



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

№ 4 (72)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Горбачёв В. И., Брагина Н. В., Горбачёв С. В.
О взаимосвязи внутричерепного давления
и кровотока при позиционировании у больных
с острым повреждением головного мозга

4

Gorbachev V. I., Bragina N. V., Gorbachev S. V.
About interrelation of intracranial pressure and cerebral
blood flow when positioning at patients with acute brain
damage

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Долгова Е. В., Федорович А. А., Мартынюк Т. В.,
Рогоза А. Н., Чазова И. Е.**
Функциональное состояние периферического
и микроциркуляторного кровотока у больных
с легочной гипертензией на фоне системных
заболеваний соединительной ткани

11

**Dolgova E. V., Fedorovich A. A., Martynyuk T. V.,
Rogoza A. N., Chazova I. Ye.**
Functional state of peripheral and microcirculatory
blood flow in patients with pulmonary hypertension
on the background of systemic connective
tissue diseases

Степанова А. П., Каронова Т. Л., Галагудза М. М.
Показатели микроциркуляции у больных сахарным
диабетом II типа с диабетической периферической
нейропатией на фоне терапии различными дозами
витамина D

19

Stepanova A. P., Karonova T. L., Galagoudza M. M.
Indicators of microcirculation in patients with type 2
diabetes with diabetic peripheral neuropathy during
therapy with various doses of vitamin D

Васильев А. Ю., Петрова Е. Б.
Технология Velocity Vector Imaging и стандартная
эхокардиография в оценке функции левого желудочка у
пациентов с ишемической болезнью сердца до и после
операции коронарного шунтирования

29

Vasiliev A. Yu., Petrova E. B.
Velocity Vector Imaging technology and standard
echocardiography in evaluation of left ventricular
function in patients with coronary artery disease
before and after coronary bypass surgery

Мезенцева Л. В.
Особенности проявления функциональной асимметрии
показателей микроциркуляции при физических
нагрузках на верхние конечности

37

Mezentseva L. V.
Specificity of manifestation of functional asymmetry
microcirculation parameters at physical loads on the
upper limbs

Крылов В. В.
Сравнительная характеристика поражения коронарного русла при различной степени ишемической митральной недостаточности

45 Krylov V. V.
Comparative characteristics of coronary artery damage in different degree of ischemic mitral regurgitation

Щурова Е. Н., Леончук С. С., Попков Д. А.
Исследование микроциркуляции мягких тканей в области оперативного вмешательства до и после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп у больных церебральным параличом

51 Shchurova E. N., Leonchuk S. S., Popkov D. A.
Study of soft tissue microcirculation in surgical intervention zone before and after single-stage correction of feet multicomponent deformities in patients with cerebral palsy

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

Щербак Н. С., Гурбо А. Г., Юкина Г. Ю., Томсон В. В., Шляхто Е. В.
Влияние ишемического посткондиционирования на изменение уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах неокортекса крыс при глобальной ишемии головного мозга

58 Shcherbak N. S., Gurbo A. G., Yukina G. Yu., Thomson V. V., Shlyakhto E. V.
Effect of ischemic postconditioning on change of immunoreactivity level to PECAM-1/CD31 in rat neocortex structures after global brain ischemia

Муровец В. О., Ленцман М. В.
Нейропротекторная эффективность креатин-аминокислотного комплекса в модели ишемического инсульта у крыс

65 Mourovets V. O., Lentsman M. V.
Neuroprotective efficiency of creatine-aminoacid complex compound in the model of ischemic stroke in rats

Иванов А. Н., Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Пронина Е. А., Лагутина Д. Д.
Изменение показателей микроциркуляции при аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на фоне экспериментального сахарного диабета у крыс

72 Ivanov A. N., Popyhova E. B., Stepanova T. V., Pronina E. A., Lagutina D. D.
Changes in microcirculation induced by autotransplantation of skin flaps in experimental diabetes mellitus rats

