). В первом

случае доминирующая роль в обеспечении тканей гемоперфузии принадлежит эндотелиальному ($Aэ = 0,53$ перф. ед.) и миогенному ($Ам = 0,38$ перф. ед.) факторам, свидетельствуя о более выраженной по сравнению с пациентом с СД ($0,15$ и $0,17$ перф. ед. соответственно) степени дилатации прекапиллярного сегмента МС-русла. Это обстоятельство согласуется с более высоким уровнем нутритивного кровотока у больного без СД ($M_{\text{нутр}} = 5,4$ ед. против $3,2$ ед.). Сравнительно низкий у пациента (А) показатель ПШ ($1,2$ ед. против $2,4$ ед.) и амплитуда колебаний кровотока в респираторном частотном сегменте ($Ад = 0,15$ перф. ед. против $0,35$ перф. ед.) указывают на меньший объем артериоло-венулярного шунтирования крови и удовлетворительный венозный отток. Данный пример демонстрирует значительно более грубые изменения тканевого кровотока у больных ОААНК в сочетании с СД. При этом взаимоотягивающие патофизиологические факторы создают условия для прогрессирования заболевания.

Заключение

Проведенные исследования подтвердили факт выраженных изменений микрогемодинамики кожи у больных ОААНК, обусловленных нарушением сложной системы регуляции МЦ-русла. Ишемия тканей вызывает повреждение миелиновой оболочки аксонов, развитие ишемической нейропатии и ослабление констрикторного контроля артериолярного тонуса, что приводит к раскрытию артериоло-венулярных шунтов и усилению кровотока в обход капиллярного русла.

В то же время ограничение синтеза эндотелием вазодилатирующих агентов (NO) и преобладание активности вазоконстрикторных факторов сопровождается увеличением тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров. У больных СД с функционально значимым стенозом (окклюзией) магистральной артерии нижней конечности наблюдались аналогичные изменения тканевого кровотока. Однако большая мощность влияния негативных факторов регуляции микрокровотока у данной категории пациентов оказала более выраженные сдвиги в тканевой гемоперфузии. Так, сочетание диабетической и ишемической нейропатии приводило к интенсификации шунтового кровотока, а сильнее выраженные проявления эндотелиальной дисфункции при СД интенсифицируют спазм прекапиллярного сегмента. Это усугубляет спастико-атоническое состояние МС-русла, усиливает формирование так называемого синдрома «обкрадывания» капилляров, развитие венозного полнокровия и нарушения гемореологии.

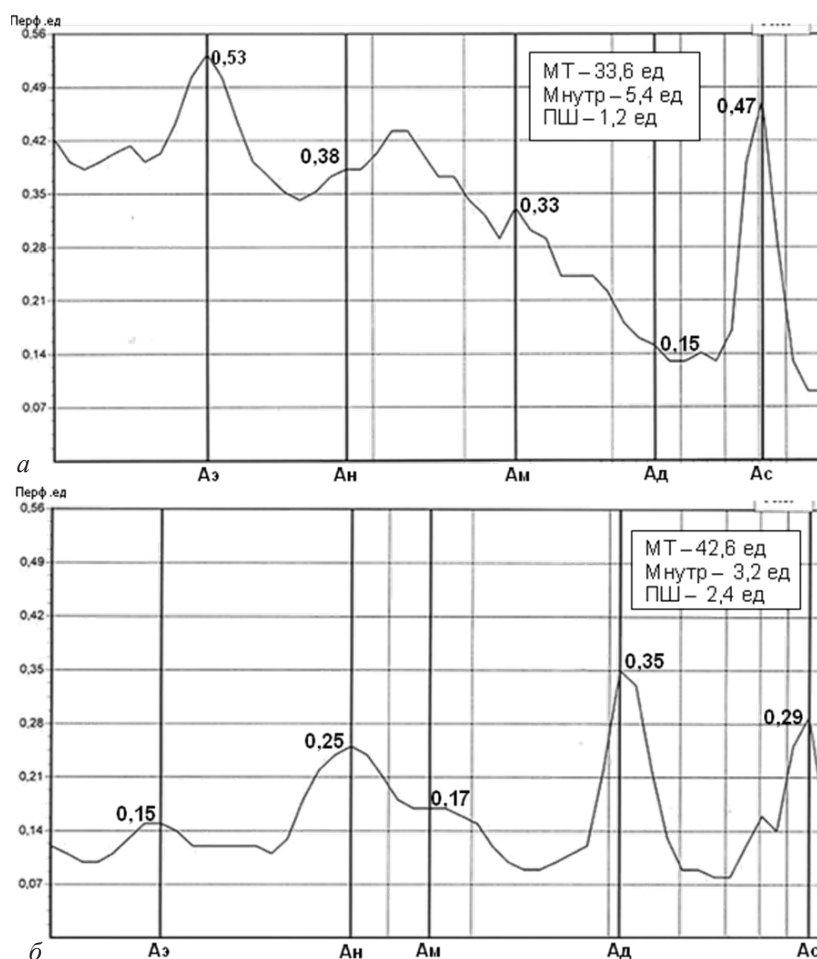


Рис. 3. Примеры ЛДФ-грамм больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей без сахарного диабета (а) и с сахарным диабетом (б) (вейвлет-преобразование): Аэ – амплитуда колебаний кровотока в эндотелиальном частотном диапазоне; Ан – амплитуда колебаний кровотока в нейрогенном частотном диапазоне; Ам – амплитуда колебаний кровотока в миогенном частотном диапазоне; Ад – амплитуда колебаний кровотока в дыхательном частотном диапазоне; Ас – амплитуда колебаний кровотока в пульсовом частотном диапазоне; МТ – миогенный тонус; $M_{\text{нутр}}$ – нутритивный кровоток; ПШ – показатель шунтирования.

Fig. 3. Examples of LDF in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries without diabetes mellitus (a) and with diabetes mellitus (b) (wavelet transform): amplitude of blood flow oscillations in the endothelial (Aэ), neurogenic (Ан), myogenic (Ам), respiratory (Ад) and heart rate (Ас) frequency ranges; МТ – myogenic tone; $M_{\text{нутр}}$ – nutritive blood flow; ПШ – rate of bypass grafting

Следует помнить, что диабетическая микроангиопатия формируется независимо от тканевой ишемии, вызванной стенотическим поражением крупных артерий. Последняя как бы проецируется на нее, усугубляя нарушения тканевого кровотока. В этой ситуации реконструктивные операции на артериях конечности, безусловно, окажут клинический эффект, избавят пациента от синдрома перемежающейся хромоты, в определенной мере улучшая МЦ-картину, ликвидировав нейроишемический компонент МС-патологии, но не исключают сложное многофакторное влияние СД на МЦ, включающее патогенетические сдвиги, обусловленные нейропатией, нарушением гемокоагуляции, реологии, морфологическими изменениями сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией и др. Проблема диабетической микроангиопатии требует иных подходов, разработка которых всецело зависит от выявления общих и индивидуальных особенностей МЦ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Солун М. Н., Киричук В. Ф., Дихт Н. И. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете // *Фундамент. исслед.* – 2008. – № 6. – С. 67–69. [Mirra N Solun, Vyacheslav F Kirichuk, Natalia I Dixt. Features features microcirculatory hemostasis in case of diabetes mellitus. *Fundamental research.* 2008;6:67-69. (In Russ.)].
2. Arora S, Pomposelli F, LoGerfo FW, Veyes A. Cutaneous microcirculation in the neuropathic diabetic foot improves significantly but not completely after successful lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2002;35:501–505. Doi: 10.1067/mva.2002.121126.
3. Бреговский В. Б., Карпова И. А., Алексеева Е. С. Нарушение кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения // *Сахарный диабет.* – 2011. – № 3. – С. 49–50. [Vadim B Beregovsky, Irina A Karpova, Ekaterina S Alekseeva. Skin microcirculation disorders in lower extremities in case of diabetes mellitus: is it pathophysiological phenomenon or treatment object?. *Diabetes mellitus.* 2010;(3):6–13. (In Russ.)].
4. Функциональное состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова, Т. Е. Савчук // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 24–30. [Aleksandr P Vasilyev, Nina N Streltsova, Mariya A Sekisova, Tamara E Savchuk. Microcirculatory function in patients with arterial hypertension, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(5):4–30. (In Russ.)].
5. Сучкова О. В., Гурфинкель О. В., Сасоненко М. Л. Параметры микроциркуляции при компенсированном и декомпенсированном сахарном диабете 2-го типа // *Терапевт. арх.* – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 28–36. [Suchkova Olga V, Yurij I Gurfinkel YuI, Mariya L Sasonko. Microcirculatory parameters in compensated and decompensated type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive.* 2017;89(10):28–36. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/terarkh2017891028-35.
6. Коцлова А. А., Волков В. А., Зинченко А. В. и др. Дистантные изменения в оценке состояния микроциркуляции при нейропатической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 51–59. [Anna A Kotslova, Vladimir A Volkov, Zinchenko AV, Vladimir F Mitreikin, Vladimir V Davidenko, Timur D Vlasov. Distant changes in the assessment of the microcirculation with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2015;14(4):51–59. (In Russ.)]. Doi: doi: org/10.24884/1682-6655-2015-14-4-51-59.
7. Дуванский В. А., Азизов Г. А., Тамразова О. Б. и др. Особенности микроциркуляции у больных с синдромом диабетической стопы // *Лазер. мед.* – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 32. [Vladimir A Duvansky, Gyuli A Azizov, Olga B Tamrazova, Galina E Bazhenova, Egor N Gagarin. Peculiarities of microcirculation in patients with the syndrome of diabetic foot. *Laser medicine.* 2011;15(2):32. (In Russ.)].
8. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и оптическая тканевая оксиметрия (ОТО) в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. реком.: реком. ФМБА России / В. И. Козлов, В. А. Дуванский, Г. А. Азизов, В. В. Сидоров. – М., 2014. [Valerij I Kozlov, Vladimir A Duvansky, Gyuli A Azizov, Viktor V Sidorov. *Laser Doppler flowmetry (LDF) and optical tissue oximetry (OTO)*

in assessment of microcirculation and disorders. *Methodical recommendations. Guidelines of Federal Medical and Biological Agency of Russia.* Moscow, 2014. (In Russ.)].

9. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. – М.: Librokom, 2013. [Aleksandr I Krupatkin, Viktor V Sidorov. *Functional diagnostics of mikrotsirkulatorno-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians.* Moscow: Librokom, 2013. (In Russ.)].

10. Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. – М.: Вузарт, 2004. [Vladimir I Makolkin. *Microcirculation in Cardiology.* Moscow, VizArt, 2004. (In Russ.)].

11. Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Саламова Л. А. Функциональное состояние микрогемодикуляции кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – № 16, № 4. – С. 35–41. [Aleksandr P Vasilyev, Nina N Streltsova, Lyajsan A Salamova. *Functionality of skin microhemocirculation in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries as per laser Doppler flowmetry. Regional blood circulation and microcirculation.* 2017;16(4):35–41. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-35-41.

12. Функциональные особенности и клинко-прогностическое значение различных гемодинамических типов микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, М. А. Секисова, Е. Л. Зыкова // *Урал. мед. журн.* – 2008. – Т. 49, № 9. – С. 90–95. [Aleksandr P Vasilyev, Nina N Streltsova, Mariya A Sekisova, Elena L Zyкова. *Functional aspects and clinical and prognostic value of various hemodynamic microcirculation types in patients with arterial hypertension. Ural'skiy medicinskiy zhurnal.* 2008;49(9):90–95. (In Russ.)].

Информация об авторах

Стрельцова Нина Николаевна – научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН, ORSID ID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net.

Васильев Александр Петрович – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН, ORSID ID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net.

Тодосийчук Виктор Викторович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ РАН, ORSID ID: 0000-0003-3601-233X, e-mail: todosiichuk@infarkta.net.

Authors information

Streltsova Nina N. – Scientific researcher, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORSID ID: 0000-0001-8675-9103, e-mail: sss@infarkta.net.

Vasilyev Alexander P. – MD, PhD, Scientific Head of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORSID ID: 0000-0002-4931-5383, e-mail: sss@infarkta.net.

Todosiichuk Viktor V. – leading Researcher Laboratory of instrumental diagnostics Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORSID ID: 0000-0003-3601-233X, e-mail: todosiichuk@infarkta.net.

УДК 616.8-005:616-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-35-40

Р. Х. АЛДАТОВ, В. А. ФОКИН

Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в ранней оценке клинического течения ишемического инсульта

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: ru-ald@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.12.18; принята к печати 12.04.19

Резюме

Самое важное преимущество, которое визуализация предоставляет пациенту с ишемическим инсультом – это быстрое выявление тех пациентов, которые, вероятнее всего, получают пользу от экстренного лечения. Эта группа включает пациентов, которые страдают от тяжелых неврологических симптомов в связи с окклюзией главной артерии, и тех, кто является кандидатами на реканализацию с помощью внутривенного тромболизиса или внутриартериального вмешательства для удаления тромба.

Цель исследования – оценка чувствительности и значимости компьютерной и магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике очагов инфаркта головного мозга.

Материал и методы. Проанализированы результаты лучевых исследований 89 пациентов с клинической картиной, подозрительной на острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, поступивших в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики.

Результаты. В результате нашего исследования было показано, что в I группе пациентов, поступивших в первые 4,5 ч от момента развития неврологической симптоматики – КТ-признаки инсульта не были выявлены у 16 (76 %) пациентов из 21, в то время как у поступивших в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики КТ-признаки инсульта не были выявлены у 14 (28 %) пациентов из 50, определялся симптом усиления артерии, утрата дифференцировки между серым и белым веществом мозга, сглаженность корковых борозд и появление зоны пониженной денситометрической плотности вещества головного мозга (<22 HU). Трудность постановки диагноза у части пациентов на КТ заключалась в размерах и локализации зон ишемии (лакунарные, стволовые инсульты). Во II группе из 18 пациентов нативное МРТ позволило выявить признаки участки ишемии у 10 пациентов из 10, комплексное КТ и МРТ – определить зоны гипоперфузии у 8 пациентов из 8.

Заключение. КТ является наиболее широко используемым методом визуализации для инфаркта головного мозга с высокой чувствительностью к внутримозговым кровоизлияниям; высокая специфичность при ишемии, но низкая чувствительность к выявлению ишемических изменений является ограничивающим фактором. Полученные данные подтверждают, что МРТ является надежным методом диагностики ишемического инсульта. Наиболее чувствительным при диагностике ишемических изменений в острой стадии развития представляется режим ДВИ (b1000).

Ключевые слова: ишемический инсульт, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, артерии головного мозга

Для цитирования: Алдатов Р. Х., Фокин В. А. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в ранней оценке клинического течения ишемического инсульта. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):35–40. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-35-40

UDC 616.8-005:616-073.756.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-35-40

R. Kh. ALDATOV, V. A. FOKIN

The computer and magnetic resonance imaging in the early assessment of the clinical course of ischemic stroke

Almazov National Medical Research Centre, Russia, St. Petersburg
2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341
e-mail: ru-ald@mail.ru

Received 17.12.18; accepted 12.04.19

Summary

The most important benefit that imaging provides to a patient with ischemic stroke is the rapid identification of those patients who are most likely to benefit from emergency treatment. This group includes patients who suffer from severe neurological symptoms due to the occlusion of the main artery, and those who are candidates for recanalization by intravenous thrombolysis or intra-arterial intervention to remove blockage.

Objective – to assess the sensitivity and significance of computed tomography and magnetic resonance imaging in early diagnosis of infarction foci.

Material and methods. The results of radiologic studies of 89 patients with a clinical picture, suspected of acute ischemic cerebral circulation disorders, received in the first 24 hours from the moment of development of neurological symptoms were analyzed.

Results. As a result of our study, it was shown that in the first group of patients received in the first 4.5 h from the moment of development of neurological symptoms of CT-signs of stroke were not detected in 16 (76 %) of 21 patients, while those received in the first 24 h from the moment of development of neurological symptoms of CT-signs of stroke were not detected in 14 (28 %) of 50 patients, determined by the symptom of strengthening of the artery, loss of differentiation between gray and white matter of the brain, smoothness of cortical furrows and the appearance of a zone of reduced densitometric density brain substances ($<22\text{HU}$). The difficulties of diagnosis in some patients on CT were the size and localization of ischemic areas (lacunar, stem strokes). In group II of 18 patients of the study, native MRI revealed signs of ischemic areas in 10 patients out of 10, complex CT and MRI to determined areas of hypoperfusion in 8 patients out of 8.

Conclusion. CT is the most widely used imaging technique for cerebral infarction with high sensitivity to intracerebral hemorrhage, high specificity in ischemia, but low sensitivity to the detection of ischemic changes is a limiting factor. The data obtained confirm that MRI is a reliable method of diagnosing ischemic stroke. The most sensitive in the diagnosis of ischemic changes in the acute stage of development by using DWI (b1000).

Keywords: ischemic stroke, computed tomography, magnetic resonance imaging, cerebral arteries

For citation: Aldatov R. Kh., Fokin V. A. The computer and magnetic resonance imaging in the early assessment of the clinical course of ischemic stroke. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):35–40. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-35-40

Введение

Ишемический инсульт является наиболее распространенной неврологической причиной тяжелой инвалидности и смерти.

По критериям ВОЗ ишемический инсульт определяют как «острое очаговое неврологическое нарушение с клиническими проявлениями, сохраняющимися в течение более 24 ч, наиболее вероятной причиной которого служит ишемия головного мозга» [1].

Заболеваемость инсультом значительно варьирует в различных регионах – от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год. Наименьшая заболеваемость зарегистрирована в Скандинавских странах, Нидерландах, Швейцарии (0,38–0,47 на 1000), высокая – в странах Восточной Европы (Болгария, Венгрия) и РФ. Ежегодно в Российской Федерации более 450 000 больных переносят инсульт (Е. И. Гусев и др., 2016 г.). В первые 3 недели погибают более 30 % больных, а к концу первого года их число возрастает до 50 %. К полноценной жизни возвращаются всего 20 % заболевших. Остальных (30 %) ожидает судьба инвалидов, причем часть из которых нуждается в постоянном уходе [2].

За последнее десятилетие методы нейровизуализации были усовершенствованы для улучшения клинических решений в отношении лечения острого инсульта. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) часто используются при внутримозговом кровоизлиянии или для оценки противопоказаний к тромболизису, чтобы обнаружить локализацию зоны ишемии и оценить время начала инсульта. С наличием быстрых и передовых методов визуализации есть растущий интерес к расширению их применения для прогнозирования успеха и рисков специфической терапии [3–6].

Концепция несоответствия, которая уже давно является противоречивой, в настоящее время переживает прорыв из-за дальнейшего развития и стандартизации параметров визуализации, а также для разделения различных клинически соответствующих моделей несоответствия. Чтобы интерпретировать результаты

нейровизуализации, важно знать клиническую картину. Кроме того, фактор времени, от момента начала инсульта до коллатерального кровоснабжения, должен быть включен в существующие терапевтические стратегии на основе визуализации [7, 8].

Цель исследования – оценка чувствительности и значимости компьютерной и магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике очагов инфаркта головного мозга.

Материал и методы исследования

В наше исследование включены 89 пациентов с клинической картиной, подозрительной на острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, поступивших в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики, из них 32 (36 %) мужчины и 57 (64 %) женщин, в возрасте от 48 и до 85 лет.

Распределение больных по полу приведено в табл. 1.

Распределение больных по возрастным группам приведено в табл. 2.

Как видно из данных в табл. 2, преобладали женщины в возрасте 62–80 лет.

Основными критериями включения в исследование являлись:

1) время поступления (до 24 ч от момента появления неврологической симптоматики, при условии, что известно точно время появления первых симптомов);

Таблица 1

Распределение больных по полу

Table 1

Distribution of patients by sex		
Пол	Число больных	
	абс.	%
Мужчины	32	36
Женщины	57	64
Всего	89	100

2) пациенты с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу» (в том числе отсутствие внутримозговых кровоизлияний);

3) отсутствие противопоказаний для проведения системной тромболитической терапии в соответствии с отечественными методическими рекомендациями [9], рекомендациями Американской Ассоциации кардиологов и специалистов по инсульту (American Heart and Stroke Association) [10];

4) отсутствие противопоказаний к проведению МРТ и КТ головного мозга (установленный кардиостимулятор, металлические импланты, ферромагнитные и электронные имплантированные устройства, кровоостанавливающие клипсы, масса тела, превышающая максимальную для аппарата (более 150 кг), аллергия на КС).

При поступлении только первичное КТ-исследование проводилось 71 (80 %) пациенту, из которых нативное исследование выполнили 65 пациентам, комплексное КТ – 6 пациентам; первичное КТ и МРТ – 18 (20 %), нативное МРТ выполнили 10 пациентам, комплексное КТ и МРТ – 8 пациентам.

Все 89 больных находились на стационарном обследовании и лечении в отделении неврологии «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Анализируемый период – 2017–2018 гг.

КТ головного мозга выполняли всем пациентам на 128-срезовом двухтрубном компьютерном томографе Somatom Definition фирмы Siemens (Германия). Выбор шага и толщины сканирования зависел от размеров зоны инфаркта.

Исследования пациентов проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Trio A Tim (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тесла.

Комплексное компьютерное исследование включало нативное исследование, КТ-ангиографию, КТ-перфузию.

Комплексное магнитно-резонансное исследование включало применение ИП градиентного эхо – (GRE), МР-диффузию, МР-перфузию, бесконтрастную время-пролетную (3D TOF) МР-ангиографию.

Пациенты, поступившие в острейшем периоде (до 24 ч), были разделены на две основные группы:

В первой группе пациентам проводилась первичная КТ, при необходимости – КТ-ангиография, из них 19 (27 %) мужчин и 52 (73 %) женщин в возрасте от 48 до 85 лет, которых в дальнейшем разделили на две подгруппы: 1) поступившие в первые 4,5 ч от момента развития неврологической симптоматики – 21 (29 %) пациент; 2) поступившие в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики – 50 (71 %) пациентов.

2-й группе пациентов проводилась первичная КТ и МРТ, 18 (20 %) пациентов в возрасте от 48 до 85 лет, нативное МРТ выполнили 10 пациентам, комплексное КТ и МРТ – 8 пациентам.

В данной группе применяли сокращенный алгоритм МРТ-исследования, за основу мы взяли алгоритм профессора В. А. Фокина (2008), данная методика требовала доработки: помимо сосудов головного мозга, мы включили в исследование способность оценить проходимость сосуда шеи, нам также уда-

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Table 2

Distribution of patients by age

Возраст, лет	Число больных	
	абс.	%
48–60	37	42
61–80	43	48
Старше 81	9	10
В с е г о	89	100

лось сократить время исследования, что очень важно при данной патологии.

Алгоритм МРТ-исследования (В. А. Фокин, 2008 г.):

локалайзер в трех плоскостях	19 с
МР-диффузия	1 мин 12 с
GRE	2 мин 12 с
MPA 3D TOF (36 срезов 1,15 мм)	1 мин 57 с
МР-перфузия	1 мин 17 с
T1-постконтрастный	1 мин 28 с
Итого:	8 мин 25 с.

Наш сокращенный алгоритм МРТ-исследования:

Локалайзер в трех плоскостях	10 с
МР-диффузия	42 с
GRE	1 мин 17 с
MPA 3D TOF (36 срезов 1,15 мм)	1 мин 35 с
Vessels neck	29 с
PC 2D COR	24 с
преконтрастная COR	16 с
Care bolus cor 1 мин	32 с
постконтрастная COR	16 с
МР-перфузия	1 мин 17 с
Итого:	7 мин 59 с.

Выполнение данного алгоритма с использованием только аксиальной плоскости позволит установить факт инсульта и оценить количественно ИКД, GRE – исключить кровоизлияние, МР-ангиография – уровень окклюзии, МР-перфузия – показатели мозгового кровотока и объем перфузионных нарушений. Время сканирования – около 8 мин. Таким образом, время сканирования сопоставимо со временем комплексного КТ-исследования (нативное КТ, КТА, КТ-перфузия).

Оценку выраженности неврологического дефицита проводили при помощи шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)); степени восстановления – при помощи модифицированной шкалы Рэнкина (modified Rankin Scale).

При отсутствии очаговой или общемозговой неврологической симптоматики неврологический дефицит по шкале инсульта NIHSS составляет 0 баллов. От 1 до 6 баллов – неврологический дефицит определялся как легкой степени тяжести; от 7 до 13 баллов – средней степени тяжести; 14 баллов и более – соответствовал тяжелому инсульту.

Функциональный исход оценивали при поступлении по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale). По данной шкале полное функциональное восстановление с отсутствием неврологической

Таблица 3

Подтипы ишемического инсульта
у обследованных больных (по TOAST)

Table 3

Subtypes of ischemic stroke in the examined patients
(TOAST)

Подтип инсульта	Число больных	
	абс.	%
Атеротромботический (АТИ)	53	59,5
Кардиоэмболический (КЭИ)	21	23,5
Лакунарный	12	13,6
Неизвестная причина (НП)	3	3,4
Всего	89	100

симптоматики соответствует 0 баллов, максимальная оценка в 6 баллов соответствует смерти пациента.

Все больные были сопоставимы по возрасту, по категории КТ- и МР-признаков с распределением пациентов по стороне поражения мозга, по характеру нарушения географии кровоснабжения, по подтипам ишемического инсульта и по локализации очагов инсульта.

Распределение пациентов по этиопатогенетическим вариантам (подтипам) ишемического инсульта, согласно классификации TOAST Stroke Subtype Classification System [11] в соответствии с анамнестическими, клиническими и инструментальными данными, приведено в табл. 3.

По локализации инсульта головного мозга были разделены на корковые, подкорковые и корково-подкорковые инфаркты. Корково-подкорковые очаги встречались наиболее часто – у 57 (64 %) пациентов, подкорковые инфаркты были определены у 28 (31 %) пациентов, корковые – у 4 (5 %) больных. При АТИ чаще визуализировались корково-подкорковые инфаркты – в 31 (58 %) случае, подкорковые инфаркты выявлялись у 22 (42 %) пациентов. При КЭИ корково-

подкорковые инфаркты наблюдались у 14 (66 %) больных, подкорковые – у 4 (19 %), корковые – у 3 (15 %) пациентов. Пациенты с НП (3 больных) имели корково-подкорковую локализацию инфарктов.

Зоны инфаркта локализовались в системах правой средней мозговой артерии (СМА) (48 %) и левой СМА (32 %). У 20 % пациентов с клиникой инфаркта средней степени тяжести очаг инсульта наблюдался в системе передней мозговой артерии ПМА.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате нашего исследования было показано, что в I группе пациентов, поступивших в первые 4,5 ч от момента развития неврологической симптоматики, КТ-признаки инсульта не были выявлены у 16 (76 %) пациентов из 21, в то время как у поступивших в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики КТ-признаки инсульта не были выявлены у 14 (28 %) пациентов из 50, определялся симптом усиления артерии, утрата дифференцировки между серым и белым веществом мозга, сглаженность корковых борозд и появление зоны пониженной денситометрической плотности вещества головного мозга (<22 HU).

Трудность постановки диагноза у части пациентов на КТ заключалась в размерах и локализации зон ишемии (лакунарные, ствольные инсульты).

Во II группе из 18 пациентов исследования нативное МРТ позволило выявить признаки участки ишемии у 10 пациентов из 10, комплексное КТ и МРТ – определить зоны гипоперфузии у 8 пациентов из 8.

При замедлении диффузии воды во внеклеточном пространстве в области гипоперфузии измеренный коэффициент диффузии снижается, что, в свою очередь, ведет к снижению интенсивности МР-сигнала на ИКД-картах и его повышением на ДВИ.

Применение импульсной последовательности градиентного эха (GRE) для исключения внутри-

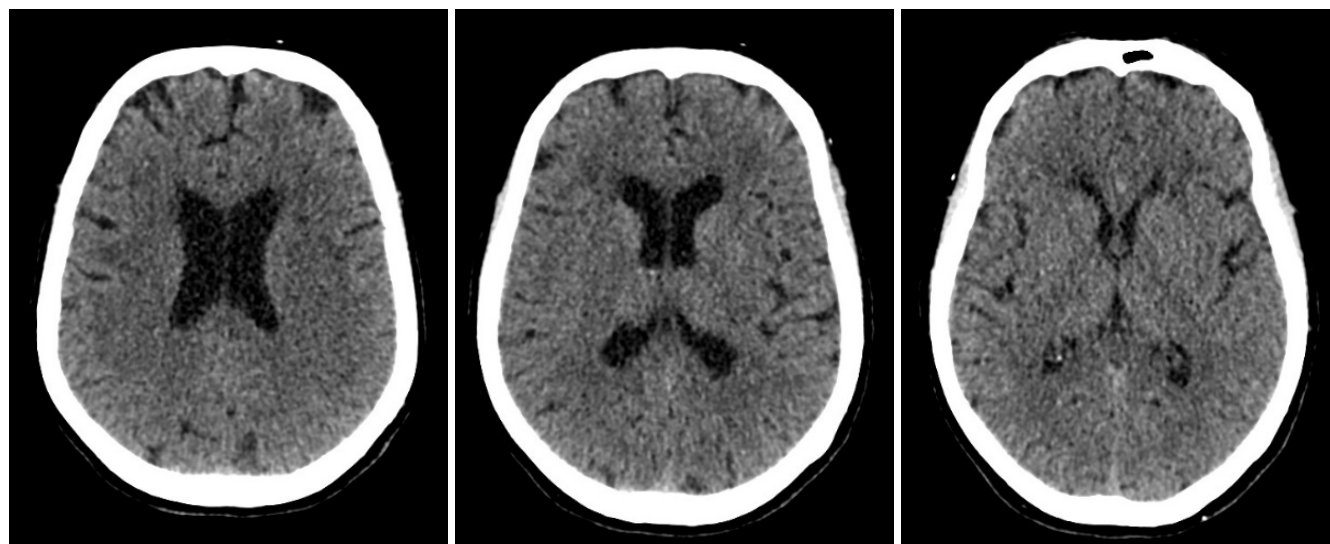


Рис. 1. Данные КТ головного мозга пациентки А., 68 лет, с предположительным диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения». Свежих ишемических изменений не выявлено

Fig. 1. CT data of the brain of the patient A., 68 years old, with a presumable diagnosis of «Acute cerebrovascular accident». Fresh ischemic changes were not revealed

черепного кровоизлияния позволяет четко отдифференцировать зону внутримозгового кровоизлияния в острой стадии от вещества головного мозга, когда это невозможно оценить с использованием традиционной импульсной последовательности спинного эха. Эта методика обладает высокой чувствительностью к дезоксигемоглобину, который имеет гипоинтенсивный МР-сигнал и позволяет исключить кровоизлияние, а также выявить признаки геморрагической трансформации в области инфаркта.

На МР-ангиограммах при окклюзии сосуда не визуализируется сигнал от тока крови.

МР-перфузия позволяет определить феномен «обеднения кровотока» в ядре формирующегося ядра ишемии и обширную зону перифокальных перфузионных расстройств, это приводит к снижению показателей объема мозгового кровотока (CBV) и скорости мозгового кровотока (CBF); увеличению показателей

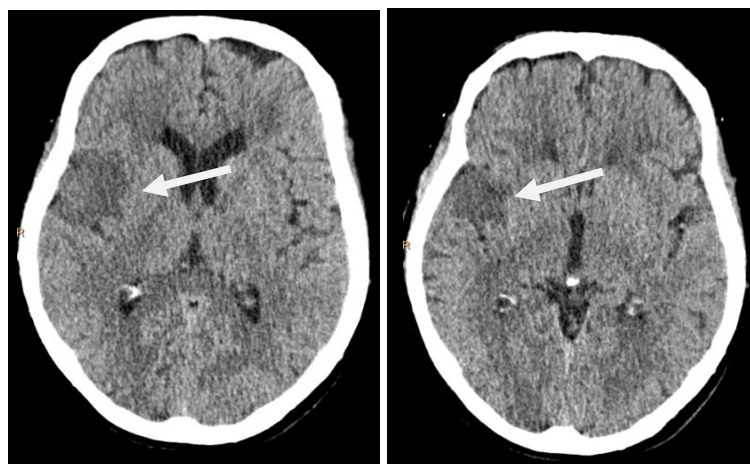


Рис. 2. Данные КТ головного мозга пациентки А., 68 лет, с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения», в бассейне правой средней мозговой артерии визуализируется гиподенсный участок, свидетельствующий о зоне ишемии (стрелка)

Fig. 2. CT data of the brain of the patient A., 68 years old, with the diagnosis of «Acute cerebrovascular accident», in the pool of the right middle cerebral artery, a hypodense area is visualized, indicating the area of ischemia (arrow)

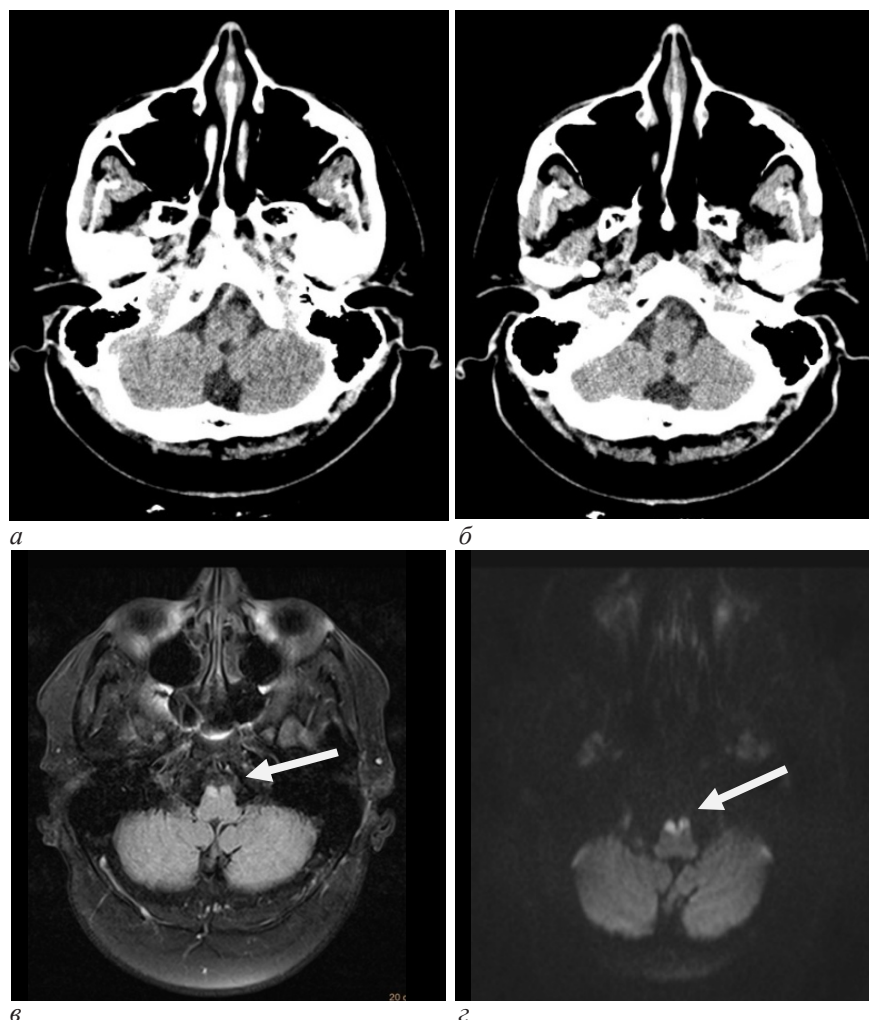


Рис. 3. Данные КТ и МРТ головного мозга больного Н., 71 года, с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения»: а, б – КТ-данных за острое нарушение мозгового кровообращения не выявлено; в, г – при МРТ с помощью ИП инверсия-восстановление (TIRM) и диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) (b1000), в варолиевом мосту визуализируется участок гиперинтенсивного МР-сигнала (стрелка)

Fig. 3. CT and MRI data of the brain of patient N., 71 years old, diagnosed with «Acute cerebrovascular accident»: а, б – CT data for stroke have not been identified; в, г – MRI using PI inversion recovery (TIRM) and diffusion-weighted images (DWI) (b1000), in varoliev the bridge visualized the plot hyperintensive MR-signal (arrow)

среднего времени транзита (МТТ) и времени до пика КВ (ТТР) по сравнению с противоположным полуша-рием головного мозга с неизменным кровотоком.

Возможности нативного КТ в диагностике острейшего ишемического инсульта показаны на рис. 1. Данные этого же больного спустя 24 ч от дебюта заболевания – рис. 2. Возможности КТ и МРТ при поступлении больного в сосудистый центр через 11 ч от момента заболевания – рис. 3.

Заключение

Рентгеновская компьютерная томография является чувствительным методом в выявлении очагов ишемического инсульта к концу 1-х суток от начала дебюта заболевания, к концу данного периода частота встречаемости КТ-признаков наиболее выражена. Наиболее значимыми КТ-признаками являются гиподенсные участки в веществе головного мозга, наличие одной или нескольких артерий с симптомом гиперденсной артерии, утрата дифференцировки между серым и белым веществом мозга, локальная сглаженность борозд и признаки отека паренхимы мозга. Результаты исследования показали, что в острейшем периоде существуют объективные трудности в КТ-диагностике ишемического инсульта в силу отсутствия каких-либо патогномоничных его признаков.

КТ является наиболее широко используемым методом визуализации для инфаркта головного мозга с высокой чувствительностью к внутримозговым кровоизлияниям, имеет высокую специфичность при ишемии, но низкую чувствительность к выявлению ишемических изменений, что является ограничивающим фактором.

Разработанный сокращенный алгоритм МР-исследования больных в острейшем периоде ишемического инсульта позволяет в короткие сроки определиться с диагнозом. Время сканирования – около 8 мин. Таким образом, время сканирования сопоставимо со временем комплексного КТ-исследования (нативное КТ, КТА, КТ-перфузия).

Полученные данные подтверждают, что МРТ является надежным методом диагностики ишемического инсульта. Наиболее чувствительным при диагностике ишемических изменений в острейшую стадию развития представляется режим ДВИ (b1000).

Результаты исследования свидетельствуют о широких возможностях применения МРТ как метода выбора при исследовании пациентов с подозрением на ишемический инсульт уже с первых часов от начала заболевания. Однако наши данные подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований по определению диагностических возможностей и дальнейшего совершенствования алгоритмов обследования больных с инсультом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Лихачев С. А., Гончар И. А., Недзведь Г. К. Базисная терапия ишемического инсульта у больных с артериаль-

ной гипертензией // Мед. новости. – 2006. – № 7. – С. 37–41. [Likhachev SA, Gonchar IA, Nedz'ved' GK. Bazisnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s arterial'noy gipertenziei. Meditsinskie novosti. 2006;(7):37–41 (In Russ.)].

2. Фрис Я. Е. Информированность пациентов неврологических отделений о факторах риска и симптомах инсульта: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. С. 3. [Fris YaE. Informirovannost' patsientov neurologicheskikh oddeleniy o faktorakh riska i simptomakh insul'ta. Diss. kand. med. sci. Moscow, 2013:3. (In Russ.)].

3. Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L. Differences in Process Management and In-Hospital Delays in Treatment with iv Thrombolysis. PLoS ONE. 2013;8(9):e75378. Doi: 10.1371/journal.pone.0075378.

4. Delgado Almandoz JE, Romero JM, Pomerantz SR, Lev MH. Computed tomography angiography of the carotid and cerebral circulation. Radiol Clin North Am. 2010;(48):265–281, VII–VIII. Doi: 10.1016/j.rcl.2010.02.007.

5. McVerry F, Liebeskind DS, Muir KW. Systematic review of methods for assessing leptomeningeal collateral flow. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;(33):576–582. Doi: 10.3174/ajnr.A2794.

6. Hochberg AR, Young GS. Cerebral perfusion imaging. Semin Neurol. 2012;(32):454–465. Doi: 10.1055/s-0032-1331815.

7. Kidwell CS, Wintermark M, De Silva DA, et al. Multiparametric MRI and CT models of infarct core and favorable penumbral imaging patterns in acute ischemic stroke. Stroke. 2013;(44):73–79. Doi: doi.org/10.1161/strokeaha.112.670034.

8. Elizabeth Tong, Qinghua Hou, Jochen B Fiebach, Max Wintermark. The role of imaging in acute ischemic stroke. Neurosurg Focus. 2014;(36):1–10. Doi: 10.3171/2013.10.focus13396.

9. Шамалов Н. А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы // Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(2):15–21. [Shamalov NA. Reperfusionnaya terapiya pri ishemicheskom insul'te v Rossijskoj Federacii: problemy i perspektivy. Nevrologija, neyropsihiatrija, psihosomatika. 2014;(2):15–21. (In Russ.)].

10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2013;(44):870–947. Doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.

11. Adams Harold P, Biller José. Classification of Subtypes of Ischemic Stroke: History of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Classification. Stroke. 2015;(46):114–117. Doi: 10.1161/strokeaha.114.007773.

Информация об авторах

Алдатов Руслан Хаджимуссаевич – аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: ru-ald@mail.ru.

Фокин Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, e-mail: vladfokin@mail.ru.

Author information

Aldatov Ruslan Kh. – post-graduate student of the Department of radiology and medical imaging Federal Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: ru-ald@mail.ru.

Fokin Vladimir A. – MD, PhD, professor, head of radiology Department Federal Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: vladfokin@mail.ru.

УДК 616.12-008.1:617.711-005-076]:616.84

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-41-48

Б. З. СИРОТИН¹, Н. В. КОРНЕЕВА¹, И. К. ЯВНАЯ²

Сосудистые эффекты «острого» курения: роль видеобиомикроскопии конъюнктивы в изучении реакций микроциркуляции

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, Россия 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

² Краевое государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск, Россия

680009, Россия, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9

E-mail: rec@mail.fesmu.ru

Статья поступила в редакцию 29.11.18; принята к печати 19.04.19

Резюме

Введение. Авторы привлекают внимание читателей к реакциям микро- и макроциркуляции в ответ на «острое» курение.

Цель состояла в изучении эффектов «острого» курения на параметры гемодинамики и микроциркуляции у молодых практически здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Методом конъюнктивальной микроскопии изучали микрососудистые реакции у курящих молодых практически здоровых лиц (n=47) и пациентов со стабильной ИБС (n=48): исходно, через 1, 15 и 30 мин после выкуривания 1 сигареты, параллельно измеряли артериальное давление и частоту пульса.

Результаты. В ответ на курение у молодых зарегистрировано 6 типов реакций микрососудов, у пациентов с ИБС – 4. Расширение артериол наблюдали у 40,42 % молодых лиц и у 18,5 % пациентов.

Выводы. Выявлены разнонаправленные реакции микрососудов в ответ на курение 1 сигареты, у молодых практически здоровых лиц и у пациентов с ИБС. Расширение резистивных микрососудов в ответ на курение требует дальнейших углубленных исследований и может дать новое представление о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут быть не очевидны из более традиционных исследований макроциркуляции.

Ключевые слова: острое курение, видеобиомикроскопия конъюнктивы, сосудистые реакции, микроциркуляция

Для цитирования: Сиротин Б. З., Корнеева Н. В., Явная И. К. Сосудистые эффекты острого курения: роль видеобиомикроскопии конъюнктивы в изучении реакций микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):41–48. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-41-48

UDC 616.12-008.1:617.711-005-076]:616.84

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-41-48

B. Z. SIROTTIN¹, N. V. KORNEEVA¹, I. K. YAVNAYA²

Vascular effects of «acute» smoking: the role of videobiomicroscopy of the bulbar conjunctiva in studying microcirculation reactions

¹ Far Eastern State Medical University, Russia, Khabarovsk

35 Muravieva-Amurskogo street, Khabarovsk, Russia, 680000

² Postgraduate Institute for Public Health Workers, Russia, Khabarovsk

9 Krasnodarsky street, Khabarovsk, Russia, 680009

E-mail: rec@mail.fesmu.ru

Received 29.11.18; accepted 19.04.19

Summary

Introduction. The authors attract the attention of readers to the reactions of micro- and macrocirculation in response to «acute» smoking.

The aim was to study the effects of «acute» smoking on hemodynamic parameters and microcirculation in young, practically healthy individuals and patients with coronary artery disease.

Material and methods. By means of computer-assisted videobiomicroscopy we examined smokers practically healthy young people (n=47), and patients with stable ischemic heart disease (n=48). Microvascular reactions were studied in a sample with «acute» smoking: Initially, 1, 15 and 30 min after smoking 1 cigarette, the blood pressure (BP) and pulse rate (PR) were measured in parallel.

Results. In response to smoking, 6 types of microvessel reactions were registered in the young. In 40.42 % of the surveyed, arteriole dilated, which persisted for up to 30 min of observation. In patients with coronary artery disease, 4 types of microvessel reactions in response to smoking were recorded, which persisted until 30 min of observation. Arteriole dilation was observed in 18.5 % of patients.

Conclusion. Multidirectional reactions of microvessels in response to smoking of one cigarette, in young healthy individuals and in patients with IHD were revealed. The expansion of resistive microvessels in response to smoking requires further in-depth research and may provide new insights into the pathogenesis of cardiovascular diseases, which may not be evident from more traditional macrocirculation studies.

Keywords: acute smoking, computer-assisted videobiomicroscopy of a bulbar conjunctiva, vascular reaction, microcirculation

For citation: Sirottin B. Z., Korneeva N. V., Yavnaya I. K. Vascular effects of acute smoking: the role of videobiomicroscopy of the bulbar conjunctiva in studying microcirculation reactions. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):41–48. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-41-48

Введение

Изучению влияния «хронического» курения на функцию отдельных органов и систем органов, в особенности сердечно-сосудистую систему, на животных и пациентах посвящено немало работ отечественных и зарубежных авторов. В них показано развитие эндотелиальной дисфункции у курящих в сравнении с некурящими, проявляющееся нарушением эндотелий-зависимой и независимой вазодилатации плечевой артерии [1, 2], мозговых артерий [3] и пула микрососудов, по результатам лазерной доплеровской флоуметрии [4, 5], а также более раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклеротического процесса [6, 7]. Работ, посвященных изучению эффектов «острого» курения на сосудистую систему немного и датируются они 80–90-ми гг. XX в. Вероятно, отсутствие интереса к этой проблеме, вызвано «логичным» переносом результатов, полученных при изучении эффектов «хронического» курения, на эпизоды «острого» курения. Однако имеются работы [8], в которых авторы, изучая «острые» эффекты курения, получили отличные от «хронического» курения сосудистые реакции, предположив, что краткосрочные и долгосрочные эффекты курения могут быть опосредованы различными факторами. В другом исследовании у здоровых курильщиков неожиданно выявили более выраженную эндотелийзависимую вазодилатацию в ответ на введение возрастающих доз ацетилхолина в плечевую артерию в сравнении с некурящими, с высокой статистической значимостью ($p < 0,01$) [9]. Этот феномен был объяснен компенсационным увеличением чувствительности у курильщиков к эндогенным сосудорасширяющим средствам. Результаты приведенных исследований расходятся с рядом работ с похожим дизайном, в которых в ответ на выкуривание 1 сигареты получали острую недостаточность эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии [8, 10].

Изучение реакций микрососудов на «острое» курение у практически здоровых молодых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца было впервые предпринято сотрудниками кафедры факультетской терапии ХГМИ в 80-х гг. прошлого столетия с использованием метода конъюнктивальной микроскопии [11–13]. Интерес к реакциям микроциркуляторного русла (МЦР) в эксперименте обусловлен тем, что микроциркуляция (МЦ), представляя собой конечное функционирование сердечно-сосудистой системы, наиболее рано начинает реагировать на различные стимулы, в том числе и курение.

Выбор метода конъюнктивальной микроскопии для изучения воздействия курения на МЦР и МЦ из ряда других прямых и косвенных был обусловлен его преимуществами. Так, при широко распространенной в настоящее время лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), которая является косвенным методом и позволяет исследовать ряд функциональных параметров МЦР (реактивность резистивных сосудов и капилляров в ответ на различные физические и фармакологические стимулы), невозможно получить представления о структуре МЦР. ЛДФ не позволяет производить подсчет размеров и количества иссле-

дуемых микрососудов. С его помощью нельзя оценивать сосудистую проницаемость и микрогемореологию. К прямым методам изучения МЦР относится капилляроскопия, которой многие авторы отдают предпочтение. Этот метод позволяет визуализировать капилляры, оценивать внутрисосудистый кровоток, определять скоростные его характеристики, изучать проницаемость и интерстициальное пространство, однако не позволяет видеть другие составляющие МЦР: артериолы, венулы, артериоло-венулярные анастомозы, взаимное расположение указанных сосудов, их структурные изменения.

Метод конъюнктивальной микроскопии, усовершенствованный сотрудниками кафедры факультетской терапии путем неподвижного совмещения одного из окуляров щелевой лампы (ЩЛ-2Б) с цифровой видеокамерой (Panasonic NV-GS500, а затем SONY HDR-CX530E) и персональным компьютером, в последующем был назван нами видеобиомикроскопией конъюнктивы (ВБМСК). С помощью усовершенствованной установки записываются видеоизображения участков МЦР конъюнктивы, увеличенные в 96 крат, из которых в дальнейшем получают фотографии с аналогичным увеличением, и по ним проводится морфометрия микрососудов, предварительно откалиброванной микролинейкой. ВБМСК, за счет выбранного объекта наблюдения МЦР – бульбарной конъюнктивы, позволяет визуализировать все его составляющие – артериолы, венулы, артериоло-венулярные анастомозы, капилляры, производить количественный учет изучаемых микрососудов, их строение, архитектуру, интерстициальное пространство, сосудистую проницаемость, микрогемореологию, а также позволяет изучать изменения, возникающие в МЦР и МЦ под воздействием различных фармакологических препаратов, в том числе и курения при остром воздействии.

Цель работы состояла в изучении эффектов «острого» курения на параметры гемодинамики и микроциркуляции у молодых практически здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы исследования

В исследование включены 47 курящих молодых практически здоровых лиц, все они являлись студентами ДВГМУ, давших добровольное согласие на участие в исследовании. Они не имели хронических заболеваний и отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, согласно проводимой в университете диспансеризации. Средний возраст составил $21,2 \pm 0,4$ года, соотношение мужчин и женщин: 27:20, длительность курения – от 1 до 11 лет, в среднем – $5,8 \pm 0,4$ года. Также включили 48 курящих пациентов, страдающих стабильной ИБС (24 человека II–III функциональным классом стенокардии (СТК), средняя длительность СТК – $3,7 \pm 0,9$ года, 24 человека в анамнезе имели инфаркт миокарда (ИМ), давность ИМ в среднем – $4,9 \pm 1,6$ года. Большинство (89,6 %) имели сопутствующую АГ 2–3 степени, 26,2 % – дислипидемию, 32,6 % – I и 68,7 % – II функциональные классы ХСН по NYHA. От всех перед началом исследования по-

Таблица 1

Параметры МЦР у практически здоровых молодых людей и пациентов с ИБС до курения

Table 1

Parameters of MCB in practically healthy young people and patients with IHD before smoking

Показатель	Курящие молодые люди (n=47)	Курящие пациенты с ИБС (n=48)
Средний диаметр артериол, мкм	14,39±0,97	11,08±0,93
Средний диаметр венул, мкм	33,49±1,41	32,48±1,95
Средний диаметр капилляров, мкм	9,76±0,74	7,81±0,29
А/В коэффициент	0,52±0,03	0,39±0,02
Число капилляров на 1 мм ² конъюнктивы, ед./мм ²	5,89±0,31	2,95±0,15
<i>Качественные показатели</i>		
Отечность конъюнктивы, n (%)	11 (28,21)	17 (53,125)
Повышенная извитость, формирование микроаневризм венул, n (%)	10 (25,64)	39 (86,67)
Нарушение ангиоархитектоники, параллелизма артериол и венул, n (%)	8 (20,51)	20 (44,44)
Сетевидная структура венозного, капиллярного рисунка, n (%)	3 (7,69)	19 (42,22)
Наличие внутрисосудистой агрегации эритроцитов:		
артериолы, n (%)	10 (25,64)	20 (44,44)
венулы, n (%)	18 (46,15)	40 (88,89)
капилляры, n (%)	28 (71,79)	41 (91,11)
Наличие внутрисосудистого стаза кровотока:		
артериолы, n (%)	2 (5,13)	4 (8,89)
венулы, n (%)	23 (58,97)	23 (51,11)
капилляры, n (%)	16 (41,03)	14 (31,11)

Примечание: А/В-коэффициент – артериоло-венулярный коэффициент.

лучено добровольное информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 52,8±1,5 года, соотношение мужчин и женщин – 39:7, длительность курения – от 11 до 50 лет, в среднем – 29,2±1,5 года.

У всех изучали сосудистые реакции в пробе с «острым» курением (термин, принятый в англоязычной литературе). Измерения проводили исходно, через 1, 15 и 30 минут после выкуривания 1 сигареты, из предпочитаемых в повседневной жизни. Реакции микрососудов изучали методом ВБМСК, последовательно регистрируя параметры с конъюнктивы левого, затем правого глаза в указанные временные промежутки. Параллельно с регистрацией микрососудов измеряли артериальное давление и частоту пульса.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 приведены параметры МЦР у практически здоровых молодых людей и пациентов с ИБС исходно, до курения. Мы не ставили задачу статистически сравнивать эти исходные параметры МЦР в представленных группах, так как подобное сравнение было бы некорректным, учитывая разницу в возрасте, длительности курения и различия по имеющейся сердечно-сосудистой патологии в группе пациентов с ИБС, а приведенные данные необходимы для общего представления об исходных микроциркуляторных нарушениях в исследуемых группах.

Приведенные в табл. 1 данные показывают, что в группе пациентов с ИБС проявления эндотелиальной дисфункции (средний диаметр артериол, ка-

пилляров, показатель артериоло-венулярного коэффициента и число капилляров на 1 мм² поверхности конъюнктивы, сосудистая проницаемость, наличие внутрисосудистой агрегации эритроцитов) были более выражены, чем среди молодых людей. Подобные различия являются закономерными, описанными в предыдущих наших работах [13–15] и связаны с возрастом пациентов, наличием заболевания сердечно-сосудистой системы и длительностью курения.

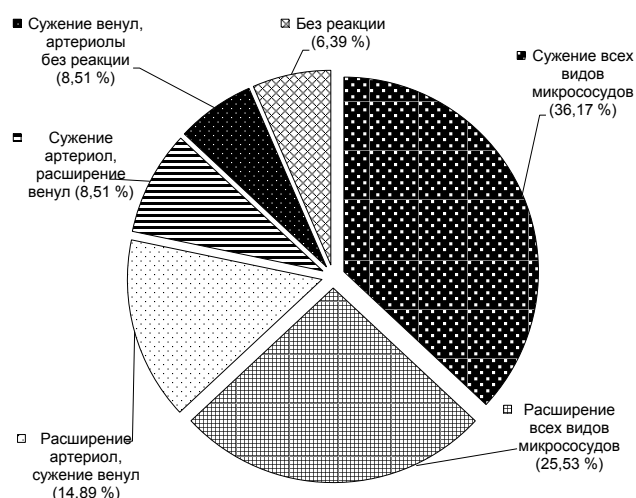


Рис. 1. Реакция сосудов МЦР на курение табака у молодых людей (n=47) в пробе с курением по данным ВБМСК

Fig. 1. Reaction of MCB vessels to tobacco smoking in young people (n=47) in the sample with smoking according to the CAVBM

Таблица 2

Динамика уровня АД и ЧСС в ответ на курение у здоровых молодых людей (n=47)

Table 2

Blood pressure and heart rate dynamic in response to smoking in healthy young people (n=47)

Показатель	Исходно	После курения			Уровень статистической значимости p
		через 1 мин	через 15 мин	через 30 мин	
Среднее АДс, мм рт. ст.	110,6±1,2	129,2±1,3	116,2±1,7	115,8±1,7	$p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,05$
Среднее АДд, мм рт. ст.	72,8±0,7	82,9±0,7	76,5±1,5	75,8±1,6	$p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$, $p_3 > 0,05$
Средняя ЧСС, уд./мин	70,0±0,9	82,0±1,0	73,7±2,0	71,3±2,5	$p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$

Примечание: здесь и в табл. 3 p_1 – для различий между исходными показателями и показателями через 1 мин после курения; p_2 – для различий между исходными показателями и показателями через 15 мин после курения; p_3 – для различий между исходными показателями и показателями через 30 мин после курения; АДс – систолическое артериальное давление; АДд – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

На рис. 1 приведена диаграмма, демонстрирующая микрососудистые реакции в ответ на курение 1 сигареты у молодых практически здоровых лиц.

На рис. 1 показаны 6 вариантов реакций микрососудов в ответ на выкуривание 1 сигареты. В большинстве случаев «острое» курение вызывало сужение артериол и венул на бульбарной конъюнктиве обоих глаз – 36,17 %, также сужение артериол с одновременным расширением венул наблюдали у 8,51 % испытуемых. Отсутствие реакции на курение выявили у 6,39 %, у 8,51 % реакция артериол отсутствовала с одновременным сужением венул. Наиболее интересные результаты показали 25,53 % испытуемых, у которых в ответ на выкуривание 1 сигареты происходило расширение артериол и венул, у 14,89 % артериолы расширялись, в то время как венулы суживались. Представленные типы реакций микрососудистого русла регистрировались через 1 мин после курения и сохранялись до 30-й мин наблюдения.

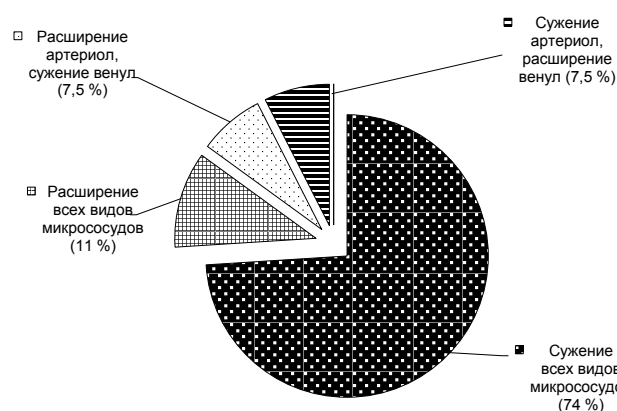


Рис. 2. Реакция сосудов МЦР на курение табака у пациентов с ИБС (n=48) в пробе с курением по данным ВБМСК

Fig. 2. The reaction of the MCB vessels to tobacco smoking in patients with coronary artery disease (n=48) in the sample with smoking according to the CAVBM

В табл. 2 приведены одновременно регистрируемые параметры артериального давления и пульса.

Через 1 мин после курения наблюдали значительное повышение систолического и диастолического артериального давления, а также частоты сердечных сокращений. Наиболее быстро к исходным значениям возвращался показатель ЧСС (на 15-й мин), диастолическое АД снижалось и на 30-й мин наблюдения не выявляло статистически значимых различий с исходными параметрами. Систолическое же АД продолжало оставаться выше исходного со статистически значимой разницей с исходным на 30-й мин наблюдения, хотя к 15-й мин происходило его снижение по сравнению с величиной, фиксированной сразу после курения.

Результаты пробы с «острым» курением среди пациентов с ИБС приведены на рис. 2.

Среди пациентов с ИБС наблюдали 4 типа микрососудистых реакций, в отличие от молодых практически здоровых людей. Основным типом реакции было сужение всех видов микрососудов (74 % пациентов), сужение артериол и расширение венул наблюдали у 7,5 % обследованных. Расширение всех видов микрососудов наблюдали у 11 % обследованных, у 7,5 % выявили расширение артериол и сужение венул. Выявленные реакции также были стабильными и сохранялись до 30-й мин наблюдения.

Особенности микрососудистых реакций при ИБС в ответ на «острое» курение заключались в меньшей вариабельности и меньшем проценте встречаемости расширения резистивных сосудов. Так, у молодых людей в 40,52 % наблюдали расширение артериол в ответ на курение, а при ИБС – только в 18,5 %.

Динамика показателей АД и пульса приведена в табл. 3. Здесь, так же как и у молодых, сразу после выкуривания 1 сигареты наблюдали статистически значимое увеличение систолического и диастолического АД и увеличение пульса, которое, однако, не достигало статистически значимых различий с исходными параметрами. С 15-й и до 30-й мин на-

Таблица 3

Динамика уровня АД и ЧСС в ответ на курение у пациентов с ИБС (n=48)

Table 3

Blood pressure and heart rate dynamic in response to smoking in patients with coronary artery disease (n=48)

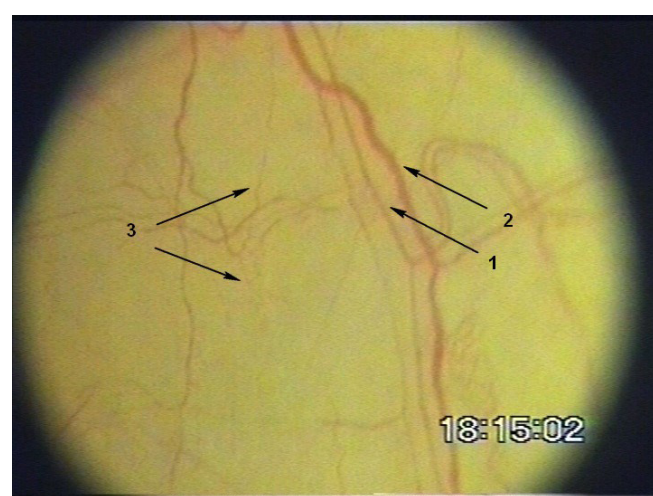
Показатель	Исходно	После курения			Уровень статистической значимости p
		через 1 мин	через 15 мин	через 30 мин	
Среднее АДс, мм рт. ст.	122±2,99	132,04±3,36	119,38±3,89	115,43±3,76	$p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
Среднее АДд, мм рт. ст.	78,4±1,9	84,58±1,74	78,54±2,45	75,91±2,56	$p_1 < 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
Средняя ЧСС, уд./мин	71,36±1,87	76,88±2,36	74,5±1,92	72,17±1,95	$p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$

блюдения АД снижалось ниже исходных величин, но также без статистически значимой разницы с исходными показателями.

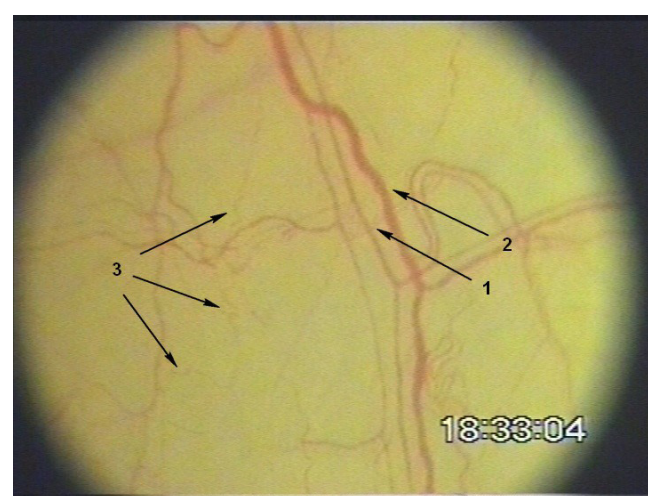
Для примера на рис. 3; 4 приведены фрагменты МЦР конъюнктивы молодого практически здорового человека и пациента с ИБС до и через 1 мин после курения.

В 80-х гг. прошлого столетия сотрудниками кафедры факультетской терапии, тогда ХГМИ, было впервые изучено воздействие «острого» курения на микрососуды конъюнктивы здоровых молодых людей и пациентов с ИБС. Неожиданными для исследователей оказались реакции преобладающего расширения артериол у молодых людей после выкуривания 1 сигареты – 69,2 % случаев, в 30,8 % – их сужения. Расширение венул наблюдали у 37,8 %, а их сужение – у 60,3 % испытуемых. По результатам проведенных исследований было выделено 4 реакции микрососу-

дов конъюнктивы в ответ на выкуривание 1 сигареты: расширение артериол и сужение венул – у 44,4 %, расширение артериол и венул – у 22,2 %, сужение артериол и венул – у 16,7 % и сужение артериол и расширение венул – у 16,7 % обследуемых. Выявленные реакции сохранялись до 15-й мин наблюдения [11]. Тогда же при изучении влияния «острого» курения на состояние МЦР у пациентов с ИБС были выявлены неоднородные микрососудистые реакции. Так, ни в одном случае сразу после курения не наблюдали расширение артериол, у 12 пациентов после выкуривания 1 сигареты диаметр артериол не изменялся, а у 28 человек происходило их сужение. Через 15 мин после курения у 24 человек сохранялось сужение артериол, у 14 изменений не было. По результатам этого исследования были выявлены однонаправленные реакции микрососудов, характеризующиеся сужением артериол и венул у большинства обследованных [12].



а



б

Рис. 3. Реакция расширения сосудов МЦ-русла конъюнктивы под влиянием курения табака. Ув. $\times 96$. Практически здоровая женщина П., 24 года. Курит 10 лет, 10 сигарет в сутки: а – исходно (1 – артериола ($d=17,74$ мкм), 2 – венула ($d=30,56$ мкм), 3 – число функционирующих капилляров – 2,97 на 1 мм^2); б – через 1 мин после курения (1 – артериола ($d=20,40$ мкм), 2 – венула ($d=38,05$ мкм), 3 – число функционирующих капилляров – 3,68 на 1 мм^2). Увеличение диаметра артериолы, венулы, увеличение числа функционирующих капилляров)

Fig. 3. The reaction of microvascular enlargement in a bulbar conjunctiva under the influence of tobacco smoking. Magnification $\times 96$.

Practically healthy woman P., 24 years old. She has smoked for 10 years (10 cigarettes a day): а – initially (1 arteriole ($d=17.74 \mu\text{m}$), 2 – venule ($d=30.56 \mu\text{m}$), 3 – the number of functioning capillaries per 1 mm^2 of conjunctiva – 2.97 units/ mm^2); б – 1 minute after smoking (1 – arteriole ($d=20.40 \mu\text{m}$), 2 – venule ($d=38.05 \mu\text{m}$), 3 – the number of functioning capillaries per 1 mm^2 of conjunctiva – 3.68 units/ mm^2 . Increasing the diameter of arterioles, venules, increasing the number of functioning capillaries)

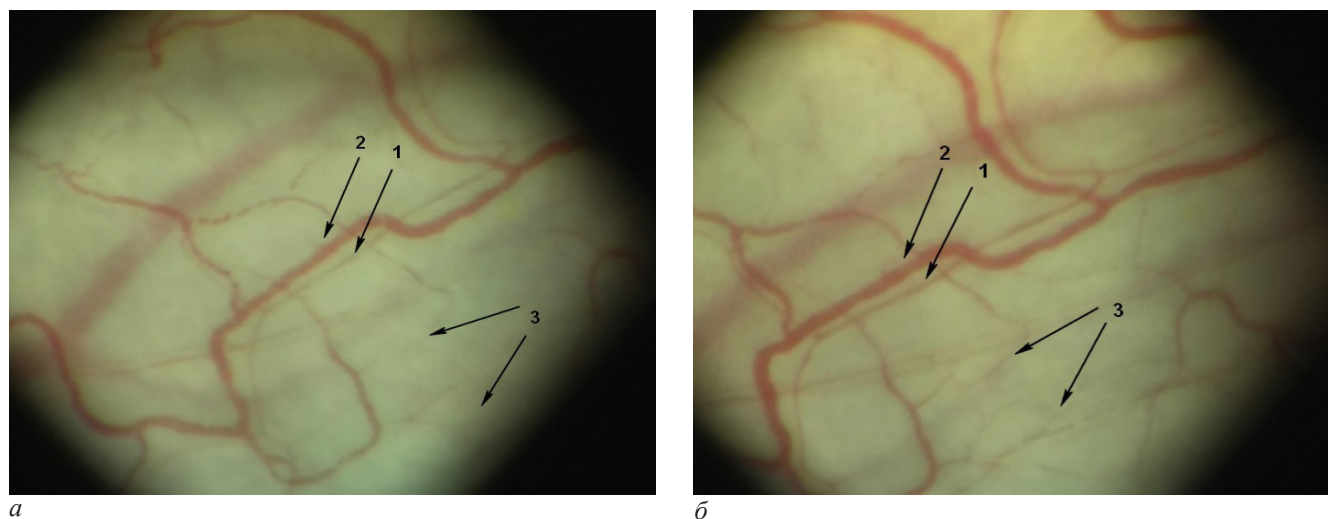


Рис. 4. Реакция расширения сосудов МЦ-русла конъюнктивы под влиянием курения табака. Ув. $\times 96$. Пациент У., 46 лет. Страдает ИБС: стенокардией напряжения II ФК. Курит 27 лет, 15 сигарет в сутки: а – изначально (1 – артериола ($d=9,92$ мкм), 2 – венула ($d=36,76$ мкм), 3 – число функционирующих капилляров – 2,45 на 1 мм^2); б – через 1 мин после курения (1 – артериола ($d=12,34$ мкм), 2 – венула ($d=40,03$ мкм), 3 – число функционирующих капилляров – 2,78 на 1 мм^2). Увеличение диаметра артериолы, венулы, увеличение числа функционирующих капилляров)

Fig. 4. The reaction of microvascular enlargement in a bulbar conjunctiva under the influence of tobacco smoking. Magnification $\times 96$.

Patient U., 46 years old. He has ischemic heart disease: angina pectoris II FC. He has smoked for 27 years (15 cigarettes a day):

a – initially: 1 arteriole ($d=9.92 \mu\text{m}$), 2 – venules ($d=36.76 \mu\text{m}$), 3 – the number of functioning capillaries per 1 mm^2 of conjunctiva – 2.45 units/ mm^2 ;
 б – 1 minute after smoking (1 – arteriole ($d=12.34 \mu\text{m}$), 2 – venules ($d=40.03 \mu\text{m}$), 3 – number of functioning capillaries per 1 mm^2 of conjunctiva – 2.78 units/ mm^2 . Increasing the diameter of arterioles, venules, increasing the number of functioning capillaries)

В недавно завершеном исследовании, выполненном сотрудниками кафедры с использованием метода ВБМСК [13], выделено 6 видов реакций микрососудов на курение среди молодых практически здоровых лиц и 4 – среди пациентов с ИБС. Результаты настоящего исследования на большем количестве наблюдений подтвердили данные [13].

Особенность представленных наблюдений заключается в том, что, в отличие от других исследователей, получавших в своих экспериментах сужение сосудов (плечевой артерии, артериол) в ответ на курение, нами получены результаты, демонстрирующие расширение артериол в ответ на курение. Другая особенность заключается в примененном методе регистрации микрососудистых реакций – ВБМСК, при котором возможно визуализировать все составляющие МЦР – не только артериолы, но и венулы, которые так же, как и артериолы, неоднородно реагируют на курение в молодом возрасте и при ИБС. Полученные данные о реакциях венозного звена МЦР являются принципиально новыми, заслуживающими отдельного внимания, изучения и расшифровки в последующих исследованиях. Оригинальным является подход к сопоставлению реакций МЦР и динамики АД при «остром» курении, который позволяет вскрыть некоторые механизмы, через которые реализуется воздействие курения на организм человека.

Патогенетическое обоснование выявленных нами закономерностей вытекает из теории эндотелиальной дисфункции, вызываемой курением, а также различными заболеваниями, в том числе ИБС. Интересными оказываются результаты исследований [9, 16], которые, изучая функцию эндотелия у молодых здоровых курильщиков, неожиданно зафиксировали более выраженную эндотелийзависимую вазодилатацию.

Авторы предположили, что это открытие может отражать прямое влияние никотина на выброс оксида азота. Альтернативно, высвобождение оксида азота эндотелием может быть вторичным по отношению к гемодинамическим изменениям, связанным с курением. «Острое» курение повышает артериальную жесткость в макроциркуляции [17, 18] и, таким образом, может увеличить пульсовое давление и напряжение сдвига в небольших артериях. Повышенное напряжение сдвига может способствовать высвобождению эндотелиального оксида азота [19] и нести ответственность за парадоксальное восстановление вазодилатации после курения. Результаты нашего исследования показали, что у молодых практически здоровых лиц сразу после курения пульсовое давление увеличивается с 37 до 46 мм рт. ст., а при ИБС пульсовое АД возрастает только на 4 мм рт. ст. Вероятно, с этим связаны различные типы реакций микрососудов: преобладание вазодилатации у молодых и сужение – у пациентов с ИБС. С другой стороны, адекватное высвобождение NO возможно при сохраненной функции эндотелия, что и наблюдаем в группе молодых практически здоровых курильщиков, тогда как при ИБС происходит значительное нарушение NO-синтетической функции эндотелия, поэтому в ответ на «острое» курение при ИБС преобладают реакции сужения микрососудов.

Выводы

1. Результаты нашего исследования подтверждают мнение зарубежных коллег о том, что сердечно-сосудистые реакции на курение представляют собой сложное взаимодействие между макроциркуляцией, микроциркуляцией, вегетативной нервной системой и несколькими вазоактивными медиаторами, включая оксид азота и воспалительные факторы [20].

2. Курение сигарет оказывает сильное влияние на микроциркуляцию даже у молодых пациентов. Неинвазивное тестирование микрососудистой функции может дать новое представление о патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут быть не очевидны из более традиционных исследований макроциркуляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

- Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*. 2001;104(16):1905. Doi: 10.1161/hc4101.097525.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(1):2149–2155. Doi: 10.1161/01.cir.88.5.2149.
- Захарчук Н. В., Невзорова В. А., Черток В. М., Сарфанова Н. С. Влияние хронического табакокурения на церебральную гемодинамику // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 124–129. [Zakharchuk NV, Nevzorova VA, Chertok VM, Sarafanova NS. Effects of chronic tobacco smoking on the cerebral blood flow. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017;117(2):124–129. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro201711721124-129.
- Бохан Н. А., Пронин В. С. Состояние микроциркуляции и сосудистая реактивность при хронической интоксикации никотином, этанолом и опиоидами // Сибир. вестн. психиатрии и наркол. – 2008. – Т. 49, № 2. – С. 47–51. [Bokhan NA, Pronin VS. State of microcirculation and vascular reactivity in chronic intoxication with nicotine, ethanol and opioids. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2008;49(2):47–51. (In Russ.)].
- Жила О. В., Шaporова Н. Л., Менишутина М. А., Ачкасова В. В. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ // Земский врач. – 2012. – Т. 15, № 4. – С. 67–69. [Zhila OV, Shaporova NL, Menshutina MA, Ashkasova VV. The role of Smoking in the development of the system vaso- motor endothelial dysfunction in patients with COPD. *Zemskij vrach*. 2012;15(4):67–69. (In Russ.)].
- Kim JA, Chun EJ, Lee MS, Kim KJ, Chol SI. Relationship between amount of cigarette smoking and coronary atherosclerosis on coronary CTA in asymptomatic individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(1):21–28. Doi: 10.1007/s10554-013-0224-8.
- Waters D, Lesperance J, Gladstone P, Boccuzzi SJ. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. CCAIT Study Group. *Circulation* 1996;94:614–621. Doi: 10.1161/01.cir.94.4.614.
- Santo-Tomas M, Lopez-Jimenez F, Machado H, Aldrich HR, Lamas GA, Lieberman EH. Effect of cigar smoking on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy young adults. *American Heart Journal*. 143(1):83–86. Doi: 10.1067/mhj.2002.119765.
- Rangemark C, Wennmalm A. Endothelium-dependent and -independent vasodilation and reactive hyperemia in healthy smokers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(12):198–201. Doi: 10.1097/00005344-199204002-00056.
- Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K. et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am. J. Physiol*. 1997;273(4):H1644–1650. Doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.h1644.
- Давидович И. М., Жарский С. Л. Влияние курения табака на микроциркуляцию в сосудах бульбарной конъюнктивы у практически здоровых людей молодого возраста // Кардиология. – 1982. – № 8. – С. 115–116. [Davidovich IM, Zharskiy SL. Vliyanie kureniya tabaka na mikrocirkulyaciyu v sosudah bul'barnoj kon'yunktivy u prakticheski zdorovykh lyudej molodogo vozrasta. *Kardiologiya*. 1982;8:115–116. (In Russ.)].
- Сиротин Б. З., Шевцов Б. П., Давидович И. М., Жарский С. Л. Влияние курения табака на микроциркуляцию сосудов бульбарной конъюнктивы у молодых больных ишемической болезнью сердца // Терапевт. арх. – 1982. – № 3. – С. 70–73. [Sirotnin BZ, Shevtsov BP, Davidovich IM, Zharskiy SL. Influence of smoking on the microcirculation of bulbar conjunctiva vessels in young patients with coronary artery disease. *Therapeutic archive*. 1982;3:70–73. (In Russ.)].
- Сиротин Б. З., Явная И. К., Жмеренецкий К. В. Состояние микроциркуляторного русла у больных ишемической болезнью сердца и влияние на него курения табака. Профилат. мед. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 44–48. [Sirotnin BZ, Iavnaia IK, Zhmerenetskiy KV. The microcirculatory bed in patients with coronary heart disease and its effect from cigarette smoking. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2013;16(3):44–48. (In Russ.)].
- Корнеева Н. В. Оценка состояния микроциркуляторного русла и микроциркуляции у практически здоровых людей молодого возраста, прекративших курение табака // Дальневосточ. мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 88–91. [Korneeva NV. A study of the microvasculature and microcirculation in otherwise young subjects former smokers. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2016;3:88–91. (In Russ.)].
- Корнеева Н. В., Сиротин Б. З. Микроциркуляторное русло у больных ишемической болезнью сердца, прекративших курение // Профилат. мед. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 37–41. [Korneeva NV, Sirotnin BZ. The microcirculatory bed in ex-smokers with coronary heart disease. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2017;20(1):37–41. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed201720137-41.
- Radosław S, Dagmara H, Krzysztof N. Smoking and cardiovascular risk: new mechanisms and further evidence for a 'guilty' verdict. *Journal of Hypertension*. 2004;22(1):31–34. Doi: 10.1097/00004872-200401000-00007.
- Failla M, Grappiolo A, Carugo S, Calchera I, Giannattasio C, Mancina G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial arterial distensibility. *J Hypertens* 1997; 15:1659–1664. Doi: 10.1097/00004872-199715120-00069.
- Mahmud A, Feely J. Effects of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*. 2003;41:183–187. Doi: 10.1161/01.hyp.0000047464.66901.60.
- Struijker-Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Saffar ME. The heart, microcirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl*. 2003;2:19–23. Doi: 10.1097/00004872-200306003-00004.
- Dalla Vecchia L, Palombo C, Ciardetti M, Porta A, Milani O, Kozakova M, Lucini D, Pagani M. Contrasting effects of acute and chronic cigarette smoking on skin microcirculation in young healthy subjects. *J Hypertens* 2004;22:129–135. Doi: 10.1097/00004872-200401000-00022.

Информация об авторах

Сиротин Борис Залманович – д-р мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, почетный профессор ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, e-mail: siboris@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9158-2242>.

Корнеева Наталья Вячеславовна – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Хабаровск, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>.

Явная Ирина Константиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры сестринского дела, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», г. Хабаровск, e-mail: yavnaya.81@mail.ru.

Author information

Sirotin Boris Z. – Doctor of Science in Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Honored Scientist of the Russian Federation, Khabarovsk, e-mail: siboris@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9158-2242>.

Korneeva Natalia V. – Candidate of Science in Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, e-mail: Gladkova1982@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>.

Yavnaya Iryna K. – Candidate of Science in Medicine, Associate Professor Department of Nursing, Postgraduate Institute of Public Health Workers, Khabarovsk, e-mail: yavnaya.81@mail.ru.

УДК 616-008.6/616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

Т. А. ЗЕЛЕНИНА¹, В. В. САЛУХОВ¹, Е. А. ВОЛКОВА²,
А. Б. ЗЕМЛЯНОЙ³

Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
e-mail: TZelenina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.19; принята к печати 12.04.19

Резюме

Введение. Диабетическая полинейропатия – самое распространенное осложнение сахарного диабета, которое неуклонно прогрессирует даже при строгой компенсации основного заболевания. Диабетическая автономная нейропатия лежит в основе ранней инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Мы оценили возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для диагностики автономной нейропатии.

Материал и методы. Обследованы 26 больных СД II типа и сенсомоторной нейропатией. Микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук оценивался в покое, а также в ходе функциональных проб – холодовой и окклюзионной (манжеточной). Диагностика кардиальной автономной нейропатии и ее стадий выполнялась на основании стандартных кардиоваскулярных тестов. Данные функциональных проб сравнивали с результатами кардиоваскулярных тестов.

Результаты. Кардиальная автономная нейропатия диагностирована у всех больных, подтвержденные/тяжелые стадии в 61,5 % случаев. Исходные скоростные параметры микроциркуляторного кровотока снижены также у всех пациентов ($V_{am} = (1,9 \pm 0,22)$; $(1,7 \pm 0,51)$ и $(6,7 \pm 0,51)$ см/с у больных с начальной кардиальной автономной нейропатией, подтвержденной/тяжелой стадией и у контрольной группы соответственно). Функциональные пробы оказались высокоинформативными для диагностики автономной нейропатии (чувствительность – 100 и 58 %, специфичность – 50 и 80 % соответственно). Предложен алгоритм обследования больных СД II типа и сенсомоторной нейропатией для ранней диагностики стадий автономной нейропатии.

Выводы. Метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволил достоверно разделить стадии диабетической автономной нейропатии. Необходимо продолжить исследование для определения возможностей метода в ранней диагностике осложнений СД.

Ключевые слова: диабетическая кардиоваскулярная нейропатия, высокочастотная ультразвуковая доплерография

Для цитирования: Зеленина Т. А., Салухов В. В., Волкова Е. А., Земляной А. Б. Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(2): 49–57.
Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

UDC 616-008.6/616-71

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

T. A. ZELENIINA¹, V. V. SALUKHOV¹, E. A. VOLKOVA²,
A. B. ZEMLYNOJ³

Early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by method of high-frequency ultrasonic dopplerography

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kiro, Russia, St. Petersburg

6 Akademiva Lebedeva street, St. Petersburg, Russia, 194044

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

47 Piskarevskii street, St. Petersburg, Russia, 195067

³ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Russia, Moscow

70 Nizhnyaya Pervomayskaya street, Moscow, Russia, 105203

e-mail: TZelenina@mail.ru

Received 12.01.19; accepted 12.04.19

Summary

Introduction. Diabetic neuropathy is the most wide-spread complication of diabetes mellitus and neuropathy is steadily progressing even with compensation of the underlying disease. The search of the new methods of treatment and diagnosis of neuropathy is required. Diabetic autonomic neuropathy lies in the base of early morbidity and mortality of diabetic patients. We estimated the potential of High-frequency Ultrasonic Dopplerography for diagnosis of autonomic neuropathy.

Material and methods. 26 diabetic patients with sensorimotor neuropathy were examined. Microvascular blood flow of finger skin was assessed at rest as well as in functional tests: with cold impact and occlusion (cuff). Cardiac autonomic neuropathy was assessed using several cardiovascular autonomic reflex tests as a gold standard of diagnosis. Diagnostic values of microvascular blood flow test in detecting of cardiac autonomic neuropathy staging were evaluated in comparing with traditional modalities.

Results. Cardiac autonomic neuropathy was found for all patients and definite/confirmed staging in 61.5 % cases. Initial parameters of microvascular blood flow velocity were significantly decreased in all patients in comparing with control ($V_{am} = (1.9 \pm 0.22); (1.7 \pm 0.51) \text{ and } (6.7 \pm 0.51) \text{ sm/s}$ in patients with early cardiac autonomic neuropathy, definite/confirmed staging and control subjects respectively, $p < 0.05$). Microvascular blood flow functional testes had great informational content for diagnosis of autonomic neuropathy (sensitivity – 100 and 58 %, specify – 50 and 80 % respectively). The algorithm of diabetic patients examination was offered for early diagnosis of autonomic neuropathy staging.

Conclusions. High-frequency Ultrasonic Dopplerography allowed to separate of cardiac autonomic neuropathy stages. This study is necessary to continue for revealing of all method possibilities.

Keywords: diabetic autonomic neuropathy, high-frequency ultrasonic dopplerography

For citation: Zelenina T. A., Salukhov V. V., Volkova E. A., Zemlynoj A. B. Early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by method of high-frequency ultrasonic dopplerography. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(2):49–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из самых распространенных эндокринных патологий, а осложнения СД ведут к ранней инвалидизации и смертности пациентов [1, 2]. Поражение нервной системы встречается у 40–60 % больных СД II типа уже на момент постановки диагноза [2–5]. Периферическая сенсомоторная и автономная (вегетативная) нейропатия лежат в основе тяжелых осложнений сахарного диабета – синдрома диабетической стопы (СДС) и болевой полинейропатии [3, 4, 6].

Автономная (вегетативная) нейропатия той или иной степени тяжести присутствует у всех пациентов с диабетической сенсомоторной нейропатией [4–6]. Однако в большинстве случаев автономная нейропатия протекает бессимптомно, либо ее клинические симптомы неспецифичны [5, 7, 8]. Клинические проявления кардиальной автономной нейропатии (КАН) скрываются за масками других болезней и свидетельствуют о далеко зашедших стадиях заболевания: это и лабильная артериальная гипертензия, тяжелая сердечная недостаточность, безболевая ишемия миокарда и безболевой инфаркт миокарда, а также фатальные желудочковые аритмии, синдром апноэ, внезапная смерть [4, 5, 8]. Своевременная диагностика и оценка тяжести нейропатии имеют принципиальное значение, поскольку начальные стадии поддаются лечению и могут быть обратимы, а более тяжелые изменения зачастую определяют прогноз продолжительности жизни и смертности у больных СД II типа [4, 6].

Для диагностики КАН традиционно проводятся кардиоваскулярные тесты D. J. Ewing и B. F. Clarke, однако эти исследования затратны по времени, требуют постоянного мониторингирования ЧСС и АД во время проведения проб, а также специального компьютерного обеспечения [7, 9, 10]. В клинической рутинной практике кардиоваскулярные тесты редко используются, а также малоинформативны у больных с нарушениями сердечного ритма, после инфаркта миокарда, хотя оценка состояния кардиоваскулярной иннервации входит в алгоритм обязательного обследования всех больных СД II типа, не зависи-

мо от длительности диабета [5, 6, 11]. Определение вариабельности сердечного ритма и артериального барорефлекса как альтернатива кардиоваскулярных тестов в повседневной клинической практике большинством исследователей не рекомендуется [5, 6, 10]. Актуальным остается поиск диагностических методов для скрининга автономной нейропатии у больных СД [6, 7, 10, 11].

Перспективной является оценка микроциркуляторного кровотока кожных покровов методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Россия, Санкт-Петербург) [11–15]. Метод позволяет получить как качественные, так и количественные характеристики микроциркуляторного кровотока в покое. Кроме того, возможно проводить функциональные рефлекторные пробы [12, 13, 16–18].

В нашем исследовании мы оценили возможности метода высокочастотной ультразвуковой доплерографии для диагностики КАН у наиболее тяжелой группы больных – больных с СДС, в прошлом перенесших по этому поводу хирургическое лечение. Для этих пациентов диагностика КАН особенно актуальна, поскольку имеются сведения о том, что именно нарушение кардиоваскулярной иннервации влияет на прогноз их выживаемости [19, 20].

Материал и методы исследования

Выполнено пилотное, проспективное исследование. Были обследованы 26 больных СД II типа (18 мужчин и 8 женщин) на базе кафедры эндокринологии СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова. У всех больных в анамнезе был синдром диабетической стопы, потребовавший оперативного лечения. На момент исследования язвы стоп отсутствовали. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Из исследования исключены больные с плохо контролируемым СД ($HbA_{1c} \geq 10\%$), острыми осложнениями СД (кетоз, кетоацидоз, гипер- гипогликемическая кома, лактоацидоз), хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Пациенты могли

Таблица 1

Значения кардиоваскулярных тестов и система присвоения баллов

Table 1

Components and scoring system for the cardiovascular reflex tests

Кардиоваскулярные тесты	Нормальное значение (0 баллов)	Пограничные значения (0,5 баллов)	Патологические значения (1 балл)
Тест Вальсальвы, усл. ед.	$\geq 1,41$	1,40–1,20	$\leq 1,19$
Тест с глубоким дыханием, уд./мин	≥ 15	14–11	≤ 10
Артериальный барорефлекс, мс/мм	$\geq 8,1$	8,0–6,1	$\leq 6,0$
Проба с динамометром, мм рт. ст.	≥ 15	14–11	≤ 10
Холодовая вазоконстрикция, %	≥ 36	35–25	≤ 24
Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст.	≤ 10	29–11	≥ 30

принимать обычную для них медикаментозную терапию, если она была постоянной на протяжении не менее 8 недель до начала исследования. За сутки до всех проводимых инструментальных манипуляций из рациона больных исключали алкоголь, кофеин и употребление сигарет. Исследование одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И. И. Мечникова, протокол № 6 от 03.04.2013 г. Все больные и добровольцы группы контроля подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование кардиальной автономной иннервации

Выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов. Для оценки парасимпатической иннервации определяли динамику частоты сердечных сокращений во время теста Вальсальвы, теста с глубоким дыханием, а также спонтанный артериальный барорефлекс с помощью временного и спектрального анализа. Симпатическую иннервацию оценивали во время проб с динамометром, пассивным ортостазом, а также холодовой вазоконстрикции методом фотоплетизмографии по методикам, описанным ранее [21]. Результатам каждого из тестов присвоены 0 баллов в случае нормальных, 0,5 балла в случае пограничных и 1 балл – при патологически измененных значениях (табл. 1).

Ранняя стадия КАН диагностирована при наличии ≥ 1 балла (группа КАН 1), подтвержденная форма КАН – в случаях ≥ 2 баллов, а тяжелая КАН – при выявленной ортостатической гипотензии. Больные с двумя последними стадиями КАН объединены в группу КАН 2.

Исследование сенсомоторной иннервации

Оценка сенсомоторной нейропатии проводилась на основании жалоб пациентов, анамнеза и данных клинко-неврологического осмотра с применением шкалы Нейропатического дисфункционального счета (НДС) [3, 5, 22].

Исследование микроциркуляторного кровотока

Микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии на приборе «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс»,

Россия, Санкт-Петербург) [13, 14, 22]. Метод основан на применении высокочастотных ультразвуковых колебаний для регистрации линейных и объемных скоростей кровотока в сосудах диаметром 0,3–2 мм. Установка датчика осуществляется без сдавливания кожи, для получения качественного сигнала в качестве контактной среды используется акустический гель. При установке датчика в зоне локации меняли угол наклона датчика до получения максимального по амплитуде и звуку сигнала. Звуковой сигнал, полученный с участка микроциркуляторного русла от артериол, характеризовался пульсирующим тихим шумом, синхронизированным с фазой сердечного цикла, визуально сигнал имел в спектре систолический и диастолический пики (рис. 1).

После записи доплерограммы исследуемой области проводилась оценка как качественных показателей полученных доплерограмм (формы, выраженности всех элементов, ширины спектрального окна, аудиохарактеристик кровотока), так и количественных линейных скоростных параметров, включающих среднюю взвешенную систолическую (V_{as}), среднюю взвешенную конечную диастолическую (V_{ad}), а также усредненную среднюю за сердечный цикл скорости кровотока (V_{am}) (рис. 1).

Для оценки сосудистого сопротивления рассчитывали также резистивный индекс.

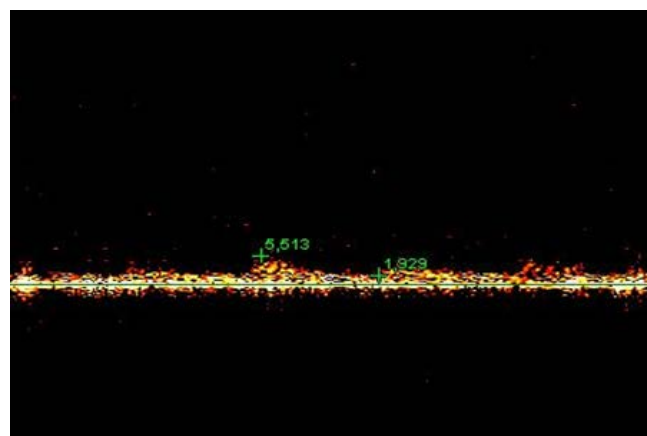


Рис. 1. Допплерограмма микроциркуляторного кровотока кожи ногтевого валика кистей здорового человека

Fig. 1. Dopplerogram of microcirculatory blood flow of fingers skin in normal

Таблица 2

Исходные характеристики больных сахарным диабетом II типа

Table 2

Characteristics of the study population

Параметр	КАН 1 (n=10)	КАН 2 (n=16)	p	Контрольная группа (n=10)
Возраст, лет	55,7±9,97	59,4±8,37	0,35	55,8±7,89
Пол (м/ж)	7/3	11/5	0,94	5/5
Длительность СД II типа, лет	8,8±4,44	8,5±6,93	0,87	–

Осложнения СД II типа

Диабетическая ретинопатия, n (%)	6 (60)	8 (50)	0,62	–
Диабетическая нефропатия, n (%)	3 (33)	6 (37,5)	0,69	–
Длительность диабетической сенсомоторной нейропатии, лет	2,4±2,08	2,0±1,98	0,76	–
Выраженность сенсомоторной нейропатии (НДС), баллы	8,2±4,45	11,4±3,17	0,06	–
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	5 (50)	12 (75)	0,19	–
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (70)*	16 (100)*	0,02	3 (30)
ИМТ, кг/м ²	27,9±3,13	28,8±4,69	0,63	28,4±2,45
HbA1c %	8,1±1,85*	7,7±1,37*	0,54	5,8±1,69
ОбщХс, ммоль/л	5,1±1,05	4,8±1,17	0,42	5,0±1,21
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,34	3,0±1,02	0,97	2,9±1,06
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,32	1,1±0,40	0,55	1,0±0,50
ТГ, ммоль/л	2,0±1,58	1,5±1,11	0,32	1,9±1,45

Кардиоваскулярные тесты

Индекс Вальсальвы, усл. ед.	1,5±0,23	1,3±0,19*	0,03	1,48±0,16
Тест с глубоким дыханием, уд./мин	11,8 ±1,67	5,1±2,63	0,02	17,2±2,42
Спонтанный артериальный барорефлекс, мс/мм	4,5±1,97*	3,6±2,03*	0,35	12,4±2,03
Динамометрическая проба, мм рт. ст.	16,3±4,81	9,7±7,68*	0,02	18,5±6,56
Холодовая вазоконстрикция, %	30,2±11,85*	19,3±11,50*	0,04	39,6±12,01
Проба с пассивным ортостазом, мм рт. ст.	6,3±6,06	–18,4±13,47*	0,00002	5,9±8,02

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; общХс – общий холестерин; Хс-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; Хс-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды/triglycerides.

Кровоток определяли в покое и во время функциональных проб – холодной и окклюзионной (манжеточной).

Холодовая проба. Во время пробы кисть погружали на 1 мин в холодную воду с температурой 2–4 °С (плавающий лед) и регистрировали кровоток в контралатеральной конечности. В норме кровоток во время охлаждения снижался на 30–50 %, а после отмены холода возрастал на 20–30 % выше исходного [11, 12]. Проба позволяет оценить состояние периферической симпатической адренергической иннервации сосудов кожи конечностей [12, 23]. Холодовая проба считалась отрицательной (сохраненная вазоконстрикция) во всех случаях адекватного снижения кровотока на холодной стимул и/или адекватного прироста после отмены холода. В остальных случаях проба расценивалась как положительная (нарушение сосудистой иннервации).

Манжеточная (окклюзионная) проба. Во время пробы на плечо накладывалась манжета манометра,

в которую нагнеталось давление на 20–30 мм рт. ст. выше систолического давления пациента. Компрессия проводилась в течение 3 мин, затем – быстрая декомпрессия плечевой артерии. В норме после кратковременной окклюзии регистрировалось ускорение кровотока сосудистого русла кистей рук в 1,5–3 раза относительно исходного значения [12–14]. Манжеточная проба позволяет оценить не только функцию эндотелия, но и микроциркуляторную реактивность в целом, поскольку в постокклюзионном ответе микроциркуляторного кровотока оксид азота вовлечен только частично, наряду с аксональным рефлексом, кальций-активированными калиевыми каналами и другими медиаторами [16, 17, 24].

В случаях прироста кровотока на 1-й либо 2-й мин после кратковременной окклюзии проба расценивалась как отрицательная (адекватный прирост кровотока). Если же прирост кровотока отсутствовал или был недостаточным, проба расценивалась как

Таблица 3

Исходные параметры микроциркуляторного кровотока кожи у больных сахарным диабетом II типа

Table 3

Comparison of parameters of skin microcirculatory blood flow in the study population

Параметр	КАН 1 (n=10)	КАН 2 (n=16)	Контрольная группа (n=10)
Vas, см/с	3,3±0,46*	2,9±0,64*	7,9±0,0,64
Vad, см/с	1,2±0,14*	1,2±0,50*	4,2±0,5
Vam, см/с	1,9±0,22*	1,7±0,51*	6,7±0,51
RI	0,6±0,03*	0,6±0,02*	0,47±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; Vam – усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока; Vas – усредненная взвешенная систолическая скорость кровотока; Vad – усредненная взвешенная диастолическая скорость кровотока; RI – резистивный индекс; КАН – кардиальная автономная нейропатия.

положительная (патологически измененная реакция кровотока).

Статистический анализ

Все данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался критерий χ^2 . Для сравнения количественных переменных применяли непараметрические методы (тест Манна – Уитни). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовали пакет программ «STATISTICA v.10».

Были определены чувствительность, специфичность, позитивная и негативная прогностическая ценность каждой из микроциркуляторных функциональных проб для прогноза стадий КАН в сравнении со стандартными кардиоваскулярными тестами. Чувствительность определяли как частоту истинно-положительных результатов, а специфичность – как частоту истинно-негативных. Положительную прогностическую ценность получали путем деления числа истинно-положительных результатов на число всех положительных случаев, а негативную прогностическую ценность – путем деления числа истинно-негативных результатов на общее число негативных случаев.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика, результаты кардиоваскулярных тестов

При расспросе жалобы на чувство сердцебиения в покое, потемнение в глазах, головокружение при смене положения тела, указывающие на наличие КАН, выявлены только у 5 (19,2 %) больных. Однако КАН диагностирована у всех пациентов: ранняя стадия – у 10 (38,5 %, группа КАН 1) больных, подтвержденная – у 4 и тяжелая – у 12 (61,5 %) человек. Пациенты с подтвержденной и тяжелой КАН объединены в группу КАН 2. Все больные страдали дистальной диабетической сенсомоторной нейропатией. Исходные характеристики больных приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, больные обеих групп не отличались между собой возрастом, длительностью СД и диабетической сенсомоторной полинейро-

патии, частотой встречаемости других микрососудистых осложнений СД, а также индексом массы тела и показателями состояния углеводного и липидного обменов. Однако в группе КАН 2 тяжесть сенсомоторной полинейропатии была достоверно выше по шкале НДС, а макрососудистые осложнения СД – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, – встречались достоверно чаще.

Состояние микроциркуляторного кровотока

Исходные параметры микроциркуляторного кровотока были снижены у всех больных СД по сравнению с контролем. Однако достоверных отличий между группами пациентов КАН 1 и КАН 2, по данным высокочастотной ультразвуковой доплерографии, не было (табл. 3).

Результаты холодовой пробы

Положительный результат холодовой пробы (патологическая реактивность) наблюдался у половины пациентов (50 %) в группе КАН 1 и у всех больных (100 %) группы КАН 2. Соответственно, отрицательный результат (адекватное снижение кровотока на холодовой раздражитель и/или адекватный прирост кровотока после его отмены) зарегистрирован у половины больных группы КАН 1 и ни у одного из группы КАН 2 (табл. 4; рис. 2). В контрольной группе наблюдалось адекватное снижение кровотока на холод (табл. 4).

Проведен анализ диагностической ценности функциональных проб для выявления стадий КАН. Холодовой тест оказался высокоинформативен для прогноза результатов оценки холодовой вазоконстрикции методом фотоплетизмографии (чувствительность маркера – 93 %, специфичность – 80 %, положительная прогностическая ценность – 93 %, отрицательная прогностическая ценность – 80 %). Холодовой тест также оказался высокоинформативен для прогноза подтвержденной/тяжелой формы КАН и нарушения толерантности к ортостазу (чувствительность маркера – 100 %, специфичность – 50 %, положительная прогностическая ценность – 76 %, отрицательная прогностическая ценность – 100 %) (табл. 5).

Высокая чувствительность позволяет с уверенностью исключить у больных тяжелую КАН при

Таблица 4

Изменение средней скорости микроциркуляторного кровотока в ответ на функциональные пробы у больных сахарным диабетом II типа

Table 4

Reaction of mean skin microcirculatory blood flow velocity on functional tests in study population

Функциональный тест	Усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока (Vam), см/с		
	КАН 1 (n=10)	КАН 2 (n=16)	Контрольная группа (n=10)
Исходно	1,9±0,22*	1,7±0,51*	6,7±0,51
Холодовая проба	1,9±0,57*	1,9±0,21*	2,4±0,32
Отмена холодного стимула	2,0±0,66*	1,8±0,30*	5,2±0,36
Окклюзионная (манжеточная) проба	2,0±0,85*	1,9±0,71*	14,2±0,32

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; Vam – усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока; КАН – кардиальная автономная нейропатия.

наличии отрицательных результатов теста. А положительный тест встречается с одинаковой вероятностью как на ранних стадиях КАН, так и на поздних (относительно низкая специфичность).

Результаты окклюзионной (манжеточной) пробы

Положительный результат пробы (патологически измененная реакция кровотока) отмечен у 2 (20 %) больных в группе КАН 1 и у половины пациентов (50 %) в группе КАН 2. Соответственно, отрицательная проба (адекватный прирост кровотока после кратковременной окклюзии) зарегистрирована у 80 % больных в первой и у 50 % пациентов во второй группе (рис. 2; табл. 4). В контрольной группе во всех случаях наблюдался адекватный прирост кровотока на пробу. Окклюзионная (манжеточная) проба оказалась высокоинформативна для прогноза результатов динамометрического теста (чувствительность маркера – 40 %, специфичность – 75 %, положительная прогностическая ценность – 33 %, отрицательная прогностическая ценность – 80 %).

Чувствительность окклюзионной (манжеточной) пробы для прогноза подтвержденной/тяжелой КАН была ниже, чем холодной пробы (58 %), однако

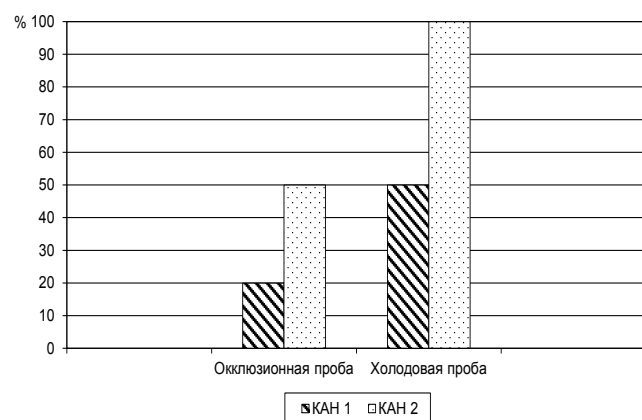


Рис. 2. Процент больных с положительными результатами окклюзионной и холодной проб среди пациентов с кардиальной автономной нейропатией

Fig. 2. The percent of the patients with positive results of occlusive and cold tests among the CAN 1 and CAN 2 study groups

выше специфичность (80 %), положительная прогностическая ценность – 78 %, отрицательная прогностическая ценность – 62 % (табл. 5).

Далее нами предложен алгоритм обследования больных с СД II типа. На первом этапе – проведение холодной функциональной пробы. Поскольку проба обладает высокой чувствительностью, ее отрицательный результат позволяет разделить больных с ранними изменениями. Если же проба положительна, то следует проводить следующую пробу – окклюзионную (манжеточную). Эта проба обладает высокой специфичностью, и ее положительный результат свидетельствует в пользу подтвержденной/тяжелой КАН. Если же окклюзионная (манжеточная) проба отрицательна, а холодная – положительна, то разделить стадии КАН невозможно, в этом случае следует проводить кардиоваскулярные тесты (рис. 3).

Кардиоваскулярная автономная нейропатия – распространенное микрососудистое осложнение СД – встречается, по данным разных авторов [4–6, 8], среди 20–50 % больных, что зависит от методов и критериев диагностики. В клинической практике предложено выделять группы больных высокого риска, среди которых все пациенты с другими микрососудистыми осложнениями СД, в частности, с сенсомоторной нейропатией и СДС [4–6, 10].

В наше исследование были включены именно больные с СДС в анамнезе, и у всех выявлены сенсомоторная и автономная нейропатии. Хотя клинические проявления встречались менее чем у 20 % больных, доля подтвержденной/тяжелой КАН составила более 60 %. Это еще раз подчеркивает тот факт, что КАН в большинстве случаев протекает без клинических симптомов, особенно ее ранние стадии [4–6, 10].

Выделение стадий КАН имеет принципиальное значение, поскольку ранние изменения обратимы и поддаются терапевтическому лечению, тогда как пациенты с подтвержденной/тяжелой нейропатией подвержены высокому риску осложнений и требуют тщательного медицинского наблюдения [5, 8]. Целесообразно определять факторы риска тяжелой КАН [4, 6]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в нашем исследовании группы больных с ранней и подтвержденной/тяжелой КАН не отличались ни возрастом, ни длительностью СД и полинейропатии,

Таблица 5

Диагностическая ценность функциональных проб для прогноза тяжелой кардиальной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом II типа

Table 5

The diagnostic value of functional tests for the forecast of confirmed/severe cardiac autonomic neuropathy in the patients with type II diabetes

Показатель, %	Холодовая проба	Окклюзионная (манжеточная) проба
Чувствительность	100	58
Специфичность	50	80
Положительная прогностическая ценность	76	78
Отрицательная прогностическая ценность	100	62

ни показателями компенсации СД. Следовательно, эти параметры не могут служить предикторами тяжелой формы заболевания. Вместе с тем больные с подтвержденной/тяжелой КАН чаще страдали выраженной сенсомоторной полинейропатией, а также имели макрососудистые осложнения СД, такие как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Именно у больных с СДС и тяжелой сенсомоторной полинейропатией, а также макрососудистыми осложнениями СД следует ожидать тяжелую КАН. Однако эти параметры являются косвенными, и их недостаточно для диагностики КАН. В нашем исследовании мы использовали метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии как возможную альтернативу кардиоваскулярных тестов. С появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков с частотой 20–25 кГц стало возможно оценивать состояние микроциркуляторного сосудистого русла поверхностных структур, включающего как капилляры, так и артериолы и вены [12, 23, 25]. Метод широко вошел в клиническую практику для визуализации как кровотока кожных покровов и слизистых, так и глубоко расположенных органов и структур во время инвазивных процедур и оперативных вмешательств [11, 14–18]. С помощью этого метода удастся, прежде всего, визуализировать микроциркуляторный кровоток, оценить его скоростные и объемные характеристики. Приборы для проведения этого исследования имеются во многих кабинетах функциональной диагностики города, что дает возможность широко применять метод в рутинной клинической практике.

У всех больных, включенных в наше исследование, исходный микроциркуляторный кровоток был снижен независимо от стадии КАН, поскольку нарушение периферической иннервации – только один из многих механизмов развития диабетической микроангиопатии [18, 23, 24]. Это были пациенты с синдромом диабетической стопы и операциями на стопах в анамнезе, поэтому неудивительно, что все они страдали сенсомоторной нейропатией разной степени выраженности и у всех

результаты кардиоваскулярных тестов подтвердили наличие КАН. Таким образом, метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии применялся нами не для диагностики КАН, а для определения ее стадии. Мы выбрали две функциональные пробы – холодовую и манжеточную (окклюзионную), поскольку они не требуют дополнительного инвазивного медикаментозного вмешательства и просты в исполнении [12, 13]. Холодовая проба, проводимая на уровне кистей рук, позволила судить о симпатической иннервации, поскольку парасимпатическая иннервация микроциркуляторного сосудистого русла дистальных отделов конечностей отсутствует: и вазоконстрикторные, и вазодилаторные сосудистые реакции осуществляются симпатическими адренергическими эфферентами [23]. Холодовая проба показала высокую прогностическую ценность для диагностики тяжелых стадий КАН и, благодаря высокой чувствительности (100 %), позволила исключить пациентов с ранней формой этого заболевания. Вероятно, в случаях тяжелой КАН всегда имеется поражение периферической сосудистой иннервации, и без этого поражения тяжелых форм КАН не бывает.

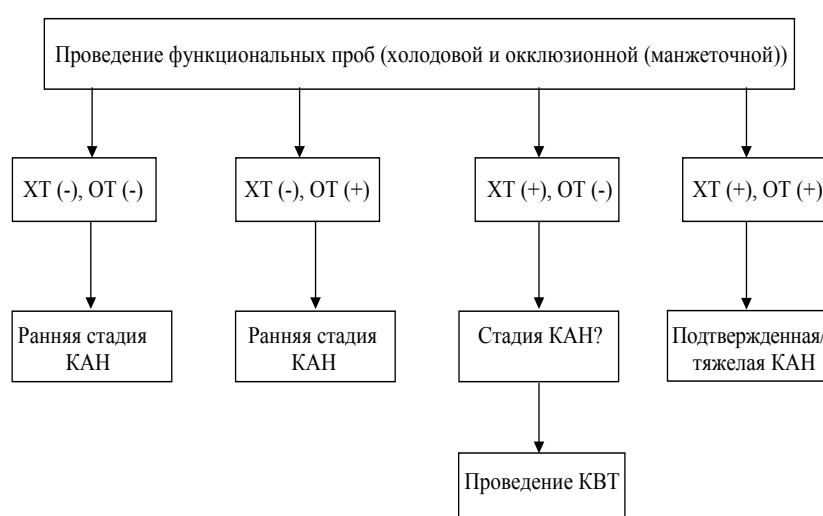


Рис. 3. Алгоритм обследования больных сахарным диабетом II типа для выявления стадий кардиальной автономной нейропатии: ХТ – холодовой тест; ОТ – окклюзионный (манжеточный) тест; КВТ – кардиоваскулярные тесты

Fig. 3. Algorithm of examination of patients with type 2 diabetes mellitus to reveal staging cardiac autonomic neuropathy: XT – cold test, OT – occlusion (cuff) test; KBT – cardiovascular tests

Однако, наряду с высокой чувствительностью, проба показала относительно невысокую специфичность (50 %). Поэтому одной этой пробы при наличии ее положительного результата недостаточно для разделения стадий КАН, а нарушение сосудистой иннервации встречается на всех стадиях КАН.

Следующая проба – окклюзионная (манжеточная) – в целом отражает сосудистую реактивность, как функцию эндотелия, так и состояние сосудистой стенки в целом [16–18, 24]. Положительный результат пробы свидетельствует с достаточно высокой вероятностью (специфичность пробы – 80 %) в пользу тяжелой КАН. Поскольку проба обладает достаточно невысокой чувствительностью (58 %), ее отрицательный результат, свидетельствующий о сохраненной сосудистой реактивности, может встречаться на всех стадиях КАН, вероятно, вследствие компенсации за счет иных механизмов.

В предложенном нами диагностическом алгоритме мы в начале рекомендуем проводить холодовую пробу для достоверного выделения случаев ранней КАН (специфичность – 100 %). Если результат отрицателен (сохраненная реактивность кровотока на холодовой стимул), можно диагностировать раннюю КАН и дальше исследование не продолжать. При положительном результате пробы говорить о стадии КАН затруднительно, необходимо выполнять окклюзионную (манжеточную) пробу.

Если результат окклюзионной (манжеточной) пробы положительный, можно достоверно утверждать о наличии подтвержденной/тяжелой КАН и на этом диагностический поиск закончить. Если же проба отрицательная, уверенно разделить стадии КАН нельзя, необходимо выполнять кардиоваскулярные тесты. Предложенный алгоритм достаточно прост для выполнения и позволяет быстро без дополнительного дорогостоящего обследования разделить стадии КАН у большинства пациентов, что имеет принципиальное значение для выработки дальнейшей тактики лечения и наблюдения за этими больными.

Однако наше исследование имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, это небольшое число наблюдений (всего в исследование были включены 26 больных). Во-вторых, в исследование вошли только пациенты с СДС, у которых заведомо предполагалось наличие сенсомоторной нейропатии и КАН. Мы разработали алгоритм для разделения стадий КАН у пациентов с СДС, что недостаточно для ранней диагностики этого осложнения среди всех пациентов с СД.

Для устранения этих ограничений следует продолжить исследование и расширить число наблюдений, что увеличит достоверность. Также необходимо провести обследование среди других групп больных (СД II типа без осложнений, метаболический синдром) и определить диагностическую ценность метода для выявления ранних стадий КАН.

Выводы

1. Скоростные параметры микроциркуляторного кровотока значительно снижены у больных с диабетической сенсомоторной нейропатией и КАН по данным ВЧУДГ.

2. Подтвержденные стадии КАН встречаются у большинства больных с сенсомоторной нейропатией.

3. Метод ВЧУДГ позволяет не только выявить снижение микроциркуляторного кровотока при СД, но и с высокой достоверностью выделить больных с поздними/тяжелыми стадиями КАН.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/ References

1. Дедов И. И., Омеляновский В. В., Шестакова М. В. и др. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 30–43. [Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV i dr. Diabetes mellitus as an economic problem in Russian Federation. *Diabetes mellitus*. 2016;19(1):30–43. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM7784.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM2004116-17.
3. Котов С. В., Калинина А. П., Рудакова И. Г. Диабетическая нейропатия. – М.: Медицина, 2000. [Kotov SV, Kalinina AP, Rudakova IG Diabetic neuropathy. Hand book. Moscow: Medicine, 2000. (In Russ.)].
4. Spallone V, Zegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;(27):639–653. Doi: 10.1002/dmrr.1239.
5. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;(33):2285–2293. Doi: 10.2337/dc10-1303.
6. Lin K, Wei L, Huang Zh et al. Combination of Ewing test, heart rate variability and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine*. 2017;(96):45(e8296). Doi: 10.1097/MD.00000000000008296.
7. Casellini C, Parson H, Richardson M et al. Sudoscan, a Noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes technology and therapeutic*. 2013;15(11):948–953. Doi: 10.1089/dia.2013.0129.
8. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2002;(19):900–909.
9. Ewing DJ, Clarke BF Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J*. 1982;285(6346):916–918.
10. He T, Wang Ch, Zuo A et al. Electrochemical skin conductance may be used to screen for diabetic cardiac autonomic neuropathy in a chinese population with diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2017;(2017):1–6. Doi: 10.1155/2017/8289740.
11. Zelenina T, Zemlyanoy A, Vorokhobina N. Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy by high-frequency ultrasonic dopplerography. *NEURODIAB*. Available at: <http://neurodiab2017.com/> Book of program and abstracts:110.
12. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ, 2003. – С. 38. [Petrishchev NN,

Vlasov TD Dysfunction of endothelium. Causes, mechanisms, pharmacological correction. Hand book. Publisher SPbSMU; 2003:38. (In Russ.).

13. Симаненкова А. В., Макарова М. Н., Васина Л. В. и др. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелийпротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128. [Simanenkova AV, Makarova MN, Vasina LV i dr. Microcirculatory dopplerography as a method to evaluate drugs endothelial protective properties in type 2 diabetic patients. Regional hemodynamics and microcirculation. 2018;17:3(67):120–128. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-120-128.

14. Lenasi H, Potočník N, Petrishchev N et al. The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2017;65:373–381. Doi: 10.3233/CH-16204 IOS.

15. Kang BJ, Park J, Kim J et al. High-frequency dual mode pulsed wave Doppler imaging for monitoring the functional regeneration of adult zebrafish hearts. J R Soc Interface 2015;12(103). Doi: 10.1098/rsif.2014.1154.

16. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. Trends Pharmacol Sci. 2013;34(7):373–384. Doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

17. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods. Microcirculation. 2011;(19):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

18. Schuler D, Sansone R, Freudenberg T et al. Measurement of endothelium-dependent vasodilation in mice – brief report. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014;34(12):2651–2657. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304699.

19. Moulik PK, Mtonga R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. Diabetes Care. 2003;26(2):491–494. Doi: 10.2337/diacare.26.2.491.

20. Zelenina T, Vorokhobina N, Mamontov O, Zemlyanoy A. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with legs amputations. NEURODIAB. Available at: http://neurodiab2009.com/Book_of_program_and_abstracts: 98.

21. Mamontov O, Babayan L, Amelin A et al. Autonomous control of cardiovascular reactivity in patients with episodic and chronic forms of migraine. The Journal of Headache and Pain. 2016;(17):52. Doi: 10.1186/s10194-016-0645-6.

22. Дедов И. И., Шестакова М. В. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клин. реком. Вып. 8 // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–112. [Dedov II, Shestakova

MV et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes Mellitus. 2017; =20(1S):1–112. (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM20171S8.

23. Крупаткин А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М.: Науч. мир, 2003. – 328 с. [Krupatkin AI Clinical neuroangiophysiology of the extremities (perivascular innervations and nervous trophism). Hand book. Moscow, Sientific World, 2003:328. (In Russ.).]

24. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. Microcirculation. 2011;(19):5–18. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.x.

25. Никитин Ю. М., Труханов А. И. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. – Иваново: МИК, 2004. – 496 с. [Nikitin UM, Truhanov AI Ultrasound dopplerography in clinic. Hand book. Ivanovo, MIC, 2004:496. (In Russ.).]

Информация об авторах

Зеленина Татьяна Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог консультативно-диагностической поликлиники лечебно-диагностического центра Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: TZelenina@mail.ru.

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, начальник кафедры терапии усовершенствования врачей № 1 Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Волкова Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии Северо-Западного медицинского Университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: doctorelena555@gmail.com.

Земляной Александр Борисович – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических инфекций Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, Москва, e-mail: ales9@bk.ru.

Authors information

Zelenina Tatiana Alexandrovna – MD, PhD, endocrinologist, diabetologist of the Clinical Medical Center of Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: TZelenina@mail.ru.

Salukhov Vladimir Vladimirovich – MD, Doctor of Medicine, Head of Department of Postgraduate Therapy Education № 1 of Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: vlasaluk@yandex.ru.

Volkova Elena Alexandrovna – MD, PhD, Associate Professor of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: doctorelena555@gmail.com.

Zemlynoj Alexandr Borisovich – MD, Doctor of Medicine, Professor of Surgical Infections Department of Federal state budgetary institution «National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov», Moscow, e-mail: ales9@bk.ru.

УДК 616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-58-63

И. В. МЕДВЕДЕНКО, А. А. САФРОНОВА,
Е. А. ГРИГОРИЧЕВА

Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на артериальную ригидность у лиц молодого возраста

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: iga_rexa@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.11.18; принята к печати 19.04.19

Резюме

Цель исследования – определить взаимосвязь основных факторов кардиоваскулярного риска и артериальной ригидности у лиц молодого возраста.

Материал и методы. Проведена оценка факторов сердечно-сосудистого риска и артериальной ригидности у 100 человек в возрасте $22 \pm 8,3$ года, с последующим корреляционным анализом зависимости.

Результаты. В ходе исследования выявлена корреляция с индексом массы тела, со скоростью распространения пульсовой волны ($r=0,36$; $p=0,013$) и наличием жалоб кардиального и церебрального характера ($r=0,386$; $p=0,011$).

Заключение. У лиц молодого возраста наблюдается предпосылка к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, основанная на оценке совокупности артериальной ригидности и факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ригидность сосудистой стенки, факторы сердечно-сосудистого риска, микроциркуляция

Для цитирования: Медведенко И. В., Сафронова А. А., Григоричева Е. А. Ремоделирование сосудистой стенки в интеграции с основными факторами сердечно-сосудистого риска у студентов медицинского вуза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):58–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-58-63

UDC 616.12-008.46

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-58-63

I. V. MEDVEDENKO, A. A. SAFRONOVA,
E. A. GRIGORICHEVA

Influence of cardiovascular risk factors on arterial rigidity in young people

South Ural State Medical University, Russia, Chelyabinsk

64 Vorovsky street, Chelyabinsk, Russia, 454092

e-mail: iga_rexa@mail.ru

Received 18.11.19; accepted 19.04.19

Summary

Purpose of the study – to determine the relationship between the main factors of cardiovascular risk and arterial rigidity in young people.

Material and methods. The evaluation of factors of cardiovascular risk and arterial rigidity in 100 people aged 22 ± 8.3 years, followed by correlation analysis of dependence.

Results. The study revealed a correlation with the body mass index, with the pulse wave velocity ($r=0.36$; $p=0.013$) and the presence of complaints of a cardiac and cerebral nature ($r=0.386$; $p=0.011$).

Conclusion. Young people have a prerequisite for the development of cardiovascular diseases, based on an assessment of the combination of arterial stiffness and cardiovascular risk factors.

Key words: vascular wall rigidity, cardiovascular risk factors, microcirculation

For citation: Medvedenko I. V., Safronova A. A., Grigorieva E. A. Influence of cardiovascular risk factors on arterial rigidity in young people. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):58–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-58-63

Введение

На сегодняшний день одной из актуальных проблем практического здравоохранения последних лет является регистрируемый повсеместно процесс омоложения заболеваемости и смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Особую тревогу современного общества вызывает высокое распространение артериальной гипертензии (АГ) среди лиц молодого возраста. В настоящее время прослеживается устойчивая тенденция к увеличению доли лиц

молодого возраста в структуре АГ. Распространенность АГ среди молодых людей до 30 лет варьирует от 3,4 до 40,7 % [2].

Сердечно-сосудистые заболевания составляют 18,8 % в общей структуре заболеваний. Установлено, что до 70 % сердечно-сосудистой смертности зависит от распространенности в популяции так называемых факторов риска [3].

Современное понимание проблемы позволяет аргументировать приоритетность научных исследований, направленных на разработку профилактических мероприятий. Эксперты ВОЗ подчеркивают, что превентивные меры должны базироваться на научных данных и быть адаптированы к региональному и национальному контексту [1]. Наиболее перспективно в этом плане исследование факторов риска (ФР) ССЗ у студентов. Последнее обусловлено широкой распространенностью ФР ССЗ среди лиц молодого возраста, высокой устойчивостью некоторых из них во времени и возможностями реализации превентивных мер в образовательных организациях [4, 5].

Предполагается, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска влияют на развитие сердечно-сосудистых осложнений, воздействуя на сосудистую стенку [6]. Один из наиболее ранних и значимых факторов риска – повышение артериальной ригидности (жесткость сосудистой стенки), которая начинает появляться уже на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума. Аорта и крупные артерии благодаря своей высокой эластичности поглощают ударный объем и переводят значительную часть энергии сердечного сокращения на период диастолы [7, 8]. Это приводит к уменьшению систолического и повышению диастолического артериального давления (АД) и, как следствие, к улучшению кровоснабжения сердца, почек, головного мозга [8]. Однако при повышении жесткости сосудистой стенки артерии теряют способность к демпфированию, что влечет за собой повреждающее действие пульсовой волны на органы-мишени, повышение нагрузки на миокард, нарушение его кровоснабжения и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. По последним данным, ригидность аорты и крупных артерий является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, прогностическая значимость которого превосходит некоторые другие «классические» факторы кардиоваскулярного риска, например, среднесуточное артериальное давление или уровень общего холестерина. Связано это с патофизиологией сосудистых изменений. Потеря эластичности сосудов – один из главных факторов прогрессирования ССЗ [10]. Так, нарушение биомеханики сосудистой стенки ассоциировано с атеросклерозом, систолической артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, инсультом и сердечной недостаточностью, которые приводят к инвалидизации и смертности в мире. Аорта – главный сосуд, на который направлен основной интерес в определении артериальной ригидности. Большинство факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений реализуют себя именно через изменение свойств сосудистой стенки [11].

Основным маркером, определяющим сосудистую жесткость, является скорость распространения пульсовой волны [12]. Жесткость сосудистой стенки как вариант поражения органов-мишеней имеет определенные особенности. Связь между повышением аортальной СРПВ и риском сердечных и мозговых осложнений хорошо доказана. Более того, по последним данным Фрамингемского исследования [13] добавление оценки СРПВ к стандартным шкалам риска повышает их информативность.

Все вышеизложенное обуславливает необходимость улучшения стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений с учетом показателей артериальной жесткости.

Цель исследования – определить взаимосвязь основных факторов кардиоваскулярного риска и артериальной ригидности у студентов Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 100 студентов V курса Южно-Уральского государственного медицинского университета, из них 18 (18 %) мужчин, 82 (82 %) женщины, в возрасте (22±8,3) года.

Критерии включения: студенты V курса ЮУГМУ, возраст – 20–28 лет.

Обследование состояло из 3 этапов: 1) анкетирование для определения факторов сердечно-сосудистого риска; 2) клинические исследования; 3) определение артериальной ригидности.

1-й этап анкетирования включал следующие блоки:

а) гендерно-возрастные данные, данные о учебной и рабочей нагрузке (фамилия, имя, отчество, возраст, пол, место работы и ее характер, работа в ночные часы, профессиональные вредности). Рост измерялся ростометром медицинским фирмы МСК – 233, вес измерялся медицинскими весами ВЭМ-150;

б) данные о факторах риска (курение, алкоголь, наличие отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза, наличие или отсутствие нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета, артериальной гипертензии);

в) данные о питании (количество потребляемой соли в сутки, преобладание продуктов в рационе, питьевой режим);

г) данные о физической нагрузке (наличие гиподинамии, количество пройденного в день расстояния);

д) данные лабораторных и инструментальных исследований, электрокардиограммы, эхо-кардиографии, УЗИ брахицефальных сосудов и ТИМ, взятые из амбулаторной карты студента [14, 15];

е) расчет относительного риска ССО по шкале ASCORE;

ж) наличие жалоб кардиального и церебрального характера.

2-й этап включал клинические исследования:

а) антропометрические (определение роста, веса, и индекса массы тела (ИТМ) и окружности талии по рекомендациям ВОЗ;

б) определение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

3-й этап включал инструментальные исследования (определение сосудистой ригидности).

Проводилось измерение артериального давления на плечевой артерии осциллометрическим методом на аппарате BPlab (производитель «Петр Телегин») с последующим расчетом жесткости сосудистой стенки и комплексным анализом изменения пульсовой волны в лаборатории предприятия-изготовителя по стандартным методикам и с применением пакета прикладных программ «Vasotens Office», с помощью которых рассчитывали уровни систолического и диастолического давления, среднего артериального давления, пульсового артериального давления, RWTT – время распространения отраженной волны, индекс ригидности артерий (ASI), индекс аугментации (AIx), скорость распространения пульсовой волны в аорте PWVao, CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, который является независимым параметром, показывающим изменение центральной артериальной жесткости) согласно рекомендациям по работе с пакетом прикладных программ ООО «Петр Телегин» [16].

Данный метод измерения сосудистой жесткости позволяет вместе с измерением артериального давления рассчитать параметры сосудистой жесткости, что не требует дополнительного оборудования и медицинского персонала.

В исследовании производился расчет медианы и стандартного отклонения, статистический анализ материала проводился с помощью программы «SPSS Statistics 22.0». Для поиска взаимосвязей между данными использовался корреляционный анализ, рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена и t-критерий Стьюдента.

Критерием статистической достоверности получаемых результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено одномоментное когортное неконтролируемое исследование. Исследуемая когорта – студенты V курса Южно-Уральского медицинского государственного университета. Средний возраст исследуемых – $(22 \pm 8,3)$ года. У 30 % процентов исследуемых наблюдалось повышенное потребление соленой пищи, жирный сортов мяса, 40 % исследуемых проходили расстояние менее 1 км, 60 % исследуемых совмещали учебу с ночными дежурствами, жалобы кардиального характера (боли за грудиной, повышенное АД, перебои в работе сердца) отмечали 10, 7, 19 % соответственно. На фоне нормального артериального давления данные жалобы могли рассматриваться как проявления сосудистой дистонии, перенапряжения, стресса. Жалобы церебрального характера (головные боли, головокружение, мелькание мушек перед глазами) отмечали 31, 16, 16 % соответственно. Отягощенную наследственность по ССЗ имели 13 %. По данным измерений, среднее САД на руке среди студентов составило 121,5 мм рт. ст., ДАД – 74,2 мм рт. ст., СрАД – 90,08 мм рт. ст., ПАД – 47,14 мм рт. ст., средняя скорость пульсовой волны – 6,79 м/с, среднее время распространения пульсовой

волны – 149,6 с, средний индекс аугментации – $(-45,44)$ % (таблица).

Таким образом, наблюдается наличие таких факторов риска, как курение, употребление алкоголя, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям. 90 % исследуемых имели низкий риск по шкале относительного риска ASCORE.

При исследовании параметров артериальной ригидности значения определялись как оптимальные (ИА < -30 ; СПВА $< 7,0$ м/с), нормальные (ИА от -30 до -10 ; СПВА 7,0–10 м/с), повышенные (ИА от -10 до 10; СПВА 10–12 м/с), патологические (ИА > 10 ; СПВА > 12 м/с) [17]. Скорость пульсовой волны и индекс аугментации были оптимальными у 57 и 77 % соответственно, нормальные – у 38 и 15 %, повышенные – у 2 и 6 %, патологические – у 3 и 1 %.

Среди исследуемых студентов наиболее часто встречающимися (у 30 %) были заболевания органов зрения – миопия слабой и средней степени. 16 % студентов имели заболевания пищеварительной системы (хронический гастрит). Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы встречался пролапс митрального клапана – у 8 %. Артериальной гипертензии у исследуемых не было. По данным ЭКГ, синусовая тахикардия была у 4 %, в единичных случаях встречались гипертрофия левого желудочка, желудочковая экстрасистолия. По данным ЭХОКГ, у 5 % исследуемых была определена дополнительная хорда. Среди заболеваний нервной системы 11 % всех студентов имели вегето-сосудистую дистонию. Реже встречались заболевания эндокринной системы (у 6 % был гипотиреоз, 2 % имели дислипидемию), заболевания мочеполовой и дыхательной системы.

Исследование параметров артериальной ригидности показало, что лишь 5 % исследуемых имели скорость пульсовой волны > 10 м/с, что говорит о предпосылке к развитию у них сердечно-сосудистой патологии, кроме того, 45 % исследуемых имели жалобы кардиального и церебрального характера в сочетании в нормальным повышенным или повышенным артериальным давлением, что может быть предпосылкой к развитию артериальной ригидности.

Проведен корреляционный анализ показателей артериальной ригидности, жалоб и основных факторов сердечно-сосудистого риска, в результате чего выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между сроком менее 8 ч в сутки, болями в области сердца, индексом аугментации, индексом массы тела, ощущением повышенного АД, скоростью пульсовой волны (рисунок).

Таким образом, исследование показало, что в молодежной популяции наблюдается предпосылка к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, что, в свою очередь, подтверждает наличие артериальной ригидности или предпосылки к ее развитию таким образом, необходимо проводить исследование артериальной ригидности в совокупности с оценкой факторов риска.

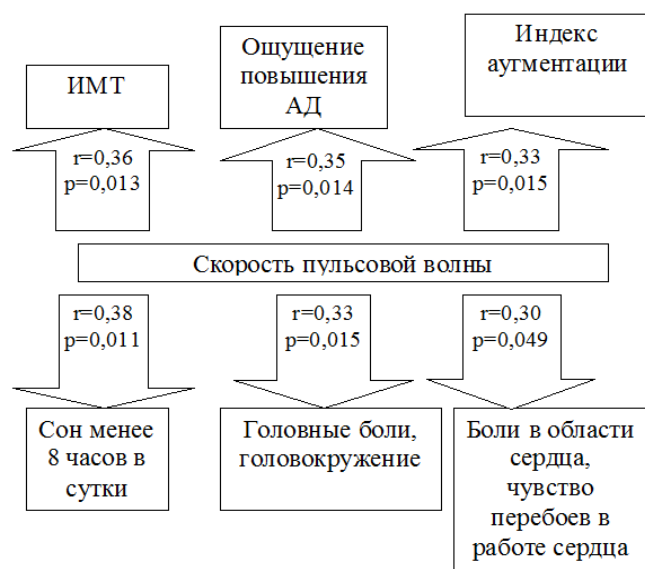
Выводы

1. Параметры жесткости сосудистой стенки ассоциировались с жалобами на мушки перед глазами, чувство сердцебиения, замирания, боли в об-

Общая характеристика группы			
General characteristics of the group			
Показатель	n=100	Ст. отклонение	% отклонения от нормы
<i>Гендерно-возрастные данные</i>			
Возраст, лет	22,34	0,98	4,387
Пол	Женский пол – 18, Мужской пол – 82		
<i>Антропометрические данные</i>			
Рост, см	167,46	6,0	3,58
Вес, кг	60,11	8,13	13,5
Индекс массы тела	21,42	2,42	11,29
Окружность талии, см	87±4,3		
<i>Факторы риска</i>			
Курение (% от 100)	7 (n=7)		
Алкоголь (% от 100)	20(n=20)		
Отягощенный анамнез по ССЗ (% от 100)	23		
ASCORE			
Низкий риск, %	90		
Умеренный риск, %	10		
<i>Характер питания</i>			
Бессолевая диета, %	30		
Постоянно досаливают, %	25		
Солят пищу не глядя, %	40		
Употребление мучного, сладких продуктов, %	15		
Употребление мясной пищи (говядина, свинина), %	70		
Употребление растительной пищи, %	15		
<i>Двигательная активность</i>			
Более 5 км в день, %	40		
2–5 км в день, %	55		
Менее 2 км в день, %	5		
Занятие спортом, %	60		
Общий холестерин, ммоль/л	3,8	1,2	
Глюкоза крови, ммоль/л	3,5	1,7	
<i>Параметры сосудистой ригидности</i>			
САД, мм рт. ст	121,46	11,9	0,98
ДАД, мм рт. ст	74,2	7,25	9,77
СрАД, мм рт. ст	90,08	7,74	8,6
Пад, мм рт. ст	47,14	10,48	22,23
ЧСС, уд./мин	73,98	7,62	10,3
RWTГ	149,62	16,39	10,95
RWVao, м/с	6,79	1,66	24,45
AIX	–45,44	16,9	37,19
Dpdt	683,27	210,3	30,78

ласти сердца, частотой головокружений, головных болей, индексом массы тела, снижение сна менее 8 ч в день, частотой заболеваний органов зрения и пищеварения. Таким образом, изменение артериальной жесткости является одним из ранних маркеров развития ССЗ.

2. Среди молодежной популяции широко распространены факторы риска ССЗ, что отражается на показателях жесткости артерий, поэтому необходимо обратить внимание на здоровье у лиц молодого возраста с целью снижения развития в дальнейшем заболеваний сердца и сосудов.



Корреляция между индексом массы тела, жалобами и показателями сосудистой жесткости

Correlation between body mass index, complaints and vascular stiffness indicators

3. Выявлена корреляционная взаимосвязь между работой в ночное время, между сном менее 8 ч в сутки, болями в области сердца, индексом аугментации, индексом массы тела, ощущением повышенного АД, скоростью пульсовой волны, индексом ригидности артерий; таким образом, изменение артериальной жесткости является одним из ранних маркеров развития ССЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013–2020 гг. – Женева: ВОЗ, 2013. – 49. [Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva, WHO, 2013:49. (In Russ.).]
2. Охупкина Л. П., Горячева А. А., Оценка и выявление факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у студенческой молодежи // Вестн. науч. конф. – 2016. – № 1–3 (5). – С. 81–83. [Okhapkina LP, Goryacheva AA. Assessment and identification of risk factors for cardiovascular diseases in student youth. Bulletin of scientific conferences. 2016;(1–3(5)):81–83. (In Russ.).]
3. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Росс. кардиол. журн. – 2012. – № 5. – С. 6–11. [Shalnova SA, Konradi AO, Karpov Yu.A., Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Shlyakhto EV, Boytsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". Russian Cardiology Journal. 2012;(5):6–11. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2012-5-6-11.
4. Зволинская Е. Ю., Кимидиди М. Г., Александров А. А. Распространенность некоторых модифицируемых факто-

ров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний среди студенческой молодежи // Терапевт. арх. – 2015. – № 1. – С. 57–63. [Zvolinskaya EY, Kimicidi MG, Aleksandrov AA. Prevalence of some modified risk factors among young students. Terapevticheskij arhiv. 2015;(1):57–63. (In Russ.).]

5. Mungrue K., Fyzul A., Ramroop S., Persad T., Asgarali A. Are teenagers at risk for developing cardiovascular disease in later life. Int. J. Adolesc. Med. Health. 2013;25(1):75–80.

6. Никитина Н. М., Романова Т. А., Ребров А. П. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом с наличием и отсутствием артериальной гипертензии // Соврем. ревматол. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 64–71. [Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov A.P. Features of the daily profile of arterial rigidity in patients with rheumatoid arthritis with the presence and absence of arterial hypertension. Modern rheumatology. 2017;11(3):64–71. (In Russ.).]

7. Шупенина Е. Ю., Ющук Е. Н., Хадзегова А. Б. и др. Оценка жесткости аорты у больных артериальной гипертензией и ожирением // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12. – С. 4–9. [Shupenina EY, Yushchuk EN, Khadzegova AB, Ivanova SV, Sadulaeva IA, Nadina EV, Khuchinaeva AM, Vasyuk YA. Aortic Stiffness Assessment in Patients with Arterial Hypertension and Obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(3):85–88. (In Russ.).]

8. Кароли Н. А., Зарманбетова О. Т., Ребров А. П. Суточная артериальная ригидность у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и синдромом перекреста «астма – хроническая обструктивная болезнь легких» // Сибир. мед. журн. – 2017. – Т. 32, № 4. – С. 41–46. [Karoly NA, Zarmanbetova OT, Rebrov A.P. Daily arterial rigidity in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cross-over syndrome "asthma-chronic obstructive pulmonary disease". Siberian Medical Journal. 2017;32(4):41–46. (In Russ.).]

9. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Yeboah J. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308(8):788–795.

10. Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания // Фундамент. исслед. – 2013. – № 3. Ч. 1. – С. 74–78. [Karoly NA, Dolishnyaya GR, Rebrov AP. Features of the daily profile of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different severity of the process and in different phases of the disease. Fundamental research. 2013;(3 (Part 1)):74–78. (In Russ.).]

11. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015) / проф. Васюк Ю. А. (Москва), проф. Галевич А. С. (Казань), к. м. н. Иванова С. В. (Москва), проф. Кобалава Ж. Д. (Москва), профессор Конради А. О. (Санкт-Петербург), профессор Котовская Ю. В. (Москва), проф. Лопатин Ю. М. (Волгоград), проф. Милагин В. А. (Смоленск), проф. Олейников В. Э. (Пенза), проф. Рогоза А. Н. (Москва), к. м. н. Ротарь О. П. (Санкт-Петербург), к. м. н. Стругацкая Н. В. (Пенза), проф. Сумин А. Н. (Кемерово), проф. Школьник Е. Л. (Москва) [Co-ordinated opinion of Russian experts on arterial stiffness evaluation in clinical practice (RCO Congress, 2015). Prof. Vasyuk YuA (Moscow), Professor Galyavich AS (Kazan), candidate of medical science Ivanova SV (Moscow), Professor Kobalava JD (Moscow), Professor AO Konradi (Saint-Petersburg), Professor YuV Kotovskaya (Moscow), Professor YuM Lopatin (Volgograd), prof Mishin VA (Smolensk), Professor EV Oleynikov (Penza,

Russia), prof. Cattail AN (Moscow), Ph. D. Rotar OP (St. Petersburg), Ph. D. Strugatsky N. In. (Penza, Russia), prof. Sumin AN (Kemerovo), Professor Shkolnik EL (Moscow). (In Russ.)].

12. Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Царенок С. Ю. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у больных гипертонической болезнью, коморбидной с хронической обструктивной болезнью легких // Сибир. мед. обозрение. – 2013. – № 5. [Aksenova TA, Gorbunov VV, Tsarenok Yu. Contour analysis of the central pulse wave and elastic properties of arteries in patients with hypertensive disease, comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. Siberian Medical Review. 2013; (5). (In Russ.)].

13. Кочергина К. Н., Яскевич Р. А. Скорость распространения пульсовой волны у молодых людей как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Международ. студен. науч. вестн. – 2017. – № 6. [Kochergina KN, Yaskevich RA Rate of pulse wave propagation in young people as a risk factor for the development of cardiovascular diseases. International student scientific bulletin. 2017; (6). (In Russ.)].

14. Чулков Вл. С., Сумеркина В. А., Чулков В. С. Маркеры дисфункции эндотелия и содержание адипокинов у молодых женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением // Урал. мед. журн. – 2015. – Т. 6, № 129. – С. 118–121. [Chulkov VS, Sumerkina VA, Chulkov VS. Markers of endothelial dysfunction and adipokines content in young women with arterial hypertension and abdominal obesity. The Urals Medical Journal. 2015; 6(129):118–121. (In Russ.)].

15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации. V пересмотр. – 2012. – 50 с. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations. V revision. Moscow, 2012:50. (In Russ.)].

16. Рекомендации по работе с пакетом прикладным программ ООО «Петр Телегин». [Recommendations for working with the application package of "Petr Telegin". (In Russ.)].

17. Клинкова Е. В., Оттева Э. Н., Гарбузова О. Г. и др. Оценка параметров артериальной ригидности у больных подагрой и артериальной гипертензией // Науч.-практ. ревматол. – 2010. – № 6. – С. 40–45. [Klinkova EV, Otteva EN, Garbuzova OG, Isakova VN, Bandurko EV. Assessment of arterial rigidity parameters in patients with gout and arterial hypertension. Scientific and Practical Rheumatology. 2010; (6):40–45. (In Russ.)].

Информация об авторах

Медведенко Игорь Владимирович – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: iga_rexa@mail.ru.

Сафронова Анастасия Андреевна – студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: saanan@mail.ru.

Григоричева Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск, e-mail: lenaqrq@rambler.ru.

Author information

Medvedenko Igor V. – clinical resident, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: iga_rexa@mail.ru.

Safronova Anastasia A. – student, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, E-mail: saanan@mail.ru.

Grigorieva Elena A. – MD, PhD, professor, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: lenaqrq@rambler.ru.

УДК 616-005.6-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-64-70

Е. Ю. ВАСИНА¹, Е. Г. СУХОРИКОВА¹, С. Г. ЧЕФУ^{1,2},
Г. Ю. ЮКИНА¹, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ^{1,2}

Моделирование фотодинамически-индуцированного тромбоза бедренной вены крыс

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
e-mail: chefusveta@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.03.19; принята к печати 26.04.19

Цель работы – определение условий, обеспечивающих формирование стабильного тромба в бедренной вене крыс при фотодинамическом повреждении.

Материал и методы. Опыты проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 250–270 г. Фотосенсибилизатор (ФС) Бенгальский розовый (ACROS ORGANICS, USA) (БР) вводили внутривенно в дозе 17 мг/кг и через 60 мин накладывали на бедренную вену сосудистый зажим. Дистальнее зажима проводили 30-минутное лазерное облучение вены (диодный лазер DPSS, Республика Южная Корея, 532 нм, 60 мВт, площадь облучения – 1 мм²). Зажим снимали через 90 мин после прекращения облучения. Кровоток регистрировали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-Допплер-К», Россия). Прекращение кровотока рассматривали как показатель тромбоокклюзии бедренной вены.

Результаты. У крыс после снятия зажима кровотока в облученных венах отсутствовал и через 24 ч не восстанавливался. Гистологически выявлено выраженное повреждение всех слоев сосудистой стенки и формирование тромба, заполняющего просвет сосуда. После 30-минутного облучения без пережатия вены кровоток сохранялся, хотя были выявлены повреждения сосудистой стенки. Введение БР и клипирование сосуда без облучения вызывало минимальные повреждения сосудистой стенки и не приводило к тромбозу.

Заключение. Для тромбообразования в бедренной вене крыс при фотодинамическом воздействии необходимо дополнительное временное прекращение кровотока в облучаемом сосуда. Сочетание фотодинамического повреждения сосуда и стаза обеспечивает надежную воспроизводимость тромбоза бедренной вены.

Ключевые слова: фотодинамически-индуцированный тромбоз, бедренная вена, Бенгальский розовый

Для цитирования: Васина Е. Ю., Сухорикова Е. Г., Чефу С. Г., Юкина Г. Ю., Петрищев Н. Н. Моделирование фотодинамически-индуцированного тромбоза бедренной вены крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(2): 64–70. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-64-70

UDC 616-005.6-08

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-64-70

Е. Y. VASINA¹, E. G. SUKHORUKOVA¹, S. G. CHEFU^{1,2},
G. Yu. YUKINA¹, N. N. PETRISHCHEV^{1,2}

Simulation of photodynamically-induced thrombosis of the femoral vein of rats

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg
6-8 L'va Tolstogo street, St. Petersburg, Russia, 197022

² Almazov National Medical Research Centre, Russia, St. Petersburg
2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341
e-mail: chefusveta@yandex.ru

Received 20.03.19; accepted 26.04.19

The purpose of the work is to determine the conditions that ensure the formation of a stable thrombus in the femoral vein of rats with photodynamic damage.

Material and methods. The experiments were carried out on male Wistar rats weighing 250–270 g. A photosensitizer (FS) Bengal rose (ACROS ORGANICS, USA) (BR) was administered intravenously at a dose of 17 mg/kg and after 60 minutes a vascular clamp was applied to the femoral vein. Distal to clamping, a 30-minute laser irradiation of a vein was performed (DPSS diode laser, Republic of South Korea, 532 nm, 60 mW, irradiation area – 1 mm²). The clamp was removed after 90 min

after cessation of irradiation. The blood flow was recorded by the method of high-frequency Doppler ultrasound (Minimax-Doppler-K Russia). Cessation of blood flow was considered as an indicator of occlusion of femoral vein.

Results. Rats, after the clamp was removed, had no blood flow in the irradiated veins, and after 24 hours it was not restored. Histology revealed severe damage of all layers of the vascular wall and the formation of a blood clot filling the lumen of the vessel. After a 30-minute irradiation without clamping the vein, the blood flow was maintained, although damage to the vascular wall was detected. Introduction of BR and clipping of the vessel without irradiation caused minimal damage to the vascular wall and did not lead to thrombosis.

Keywords: *photodynamically-induced thrombosis, femoral vein, Bengal rose*

For citation: *Vasina E. Y., Sukhorukova E. G., Chefu S. G., Yukina G. Yu., Petrishchev N. N. Simulation of photodynamically-induced thrombosis of the femoral vein of rats. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):64–70. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-64-70*

Введение

В 1984 г. B. D. Watson et al. [1] впервые предложили использовать световое воздействие (560 нм) и фотосенсибилизатор (ФС) Бенгальский розовый (БР) для моделирования тромбоза сосудов. Исходя из механизма повреждения сосудов при этом воздействии, авторы назвали описанную ими модель «фотохимически-индуцированный тромбоз». Позже для моделирования тромбоза стали применяться и другие ФС (фотодитазин, эритрозин В) в сочетании с лазерным облучением соответствующей длины волны [2, 3], а также используются и другие названия этой модели – «лазерный фототромбоз» [4], «фотодинамически-индуцированный тромбоз» [3].

Модель фотодинамически-индуцированного тромбоза артерий широко используется при доклинических исследованиях препаратов, влияющих на процессы гемостаза [4–8].

Что касается фотодинамически-индуцированного тромбоза вен, то подробно описана модель тромбоза центральной вены сетчатки [2–4]. Более доступными для исследования являются периферические вены. В литературе имеются единичные описания моделирования фотодинамически-индуцированного тромбоза яремной вены у крыс [9].

Целью исследования было определение условий, обеспечивающих формирование стабильного тромба в бедренной вене крыс при фотодинамическом повреждении.

Материал и методы исследования

Экспериментальные животные. Исследования выполняли на крысах-самцах линии «Вистар» массой 250–290 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово») в соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова», составленным в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей [10]. Животные содержались на неограниченном потреблении стандартного корма К-120 («Информ-корм», Россия) и воды при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет:темнота). Температура поддерживалась в пределах 22–25 °С, относительная влажность – 50–70 %. Длительность карантина составляла 14 дней.

Моделирование тромбоза бедренной вены. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовали Бенгальский розовый, который вводили в виде 0,85 %-го раствора в 0,9 %-м стерильном растворе хлорида натрия в объеме 2 мл/кг (17 мг/кг) в хвостовую вену.

Через 45 мин после введения БР животных наркотизировали (хлоралгидрат 4,3 % в 0,9 %-м стерильном

растворе хлорида натрия в объеме 10 мл/кг) внутрибрюшинно и производили разрез кожи длиной около 3 см на внутренней поверхности бедра. Из сосудисто-нервного пучка выделяли участок бедренной вены длиной около 5 мм и подводили под него полоску непрозрачного пластика шириной 4 мм, изолируя тем самым окружающие ткани от последующего облучения.

Лазерное облучение вены проводили при помощи диодного лазера «DPSS» (Республика Южная Корея), длина волны – 532 нм, мощность – 60 мВт, площадь облучения – 1 мм², время облучения – 30 мин.

Исследование кровотока. Для регистрации линейной скорости кровотока в бедренной вене использовали метод высокочастотной ультразвуковой доплерографии («Минимакс-Допплер-К», частота датчика – 20 МГц).

Морфологическое исследование. Образцы для гистологического исследования забирали сразу после последнего измерения скорости кровотока. Участки сосудов с окружающими тканями и подлежащей пленкой фиксировали в 10 %-м нейтральном формалине на фосфатном буфере (рН=7,4) в течение суток, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (*Bio-Optica*, Италия). Для выявления и дифференциации возраста фибрина использовали метод Пикро – Маллори (*Bio-Optica*, Италия). Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при увеличении в 100 и 400 раз. Фотосъемку гистологических объектов выполняли, используя цифровую микрофотокамеру ICC50 (*Leica*, Германия).

Группы животных. Было проведено 3 серии экспериментов.

В первой серии опытов (n=5) через 1 ч после введения БР проводили лазерное облучение бедренной вены в течение 30 мин, после чего определяли скорость кровотока и забирали образцы для гистологического исследования.

Учитывая значение замедления скорости кровотока при моделировании тромбоза вен, во второй серии опытов (n=10) облучение проводили на фоне клипирования вены проксимальнее облучаемой зоны (клипса микрохирургическая сосудистая средняя, длина – 18 мм). Итоговый протокол был следующим: введение БР, через 60 мин – регистрация кровотока и клипирование бедренной вены, облучение вены в течение 30 мин дистальнее зажима, через 90 мин – снятие клипсы и повторная регистрация кровотока.

В третьей серии опытов (n=5) через 1 ч после введения БР на бедренную вену накладывали клипсу и через 120 мин проверяли наличие кровотока.

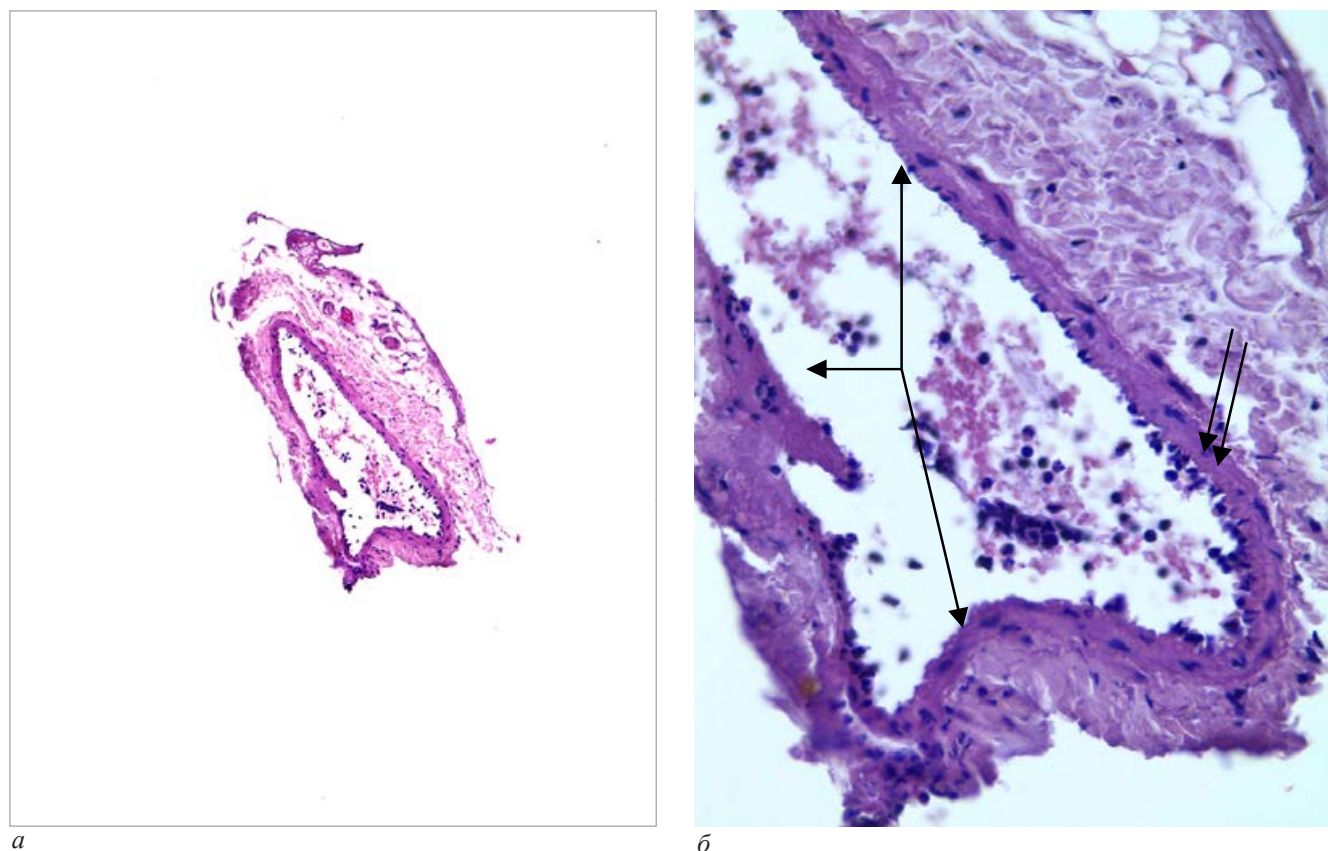


Рис. 1. Вена, окраска гематоксилином и эозином: а – общий вид, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$; б – участок сосуда, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$. Фигурная стрелка – участки деэндотелизации, двойная стрелка – краевое стояние нейтрофилов

Fig. 1. Vein, stained with hematoxylin and eosin: а – general view, eyepiece: magnification $\times 10$, lens $\times 10$; б – vessel section, eyepiece: magnification $\times 10$, lens $\times 40$. Figured arrow – deendothelialization areas, double arrow – marginal standing of neutrophils

Статистическая обработка результатов. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программного пакета IBM SPSS «Statistics Version 20». Значимость различий измеряемых параметров оценивали с помощью точного двухстороннего критерия Фишера. Значения p менее чем 0,05 рассматривали как значимые.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой серии опытов после 30-минутного лазерного облучения бедренной вены (без клипирования) на фоне предварительного введения БР у всех крыс скорость кровотока значительно не менялась, т. е. проходимость вены сохранялась. При гистологическом исследовании установлено следующее: в вене определяется краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов, в просвете сосуда выявляются эритроциты и большое количество нейтрофилов, отдельные участки деэндотелизации с повреждением меди. В адвентиции значимых изменений не наблюдается (рис. 1).

Таким образом, сразу после фотодинамического воздействия в стенке вены выявляются участки с повреждением интимы и меди, однако к образованию тромба это не привело.

Во второй серии опытов (30-минутное лазерное облучение бедренной вены + клипирование) после снятия зажима у всех животных кровотоки отсутствовали ($p < 0,05$ по сравнению с группами 1 и 3).

После снятия зажима в вене определяется «молодой» тромб с небольшим количеством лейкоцитов, на $2/3$ заполняющий просвет сосуда. В остальной части

просвета наблюдается краевое стояние лейкоцитов (рис. 2). Эндотелий полностью отторгнут, субэндотелий на всем протяжении разрушен. Гладкие миоциты меди в некоторых местах полностью разрушены. Сохранившиеся миоциты резко растянуты, границы между клетками не определяются. В местах разрушения интимы и меди в адвентиции коллагеновые волокна гомогенизированы (рис. 2).

Таким образом, при фотодинамическом повреждении на фоне стаза выявляются повреждения всех оболочек стенки вены. В просвете сосуда определяется сформированный «молодой» тромб.

Ни у одного из 5 животных, у которых сосуды для гистологического исследования не иссекали, через 24 ч после фотодинамического воздействия кровотоки в вене не восстановились.

При гистологическом исследовании выявлены фибриновые массы ($1/3$ просвета сосуда), формирующие зрелый тромб. В остальной части просвета сосуда находится скопление эритроцитов, единичные лейкоциты. Эндотелий полностью отторгнут, местами интима разрушена до мышечного слоя. В меди гладкие миоциты местами полностью разрушены. Единичные сохранившиеся миоциты отечны, границы между клетками нечеткие. Адвентиция пропитана эритроцитами и лейкоцитами. Местами выявляется гомогенизация коллагеновых волокон. В сохранившемся участке адвентиции сосуды расширены и полнокровны, с признаками стаза (рис. 3). Таким образом, через 24 ч в просвете сосуда выявляется «зрелый» тромб, определяются повреждения всех оболочек стенки вены.

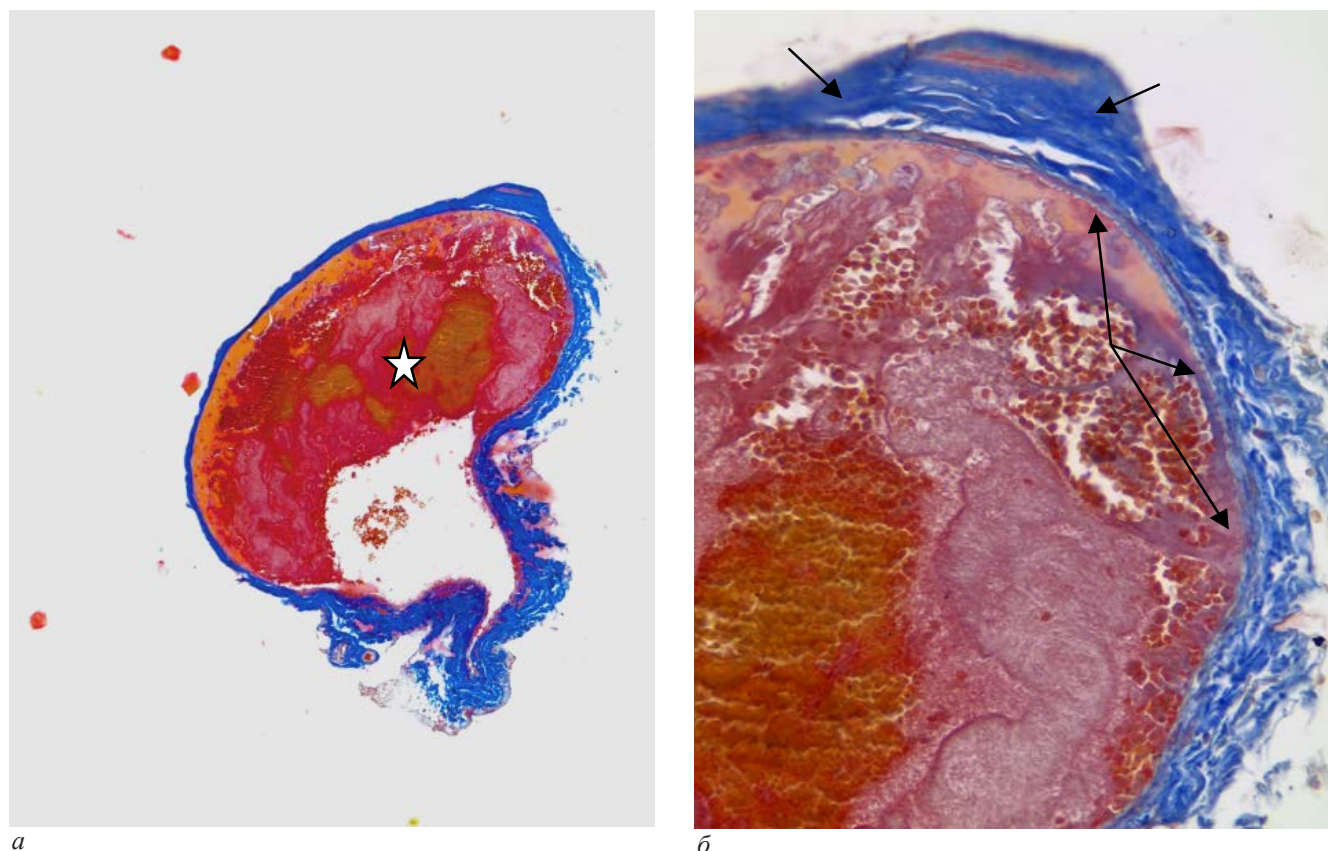


Рис. 2. Вена, окраска по методу Пикро – Маллори: а – общий вид, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$; б – участок сосуда, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$. Звездочка – тромб в просвете сосуда. Фигурная стрелка – отсутствие эндотелия. Стрелка – гомогенизация меди и адвентиции

Fig. 2. Vienna, coloring by the method of Picro – Mallory: а – general view, magnification: eyepiece $\times 10$, lens $\times 10$; б – vessel section, magnification: eyepiece $\times 10$, lens $\times 40$. The asterisk is a blood clot in the lumen of the vessel. Arrow – the absence of endothelium. Arrow – homogenization of media and adventitia

В третьей серии опытов (введение БР + клипирование бедренной вены без облучения) после снятия клипсы у всех крыс скорость кровотока значимо не менялась, что свидетельствует об отсутствии тромбоокклюзии.

Просвет вены заполнен эритроцитарной массой с единичными лимфоцитами и нейтрофилами. На некоторых участках стенки сосуда целостность эндотелия нарушена. Сохранившийся эндотелий – без признаков повреждения. Гладкие миоциты меди – без видимых изменений, тканевой состав адвентиции сохранен. Таким образом, введение БР и длительный венозный стаз вызвали развитие начальных признаков повреждения сосудистой стенки, не приводящих к тромбозу (рис. 4, а, б).

При сравнении представленных результатов с полученными ранее [5] возникает вопрос – почему при одних и тех же условиях фотодинамического воздействия в бедренной артерии крыс развивается тромбоз, а в бедренной вене – нет? По-видимому, это связано с тем, что в эндотелии и других клетках стенки артерий больше образуется тромбогенных веществ – тромбопластина, ф. Виллебранда, коллагена и др. [11]. В литературе имеются данные о более быстром образовании лазер-индуцированных тромбов в артериолах, по сравнению с венулами, в брыжейке крыс [12].

Наше объяснение согласуется с данными Y. Kim et al. [9], наблюдавшими большее повреждение эндотелия сонных артерий крыс, по сравнению с эндотелием яремных вен при фотодинамическом воздействии.

При фотодинамическом воздействии на стенку бедренной вены на фоне остановки кровотока создаются условия для более высокой концентрации тромбогенных факторов в зоне повреждения эндотелия, что и обеспечивает инициацию процесса тромбообразования.

Выводы

1. Для тромбообразования в бедренной вене крыс при фотодинамическом воздействии необходимо дополнительное временное прекращение кровотока в облучаемом сосуде.

2. Сочетание фотодинамического повреждения сосуда и стаза обеспечивает надежную воспроизводимость тромбоза бедренной вены.

Литература / References

1. Watson BD, Dalton W, Busto R, et al. induction of reproducible brain Infarction by photochemically initiated thrombosis. *Ann Neurol.* 1985;17(5):497–504. Doi: 10.1002/ana.410170513.
2. Белый Ю. А., Терещенко А. В., Шацких А. В. и др. Экспериментальное обоснование фотоиндуцированной модели тромбоза ветви центральной вены сетчатки // *Офтальмохирургия.* – 2011. – № 4. – С. 54–58. [Belyj YuA, Tereshchenko AV, SHatskih AV i dr. Eksperimental'noe obosnovanie fotoindutsirovannoj modeli tromboza vetvi tsentral'noj veny setchatki. *Oftal'mohirurgiya.* 2011;(4):54–58.
3. Chen W, Wu Y, Zheng M et al. Establishing an experimental rat model of photodynamically-induced retinal vein occlusion.

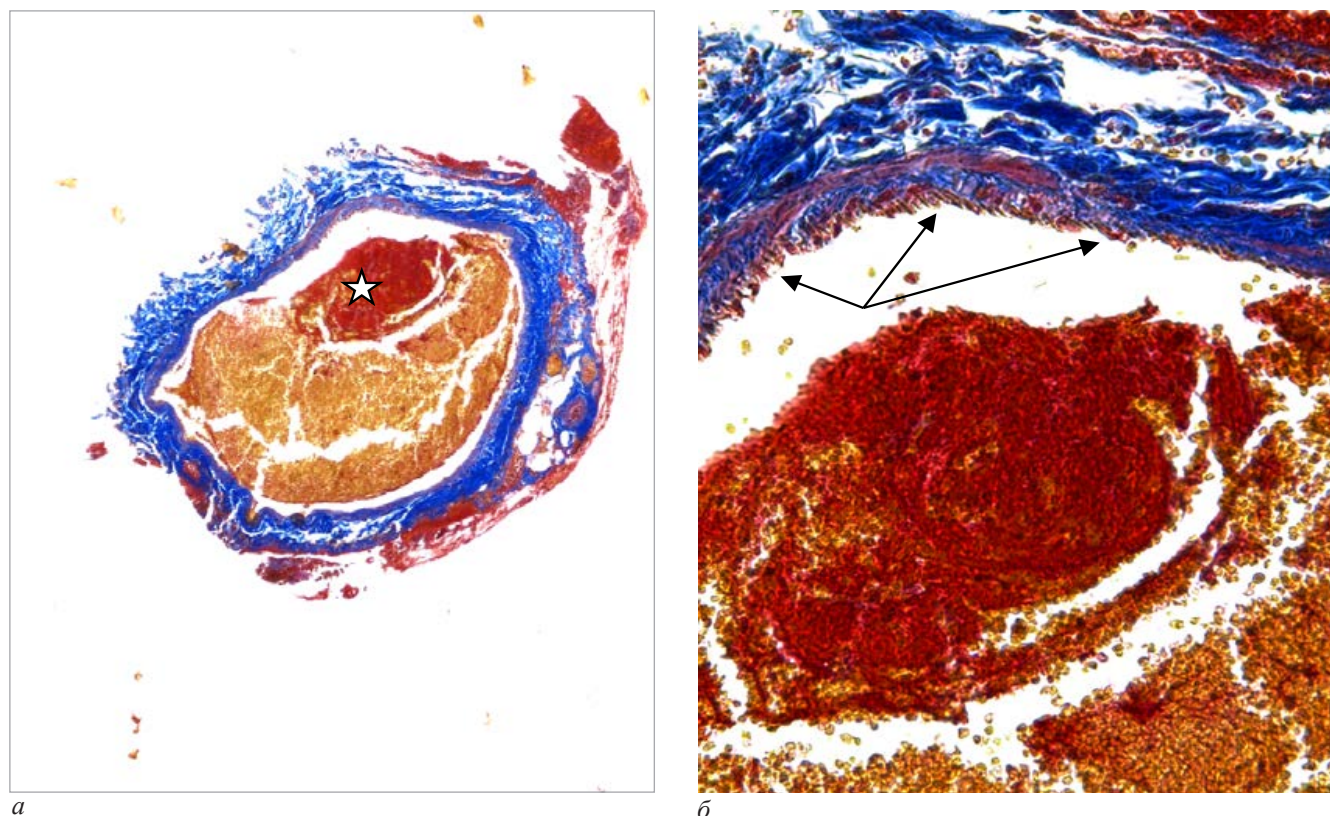


Рис. 3. Вена. Окраска по методу Пикро – Маллори: *а* – общий вид, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 10$; *б* – участок вены, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$. Звездочка – тромб в просвете сосуда. Фигурная стрелка – отсутствие эндотелия

Fig. 3. Vein. Coloring by the method of Picro – Mallory: general view, magnification: eyepiece $\times 10$, lens $\times 10$; *б* – vein area, magnification: eyepiece $\times 10$, lens $\times 40$. The asterisk is a blood clot in the lumen of the vessel. Arrow – the absence of endothelium

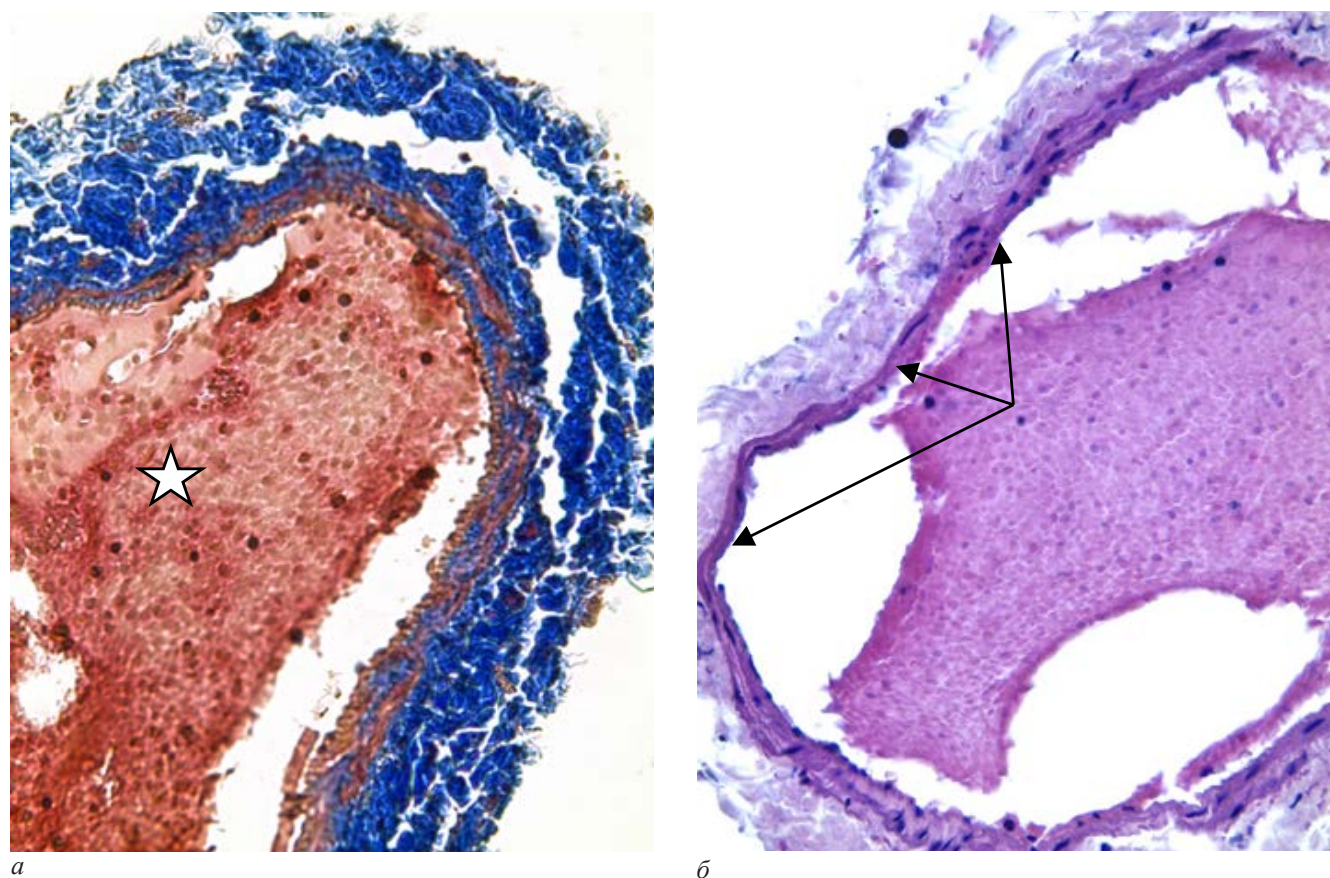


Рис. 4. *а* – участок вены, окраска по методу Пикро – Маллори, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$; *б* – участок вены, окраска гематоксилином и эозином, увеличение: окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$. Фигурная стрелка – отсутствие эндотелия

Fig. 4. *а* – vein section, coloring according to the Picro – Mallory method, eyepiece: magnification $\times 10$, lens $\times 40$; *б* – vein section, hematoxylin and eosin staining, eyepiece: magnification $\times 10$, lens $\times 40$. Arrow pattern – no endothelium

sion using erythrosin B. 2014;7(2):232–238. Doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.08.

4. Arroyo JG, Dastgheib K, Hatchell DL. Antithrombotic effect of ticlopidine in an experimental model of retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2001;45(4):359–362. Doi: 10.1016/S0021-5155(01)00337-9.

5. Модель экспериментального фототромбоза бедренной артерии крысы / Н. Н. Петрищев, Е. Ю. Васина, С. Г. Чефу, М. М. Шамцын // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 42–45. [Petrishchev NN, Vasina EYu, Shefu SG, Shamtsyn MM. Model' ehksperimental'nogo fototromboza bedrennoj arterii krysy. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2009;8(1):42–45. (In Russ.)].

6. Влияние препарата Нотромбел на процесс фотоиндуцированного тромбообразования / Е. Ю. Васина, С. Г. Чефу, Н. Н. Петрищев, О. С. Веселкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 70–75. [Vasina EYu, Shefu SG, Petrishchev NN, Veselkina OS. Vliyanie preparata Notrombel na protsess fotoindutsirovannogo tromboobrazovaniya. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2017;16(3):70–75. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-70-75.

7. Matsuno H, Uematsu T, Nagashima S, Nakashima M. Photochemically Induced Thrombosis Model in Rat Femoral Artery and Evaluation of Effects of Heparin and Tissue-Type Plasminogen Activator With Use of This Model. *Jf Pharmacological Methods.* 1991;25:303–318. Doi: 10.1016/0160-5402(91)90030-9.

8. Matsuno H, Uematsu T, Uemura K, takguchi Y et al. A simple and reproducible cerebral thrombosis model in rats induced by a photochemical reaction and the effect of a plasminogen–plasminogen activator chimera in this model. *JPM.* 1993;29(3):165–173. Doi: 10.1016/1056-8719(93)90068-P.

9. Kim Y, Nakase H, Nagata K et al. Observation of arterial and venous thrombus formation by scanning and transmission electron microscopy. *Acta Neurochir.* 2004;146(1):45–51. Doi: 10.1007/s00701-003-0156-5.

10. Белозерцева И. В., Драволина 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.: СПбГМУ, 2014. – 80 с. [Rukovodstvo po ispol'zovaniyu laboratornykh zhivotnykh dlya nauchnykh i uchebnykh celej v PSPbGMU im. akad. I. P. Pavlova / Belozerceva I.V., Dravolina O.A., Tur M.A.; pod red. EH. EH. Zvartau. SPb, izd-vo SPbGMU, 2014; 80 s.

11. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия // Артериальная гипертензия. 2017. – Т. 23, № 2. – С. 89–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Funktsional'naya geterogennost' endoteliya. *Arterial'naya gipertenziya.* 2017;23(2):89–102. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.

12. Petrishchev NN, Mikhailova IA. Thrombi formation parameters in mesenteric arterioles and venules in rats. *Thromb. Res.* 1993;72(4):347–352. Doi: 10.1016/0049-3848(93)90144-D.

Сведения об авторах

Васина Елена Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: elenavasina17@gmail.com.

Сухорукова Елена Геннадиевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: len48@inbox.ru.

Чефу Светлана Григорьевна – канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальных исследований Центра лазерной медицины Научно-образовательного института ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: chefusveta@yandex.ru.

Юкина Галина Юрьевна – канд. мед. наук, зав. лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: pipson@inbox.ru.

Петрищев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Author information

Vasina Elena Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: elenavasina17@gmail.com.

Sukhorukova Elena G. – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Associate of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: len48@inbox.ru.

Chefu Svetlana G. – Candidate of Biological Sciences, Head of Experimental Research Laboratory of the Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: chefusveta@yandex.ru.

Yukina Galina Yu. – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: pipson@inbox.ru.

Petrishchev Nikolay N. – Dr. habil. of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: lasmed@yandex.ru.

УДК 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-70-77

Е. И. ЧУМАСОВ^{1,2}, Е. С. ПЕТРОВА¹, Д. Э. КОРЖЕВСКИЙ¹

Структурные и функциональные особенности эндотелия сосудов сердца половозрелых крыс по данным иммуногистохимического исследования

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», Санкт-Петербург, Россия

196084, Россия, Санкт-Петербург, ул. Черниговская, д. 5

e-mail: iemmorphol@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 26.03.19; принята к печати 26.04.19

Резюме

Актуальность исследования связана с современной точкой зрения о том, что дисфункция эндотелия может лежать в основе таких социально значимых заболеваний, как атеросклероз, диабет, варикозная болезнь вен, сердечная недостаточность и др.

Цель работы – изучение морфофункциональных особенностей эндотелия сосудов сердца половозрелой крысы с помощью иммуногистохимического маркирования фактора Виллебранда (фВ).

Материал и методы. Работа выполнена на половозрелых крысах «Вистар» ($n=12$). Для иммуногистохимического выявления фВ применяли поликлональные кроличьи антитела. Реакция осуществлялась на парафиновых срезах, проходящих через все сердце.

Результаты. Показано, что иммуноположительная реакция на фВ (фВ⁺) в эндотелии разных областей сердца крысы неодинакова. Обнаружена тенденция к ослаблению фВ⁺-реакции в направлении от основания сердца к его верхушке. Наиболее активные в функциональном отношении эндотелиальные клетки, с признаками экзоцитоза или секреции, наблюдались в выстилке корня аорты, крупных коронарных артерий эпикарда, фиброзного кольца, клапанного аппарата и подаортального конуса. Менее выражена фВ⁺-реакция в эндотелии, выстилающем полости предсердий и желудочков, и в капиллярах микроциркуляторного русла миокарда.

Выводы. Применение иммуногистохимической реакции на фВ позволило изучить эндотелий различных отделов сердца крысы и выявить структурные особенности, связанные с увеличением секреции эндотелиоцитов. Дальнейшие исследования в этом направлении могут иметь важное значение для объяснения механизмов и диагностики эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, эндотелий, сердце, иммуногистохимия

Для цитирования: Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Коржевский Д. Э. Структурные и функциональные особенности эндотелия сосудов сердца половозрелых крыс по данным иммуногистохимического исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):70–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-70-77

UDC 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-70-77

E. I. CHUMASOV^{1,2}, E. S. PETROVA¹, D. E. KORZHEVSKII¹

Structural and functional peculiarities of the endothelium of heart vessels of mature rats according to immunistochemical studies

¹ Institute of Experimental Medicine, Russia, St. Petersburg

12 Akademika Pavlova street, St. Petersburg, Russia, 197376

² Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, Russia, St. Petersburg

5 Chernigovskaya street, St. Petersburg, Russia, 196084

e-mail: iemmorphol@yandex.ru

Received 26.03.19; accepted 26.04.19

Summary

The relevance of the study is connected with the modern point of view that endothelial dysfunction may be the cause of such socially significant diseases as atherosclerosis, diabetes, varicose veins, etc.

The *aim* of the work is to study the morphofunctional peculiarities of the endothelium of the cardiovascular vessels of the mature rat using Willebrand factor (vWF) immunohistochemistry.

Material and methods. We used mature Wistar rats ($n = 12$). Polyclonal rabbit antibodies were used for the immunohistochemical detection of vWF. The reaction was carried out on paraffin sections, made through the whole heart.

Results. It was shown that the immunopositive reaction to vWF (vWF⁺) in the endothelium of different regions of the rat heart is not uniform. A tendency was found to weaken the vWF⁺ reaction in the direction from the base of the heart to its apex. Most functionally active endothelial cells with signs of exocytosis were observed in the aortic root, the large coronary arteries of the epicardium, the fibrous ring, the valves and the subaortal cone. vWF⁺ was less pronounced in the endothelium lining the atrial and ventricular cavities and in the myocardial capillaries.

Conclusions. Using immunohistochemical detection of the vWF, the endothelium features of different parts of the rat heart were identified. Structural features due to increased secretion of vascular endothelial cells of the heart were revealed. Further research in this direction may be important to explain the mechanisms and diagnosis of endothelial dysfunction.

Keywords: von Willebrand factor, endothelium, heart, immunohistochemistry

For citation: Chumasov E. I., Petrova E. S., Korzhhevskii D. E. Structural and functional peculiarities of the endothelium of heart vessels of mature rats according to immunohistochemical studies. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(2):70–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-70-77

Введение

Изучению эндотелия, одного из структурных компонентов стенки сосудов, в настоящее время уделяется большое внимание [1–5] в связи с недостаточным знанием его структурно-функциональных особенностей и его роли в развитии широко распространенных заболеваний, таких как атеросклероз, диабет, варикозная болезнь вен, сердечная недостаточность и др. Считается, что в основе развития многих из них лежит дисфункция эндотелия. Эндотелий – полифункциональная ткань. Она обеспечивает транспортную и барьерную функции крови, участвует в регуляции сосудистого гомеостаза, выполняет протромбогенную и антитромбогенную функции, вырабатывает множество регуляторных факторов. Проявления эндотелиальной дисфункции связывают с нарушением синтеза вырабатываемых эндотелиоцитами биологически активных веществ – фактора Виллебранда (фВ), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), ангиотензина-II, -IV, фактора-VIII, эндотелина-1, CD63, оксида азота и др. Одним из маркеров эндотелиальных клеток является фактор Виллебранда [3, 6–11]. В 70–80-х гг. прошлого столетия открыта секреторная функция эндотелием фВ, осуществляющаяся по механизму экзоцитоза [12, 13]. Несмотря на имеющиеся достижения в этом направлении, многие вопросы биологии развития, морфологии и функции эндотелия по-прежнему остаются малоизученными. Недостаточно еще данных о последовательности становления микроциркуляторного русла в онтогенезе в различных тканях и органах, о динамике цитодифференцировки ЭК в различных типах сосудов. Отсутствуют работы, посвященные морфологическим изменениям эндотелиальных клеток, их секреторной активности, фВ в возрастном аспекте, а также судьбе телец Вейбеля – Паладе.

Целью исследования явилось изучение морфофункциональных особенностей эндотелия сосудов сердца половозрелой крысы с помощью иммуногистохимического (ИГХ) маркирования фактора Виллебранда.

Материал и методы исследования

В работе использованы крысы «Вистар» в возрасте 3 месяцев ($n=12$). Во всех экспериментах при

эвтаназии животных соблюдали международные правила Хельсинкской декларации о гуманном обращении с животными и «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.). Исследование было одобрено местным этическим комитетом Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия (протокол № 3 от 30 ноября 2017 г.).

Крыс умерщвляли передозировкой паров этилового эфира, выделяли сердце и фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида в течение 1 суток [14]. После соответствующей обработки материал заливали в парафин и изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Для выявления эндотелиоцитов была применена иммуногистохимическая реакция на фВ [3]. Следует отметить, что данный метод имеет высокую избирательную способность для выявления ЭК [4]. В подтверждение адекватности и качественной оценки метода на соседнем последовательном срезе через сердце был выполнен отрицательный контроль. Результаты такого ИГХ-исследования представлены на рис. 1. Для выявления фВ использовали поликлональные кроличьи антитела в разведении 1:250 (*Dako*, Дания). В качестве вторичных антител применяли реагенты из набора Reveal Polyvalent HRP/DAB Detection System kit (*SpringBioscience*, США). Для визуализации продукта иммуногистохимической реакции использовали хромоген DAB+ (*Dako*, Дания). Часть срезов подкрашивали толуидиновым синим и ядерным прочным красным. Препараты исследовали под микроскопом Leica DM750, фотосъемку выполняли с помощью фотокамеры ICC50 (*Leica*, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде чем перейти к морфологическому описанию препаратов сердца половозрелой крысы, следует отметить высокую избирательную способность используемого иммуногистохимического метода окрашивать ЭК в черно-коричневый цвет. Выявление в эндотелиальных клетках фактора Виллебранда зависит от типа кровеносных сосудов, их топографии,

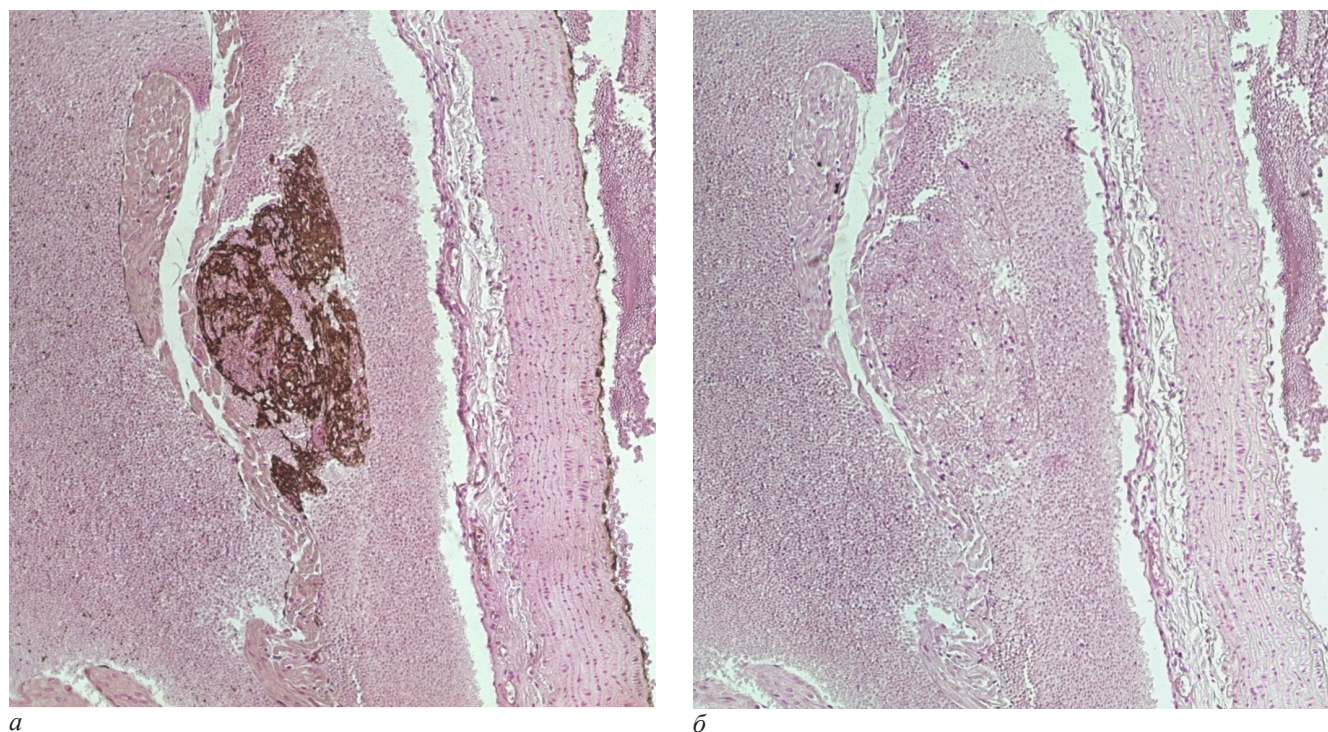


Рис. 1. Оценка иммуногистохимической реакции на фВ на последовательных срезах через сердце 3-месячной крысы:
 а – ИГХ реакция на фВ, подкрашивание красным прочным; б – отрицательный контроль, подкрашивание ядерным прочным красным. $\times 100$

Fig. 1. Immunohistochemical reaction to vWF in adjacent sections through the heart of a three month old rat:

а – vWF-immunohistochemistry, staining with nuclear fast red; б – negative control, staining with nuclear fast red. $\times 100$

стадий постнатального онтогенеза и функциональных изменений микроциркуляторного русла сердца. ИГХ-исследование, выполненное при оценке позитивной или негативной реакции ЭК к фВ (фВ⁺ или фВ⁻) в сосудах сердца 3-месячных крыс, позволило выявить ряд интересных особенностей.

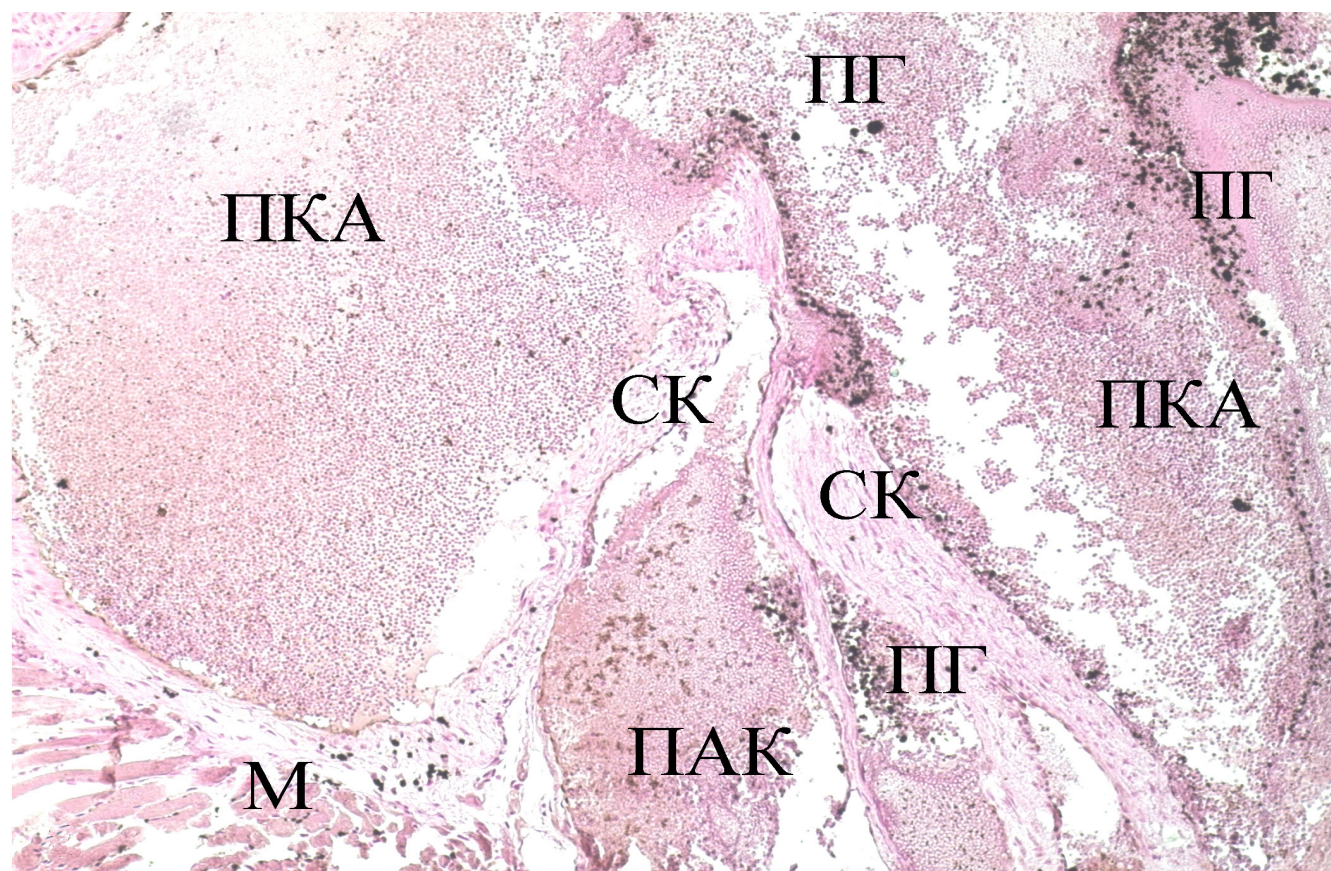
У всех исследованных животных на тотальных продольных срезах, сделанных через все отделы сердца, визуально, без специального окрашивания, можно видеть область, содержащую структуры черно-коричневого цвета. При лупном увеличении микроскопа ($\times 2,7$) видно, что этот участок сердца соответствует так называемому «подаортальному конусу» (ПАК). Это полость, ограниченная плотной тканью фиброзного кольца и клапанного аппарата, являющаяся продолжением полости левого желудочка, имеет форму треугольника (рис. 2). Широкая сторона треугольника обращена к створкам и отверстию аортального клапана, а вершина связана с полостью левого желудочка. В ПАК постоянно имеет место кровенаполнение, характеризующееся стазом эритроцитов (ЭР) и наличием в ее центральной части массового скопления пигментных глыбок.

После применения ИГХ-реакции на фВ оказалось, что наиболее интенсивная реакция наблюдается также в области ПАК, где отмечается высокая плотность клеточных элементов, главным образом ЭР. При большом увеличении микроскопа видно, что фВ⁺ зернистость представлена различного размера черного или коричневого цвета гранулами, которые встречаются в плазме крови и в тромбоцитах. В результате в центре ПАК формируется многослойная трехмерная цитоархитектоника из зернистости и конгломерата клеток – ЭР, лейкоцитов, тромбо-

цитов, а также пигментных глыбок. На периферии от центра ПАК формируется более разреженный слой. В нем хорошо видны ЭР и многочисленные иммуноположительные гранулы. Кроме мелких и крупных (0,1–0,5 мкм) округлых или сферической формы, встречаются также палочковидной формы гранулы длиной от 1 до 4 мкм.

Кроме перечисленных фВ⁺ гранулярных элементов, в зоне ПАК присутствуют, как отмечалось ранее, пигментные структуры различных размеров и формы. Они имеют вид глыбок и кластеров, окрашенных в интенсивно-черный цвет и довольно часто встречаются в соединительной ткани фиброзного кольца и створок клапанов. Часть пигментных цепочечных тяжей прослеживается непосредственно в просвете ПАК среди форменных элементов крови (рис. 2, а). Одни из них прилежат к аблюминальной (люминальной) поверхности эндотелия створок клапанов и частично эндокарда предсердий и желудочков; другая часть пигментных глыбок собраны в виде извитых лент (рис. 2, а). Глыбки пигмента и зернистость обнаруживаются также в ткани фиброзного кольца.

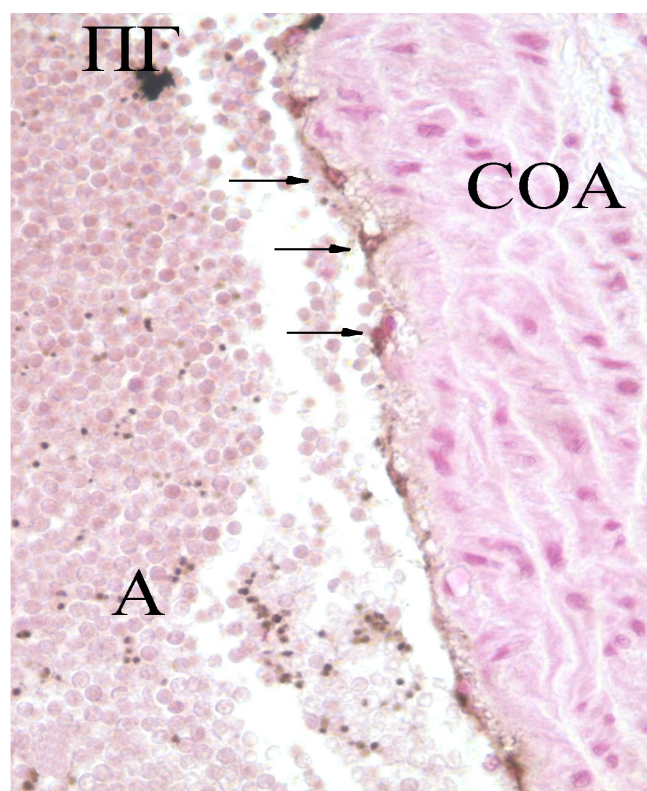
Далее следует остановиться на морфологических особенностях и характеристике эндотелиальных клеток этой области. Как оказалось, интенсивность реакции ЭК к белку фВ неодинакова и зависит от топографии эндотелия, а также от прилежащей к нему ткани. При сравнении эндотелиев, выстилающих интиму корня аорты, коронарных артерий, створок клапанов, фиброзного кольца, эндокарда предсердий и желудочков эндотелиальные клетки различаются. Наиболее выраженной ИГХ-реакцией обладает эндотелий интимы аорты, коронарных артерий и фиброзного кольца (рис. 2). Их фВ⁺ ЭК окрашиваются в темно-



а



б



в

Рис. 2. Область подаортального конуса, клапанного аппарата и пигментные структуры: а – общий вид; б – фрагмент эндотелия, выстилающего внутреннюю поверхность фиброзного кольца; в – фрагмент эндотелия интимы корня аорты; ПКАК – подартериальный конус; ПКА – полость корня аорты; СК – створки клапанного аппарата; ПГ – пигментные включения; стрелки – эндотелиальные клетки; А – полость аорты; СОА – средняя оболочка стенки аорты. Иммуногистохимическая реакция на фактор Виллебранда, окраска ядерным прочным красным.
Ув.: $\times 100$ (а); $\times 400$ (б, в)

Fig. 2. Podaortalny cone, valves of the aorta and pigment structures: а – general view; б – a fragment of the endothelium on the inner surface of the fibrous ring of the valve; в – a fragment of the aortic intimal endothelium; ПКАК – a subaortic cone; ПКА – aortic cavity at its base; СК – valve apparatus; ПГ – pigment; arrows – endothelial cells; А – aortic cavity; СОА – media walls of the aorta. vWF – immunohistochemistry, staining with nuclear fast red. $\times 100$ (а); $\times 400$ (б, в)

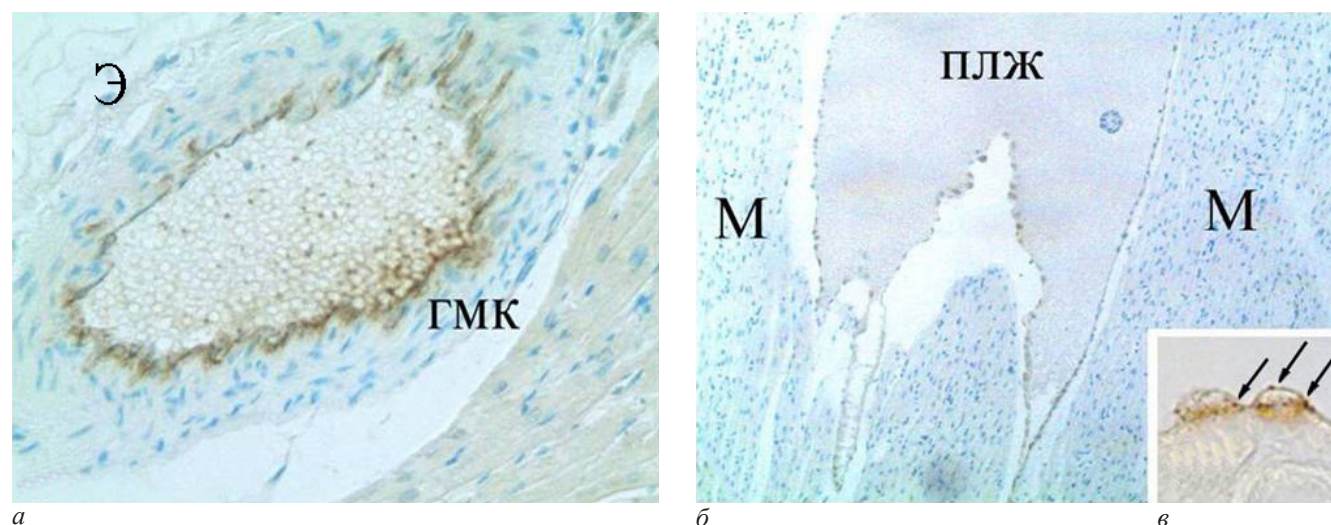


Рис. 3. Эндотелий интимы коронарной артерии эпикарда (а) и эндокарда левого желудочка сердца крысы (б, в):

Э – эпикард; ГМК – гладкомышечные клетки средней оболочки; ПЛЖ – полость левого желудочка; М – миокард, фВ⁺ секреторные гранулы (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на фактор Виллебранда, окраска толуидиновым синим (а, б). Ув.: ×400 (а); ×100 (б); ×1000 (в)

Fig. 3. Endothelium of the intima of the coronary artery epicardium (a) and the endocardium of the left ventricle of the rat heart (б, в):

Э – the epicardium; ГМК – the smooth muscle cells of the media; ПЛЖ – the cavity of the left ventricle; М – myocardium, vWF⁺ secretory granules (arrows). vWF – immunohistochemistry, staining with toluidine blue (а, б). ×400 (а); ×100 (б); ×1000 (в)

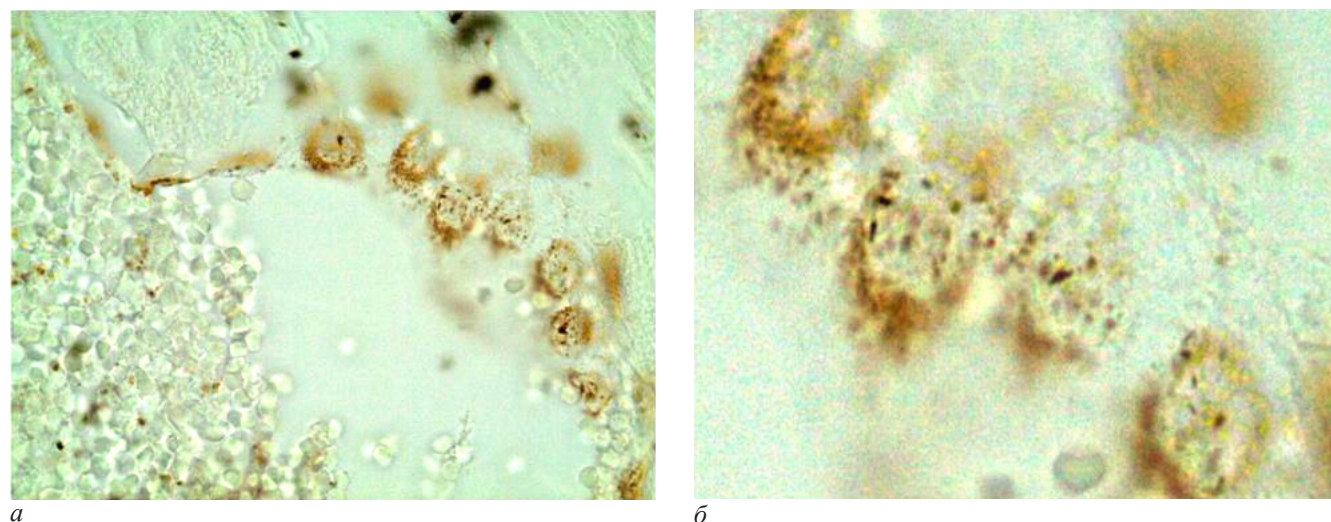


Рис. 4. Палочковидные и округлые структуры в эндотелиоцитах: а – общий вид; б – фрагмент а. Иммуногистохимическая реакция на фВ. Ув.: ×400 (а), ×1000 (б)

Fig. 4. Rod-shaped and rounded structures in endotheliocytes: а – general view; б – fragment of а. vWF – immunohistochemistry. ×400 (а), ×1000 (б)

коричневый или черный цвет. На продольных средах клетки имеют веретеновидную или треугольную форму, слегка выбухающее в просвет сосуда светлое ядро и нередко зернистую вакуолизированную цитоплазму (рис. 2, в). Вакуоли располагаются, как правило, в базальной части ЭК, на границе с соединительной тканью фиброзного кольца (рис. 2, б) или с гладкомышечными клеткам стенки аорты (рис. 2, в). На границе с кровью часто удается проследить, как от аблюминальной поверхности в просвет аорты или в полость ПАК выделяются фВ⁺ цитоплазматические гранулы или цепочечно-гранулярные тяжи. При этом видно, что они находятся повсеместно в тесной связи с форменными элементами крови (ЭР, лейкоцитами и тромбоцитами). Приведенные морфологические признаки, такие как изменение формы, вакуолизация цитоплазмы, выделение фВ⁺ гранул в кровь, служат отражением реактивного состояния и повышенной

функциональной секреторной активности ЭК. Часто можно наблюдать слияние или слипание гранул в группы, кластеры и конгломераты, которые приобретают интенсивно-черный цвет.

Эндотелий эндокарда, выстилающий полости предсердий и желудочков, в отличие от области основания сердца, характеризуется наличием сильно уплощенных клеток, ровной гладкой поверхностью и умеренной положительной реакцией на фВ (рис. 3, б). Но и в нем можно встретить при большом увеличении микроскопа участки эндотелия, особенно в местах перехода ЭК эндокарда желудочков в эндотелий полости синусоидных сосудов (возможно, сосуды Тебезия). Здесь ЭК имеют гипертрофированный вид, округлые ядра, выбухающие в просвет полости, а в цитоплазме их находятся хорошо выраженные немногочисленные фВ⁺ секреторные гранулы (рис. 3, в).

Гистологический анализ сосудов миокарда показал, что только часть средних и мелких коронарных артерий в его глубоких слоях имеют умеренную положительную ИГХ к фВ (рис. 3, а). Большинство сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) миокарда предсердий и желудочков половозрелых крыс иммунонегативны к фВ.

Наряду с многочисленными интактными капиллярами, в миокарде иногда встречаются участки с признаками частичного повреждения или гибели их ЭК. В этих участках между пучками миокардиоцитов можно видеть место прерывания хода КП, очаговое скопление клеток, а также фВ⁺ структуры черного цвета. Среди последних различаются разных размеров (0,1–0,5 мкм) гранулы округлой формы, а также палочковидные структуры, имеющие размеры от 1,5 до 3–4 мкм. Аналогичные структуры выявляются в эндотелии (рис. 4).

В предыдущем исследовании, выполненном на сердце новорожденной крысы в период продолжающегося ангиогенеза, с помощью ИГХ к фВ нами была описана морфология и начальные стадии развития секреторной активности ЭК в различных отделах сердца [4]. Было установлено, что интенсивное выделение фВ⁺-гранул в плазму крови развивающихся капилляров синусоидного типа в эпикарде и миокарде наблюдалось с 1-го дня рождения и продолжалось в течение 10–20 дней после рождения. Важно отметить, что в плазме крови подаортального конуса фВ-иммуноположительная зернистость у новорожденных животных еще отсутствовала.

В настоящей работе установлено, что у половозрелых животных интенсивность реакции на фВ в эндотелии сердца имеет тенденцию заметного ослабления в направлении от основания сердца к его верхушке, что не наблюдалось у новорожденных крысят. Наиболее выраженная фВ⁺-реакция обнаружена в области корня аорты, выстилки фиброзного кольца, клапанного аппарата, а также в полости ПАК. В ЭК сосудов микроциркуляторного русла миокарда она слабо выражена или совсем отсутствует. В первом случае, в области корня аорты, это может быть обусловлено особенностями повышенной механической нагрузки и повышенной гемодинамики, а во втором – адаптивными приспособительными реакциями, связанными с изменениями регуляции тонуса и артериального давления. Различия в интенсивности ИГХ-реакции к фВ ЭК сосудов сердца в разных отделах, вероятнее всего, отражает оптимальную физиологическую реакцию сосудистого русла сердца половозрелой крысы и носит адаптивный характер с целью обеспечения поддержания гемостаза.

Как отмечалось ранее, некоторые описанные в настоящей работе фВ⁺-структуры имеют палочковидную форму и по строению похожи на тельца Вейбеля – Паладе (ВП). ВП – органеллы, которые представляют собой резервуары накопления синтезируемых в аппарате Гольджи секреторных белков фВ [12, 13, 15–17]. Это гликопротеиды нитчатой спиралевидной структуры в виде трубочек диаметром 100–200 нм, уложенных в плотный пакет, окруженный собственной цитоплазматической мембраной.

В литературе описана динамика экспрессии фВ от низкомолекулярных предшественников (протомеров) до высокомолекулярной массы белков – мультимеров [9, 11, 18]. Изучены механизмы экзоцитоза в окружающую среду различных факторов белковой и небелковой природы: фВ, Р-селектин, VIII-фактор и др. [11, 16, 19–21]. Выходя в плазму крови, они связываются с клетками крови (нейтрофилами, ЭР, кровяными пластинками) и участвуют в регуляции гемостаза и образовании тромбов [15, 21]. Было показано *in vitro* и *in vivo*, что активное высвобождение перечисленных факторов регуляции гемостаза, включая фВ, происходит в ответ на определенные стимулы (воздействия), например, тромбина, Rad24, гистамина, повышение ионов кальция, адреналина, АМФ в клетке и др. С помощью трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии, а также конфокальной микроскопии было продемонстрировано, что ЭК после стимуляции становились сильно вакуолизированными, и на их апикальной поверхности появлялись кратеры или поры [10–12, 16]. В настоящей работе мы наблюдаем сходные процессы на светооптическом уровне. Такие вакуолизированные ЭК с признаками секреторной активности в нашем исследовании были выявлены в эндотелиях ПАК, корня аорты и выстилки фиброзного кольца.

В литературе описаны три способа экзоцитоза фВ эндотелиальными клетками [15, 16]. *Первый* – конститутивный, или обычный, экзоцитоз. *Второй* – регулируемый, когда из нескольких слившихся телец ВП с поверхностной цитоплазматической мембраной через мельчайшие поры (12 нм) люминальной поверхности клетки в плазму выходят низкомолекулярные фракции фВ⁺ белка, и *третий* – мультигранулярный экзоцитоз, при котором тельца объединяются и выделяют через цитоплазматическую мембрану крупные белковые комплексы в виде шнуров и тяжей, называемые авторами [15] «pods» (стручки). Выделение в плазму крови фВ⁺ зернистости, гранулярных цепочечных структур, заключенных в фибрин, было нами проиллюстрировано недавно на светооптическом уровне [4]. При этом следует подчеркнуть, что сами тельца ВП не покидают цитоплазму ЭК.

По данным специальной литературы, группы свободных палочковидных телец ВП описаны в питательных средах культур и в лизатах ЭК в пробирке [17, 18, 21]. Появление телец ВП в культуральной среде объясняется гибелью ЭК или нарушением целостности цитоплазматической мембраны. Факты обнаружения у здоровых крыс палочковидных фВ⁺- и фВ⁻-структур в тканях сердца указывает на то, что они появляются в результате естественной гибели или репаративной регенерации части капилляров в онтогенезе.

Исследователи, изучающие сердце животных и человека на обычных гистологических препаратах, нередко отмечают присутствие в плазме крови зернистости и пигментных структур. Практически во всех изученных случаях мы тоже столкнулись с этим фактом. Установлено, что основная масса, как фВ⁺-так и фВ⁻-зернистости и пигментных структур, локализуется в области корня аорты, клапанного аппарата. Однако наиболее высокое содержание зернистых и

пигментных структур черного цвета мы наблюдали в полости так называемого подаортального конуса.

В отношении обнаруженной в контрольных препаратах темно-коричневой зернистости, которая не совпадает с реакцией на фВ в эндотелиоцитах, можно высказать предположение, что она является артефактом, возникающим в результате формалиновой фиксации, либо неизвестной природы пигментом. Менее вероятно, что она представляет собой гранулы гемосидерина, образующегося в результате гибели эритроцитов. В настоящем исследовании с помощью селективного ИГХ-маркера получены факты, позволяющие подтвердить мнение о том, что значительная часть обнаруженной зернистости в крови полостей сердца представляет фактор Виллебранда, который либо является продуктом секреции эндотелиоцитов, либо соответствует агрегатам тромбоцитов.

Выводы

В настоящей работе установлены различия в интенсивности иммуногистохимической реакции на фактор Виллебранда эндотелия из разных отделов сердца половозрелых животных. Максимальная концентрация фВ⁺ выявлена в эндотелии, выстилающем подаортальный конус, области корня аорты, и выстилке фиброзного кольца. Реакция слабо выражена в эндокарде предсердий и желудочков и отсутствует в капиллярах микроциркуляторного русла миокарда. Выявлены особенности распределения продуктов секреции фВ в полости подаортального конуса. Полученные данные могут представлять большой интерес не только для морфологов, но и для клиницистов, поскольку будут способствовать пониманию механизмов региональной специализации эндотелиоцитов и выяснению топографических особенностей предрасположенности к эндотелиальной дисфункции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Банин В. В. Роль внеклеточного матрикса в регуляции ангиогенеза // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 13–19. [Banin VV. Rol' vnekletocnogo matriksa v reguljacii angiogeneza. Regionarnoe krovoobrabovanie i mikroциркуляция. 2006;5(1):13–19. (In Russ.)].
2. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrišev NN. Funkcional'naja geterogenost' jendotelija (obzor). Arterial'naja gipertenzija. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
3. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Сухорукова Е. Г. и др. Фактор Виллебранда эндотелиоцитов кровеносных сосудов и его использование в иммуноморфологических исследованиях // Мед. академ. журн. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 34–40. [Korzhevskij DJE., Kirik OV., Suhorukova EG., Alekseeva OS., SHajdakov EV. Faktor Villebranda jendotelioctov krovenosnyh sosudov i ego ispol'zovanie v immuno-

morfologicheskikh issledovanijahe. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2017;17(1):34–40. (In Russ.)].

4. Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Коржевский Д. Э. Структурно-функциональная характеристика эндотелиальных клеток сосудов сердца новорожденной крысы (иммуногистохимическое исследование) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 80–85. [CHumasov EI, Petrova ES, Korzhevskij DJE. Strukturno-funkcional'naja harakteristika jendotelial'nyh kletok sosudov serdca novorozhdennoj krysy (immunogistohimicheskoe issledovanie). Regionarnoe krovoobrabovanie i mikroциркуляция. 2018;17(2):80–85. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-78-83.
5. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л. и др. Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине // Мед. академ. журн. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 7–23. [Shabrov AV, Apresjan AG, Dobkes AL, Ermolov SJU, Ermolova TV, Manasjan SG, Serdjukov SV. Rol' i metody ocenki jendotelial'noj disfunkcii v prakticheskoj medicine. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2017;17(1):7–23. (In Russ.)].
6. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия: патогенетическое значение и методы коррекции. – СПб.: СПб ИИЦ ВМА, 2007. – 269 с. [Petrišev NN. Disfunkcija jendotelija. Patogeneticheskoe znachenie i metody korrekcii. SPb., SPb IIC VMA, 2007:269. (In Russ.)].
7. Сухорукова Е. Г., Кирик О. В., Коржевский Д. Э. Выявление телец Вейбеля-Паладе при помощи иммуногистохимической реакции на фактор Виллебранда и конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 1. – С. 71–75. [Suhorukova EG, Kirik OV, Korzhevskij DJE. Vyjavlenie telec Vejbelja-Palade pri pomowi immunocitohimicheskoi reakcii na faktor Villebranda i konfokal'noj lazernoj mikroskopii. Morfologija. 2018;153(1):71–75. (In Russ.)].
8. Шайдаков Е. В., Евлахов В. И. Роль эндотелия в патогенезе хронической постэмболической легочной гипертензии // Ангиол. и сосуд. хир. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 22–27. [SHajdakov EV, Evlahov VI. Rol' jendotelija v patogeneze hronicheskoi postjemboli cheskoj ljogochnoj gipertenzii. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2016;22(1):22–27. (In Russ.)].
9. Babich V, Knipe L, Hewlett L, Meli A, Dempster J, Hannah MJ, Carter T. Differential effect of extracellular acidosis on the release and dispersal of soluble and membrane proteins secreted from the Weibel-Palade body. J. Biol. Chem. 2009;284(18):12459–12468. Doi: 10.1074/jbc.M809235200.
10. Michaux G, Cutler DF. How to roll endothelial cigar: the biogenesis of Weibel-Palade bodies. Traffic. 2004;5(2):69–78.
11. Valentijn KM, van Driel LF, Mourik MJ. Multigranular exocytosis of Weibel-Palade bodies in vascular endothelial cells. Blood. 2010;116(10):1807–1816. Doi: 10.1182/blood-2010-03-274209.
12. Wagner DD, Bonfanti R. von Willebrand factor and the endothelium. Mayo Clin. Proc. 1991;66(6):621–627.
13. Weibel ER, Palade GE. New cytoplasmic components in arterial endothelia. J. Cell Biol. 1964;(23):101–112.
14. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Петрова Е. С. и др. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии / под ред Д. Э. Коржевского. – 2-е изд., испр. и доп. СПб., 2014. – 119 с. [Korzhevskij DJE, Kirik OV, Petrova ES, Karpenko MN, Grigor'ev IP, Suhorukova EG, Kolos EA, Giljarov AV. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primenenie metodov immunogistohimii / pod red D. Je. Korzhevskogo. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. SPb., 2014:119. (In Russ.)].
15. Nightingale N, Cutler D. The secretion von Willebrand factor from endothelial cells; an increasingly complicated

story. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(1):192–201. Doi: doi:10.1111/jth.12225.

16. Richardson M, Tinlin S, De Reske M. Morphological alterations in endothelial cells associated with the release of von Willebrand factor after thrombin generation in vivo. *Arterioscler. Thromb.* 1994;14(6):990–999.

17. Weibel ER. Fifty years of Weibel–Palade bodies: the discovery and early history of an enigmatic organelle of endothelial cells. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10:979–984. Doi: doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04718.x.

18. Huang RH, Wang Y, Roth R, Yu X, Purvis AR, Heuser JE, Egelman EH, Sadler JE. Assembly of Weibel–Palade body-like tubules from N-terminal domains of von Willebrand factor. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2008;105(2):482–487. Doi: doi:10.1073/pnas.0710079105.

19. Boneu B, Abbai M, Plante J, Bierme R. Letter: Factor-VIII complex and endothelial damage. *Lancet.* 1975;1(7922):1430.

20. Fujimoto S. Degranulation of endothelial specific granules of the toad aorta after treatment with compound 48/80. *Anat. Rec.* 1982;203(2):197–204. Doi: 10.1002/ar.1092030202.

21. Kumar RA, Moake JL, Nolasco L, Bergeron AL, Sun C, Dong JF, McIntire LV. Enhanced platelet adhesion and aggregation by endothelial cell-derived unusually large multimers of von Willebrand factor. *Biorheology. Biorheology.* 2006;43(5):681–691.

Информация об авторах

Чумасов Евгений Иванович – д-р биол. наук, профессор, старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры биоло-

гии, экологии и гистологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

Петрова Елена Сергеевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

Коржевский Дмитрий Эдуардович – д-р мед. наук, профессор РАН, зав. Лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

Authors information

Chumasov Evgeny Ivanovich – professor, senior researcher, Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Department of General and Special morphology. Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, professor of the Department of Biology, Ecology and Histology, St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

Petrova Elena Sergeevna – PhD, senior researcher, Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Department of General and Special morphology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

Korzhevskii Dmitrii Eduardovich – Doctor of Medicine (MD) in Histology and Cytology; Professor of the Russian Academy of Sciences, Chef of the Laboratory of Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Department of General and Special morphology, Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки).

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 помогали 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 полиграфическим 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 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. Подрисуточные 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 изображение 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 подрисуточную 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

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

- 14.01.04 – Internal medicine (Medical Sciences);
- 14.01.05 – Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.11 – Nervous diseases (Medical Sciences);
- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences);
- 14.01.17 – Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.26 – Cardiovascular surgery (Medical Sciences).

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 Geographi-

cal 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.microcirc.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