Файзуллина Д. Р., Грызунов В. В., Беркович А. Е.
Изменение кожного кровотока при HIFU-индуцируемой дегрануляции тучных клеток

81 Faizullina D. R., Grizunov V. V., Berkovich A. E.
Blood flow modification attached to HIFU exposure mast cell degranulation

Правила для авторов

89 Author guidelines

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),

G. I. Lobov (Saint-Petersburg, Russia),

V. E. Milyukov (Moscow, Russia),

K. M. Morozov (Moscow, Russia),

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

Axel Pries (Berlin, Germany),

Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal)

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

S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),

S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),

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

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. — главный редактор
(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Власов Т. Д. — заместитель главного редактора
(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Тульцева С. Н. — ответственный секретарь
(Санкт-Петербург),

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

профессор Вааге Г. (Осло, Норвегия),

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

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

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

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

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

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

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

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

д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),

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 Салдана 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).

РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова

197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Издательство ООО «СП Минимакс»

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

Редакция: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.

Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 21.11.2019 г.

Формат: А4

Печать офсетная

Тираж 1000

Заказ № 179

УДК [616.831–005.1:611.91]:612.14
DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-4-10

В. И. ГОРБАЧЁВ, Н. В. БРАГИНА, С. В. ГОРБАЧЁВ

О взаимосвязи внутричерепного давления и кровотока при позиционировании у больных с острым повреждением головного мозга

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия

664049, Россия, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, д. 100
e-mail: gorbaty-irk@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 11.06.19; принята к печати 18.10.19

Резюме

Изменение угла наклона головного конца кровати является рутинным методом позиционирования пациента для коррекции внутричерепной гипертензии. В отделениях реанимации и интенсивной терапии положения головного конца кровати варьируют от 0 до 60°, при этом не существует единого мнения о том, какое из них наиболее эффективно. В статье представлен обзор важнейших современных публикаций в отечественной и зарубежной литературе по проблеме взаимосвязи позиционирования с изменениями внутричерепного давления, системной и церебральной гемодинамики у пациентов нейрореанимационного профиля, в том числе по базам данных eLibrary, PubMed по ключевым словам «позиционирование», «смена положения», «угол наклона головного конца кровати», «внутричерепное давление», «церебральное перфузионное давление», «мозговой кровоток», «острое церебральное повреждение» и их комбинациям. Для большинства пациентов с острым церебральным повреждением, независимо от этиологического фактора, предпочтительным является положение 15–30°. Однако в ряде случаев манипуляции с головным концом кровати могут приводить к необратимым ишемическим повреждениям вследствие снижения системного и перфузионного давления, а также мозгового кровотока. Таким образом, выбор положения оптимального угла наклона головного конца при церебральной патологии остается обсуждаемым вопросом. Таким образом, индивидуальная тактика позиционирования у пациентов с острым повреждением головного мозга позволяет выбрать правильную тактику интенсивной терапии и повысить качество результатов лечения.

Ключевые слова: позиционирование, внутричерепное давление, мозговой кровоток

Для цитирования: Горбачёв В. И., Брагина Н. В., Горбачёв С. В. О взаимосвязи внутричерепного давления и кровотока при позиционировании у больных с острым повреждением головного мозга. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(4):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-4-10.

UDC [616.831–005.1:611.91]:612.14
DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-4-10

V. I. GORBACHEV, N. V. BRAGINA, S. V. GORBACHEV

About interrelation of intracranial pressure and cerebral blood flow when positioning at patients with acute brain damage

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Russia, Irkutsk
100 Yubileibii mkr., Irkutsk, Russia, 664049
e-mail: gorbachevvi@yandex.ru

Received 11.06.19; accepted 18.10.19

Summary

Changing of «head – of – the bed» position is a routine method of positioning the patient to correct intracranial hypertension. In intensive care units, the «head – of – the bed» position vary from 0 to 60°, and there is no consensus on which of them is most effective. The review of the major publications in the domestic and foreign literature about the problem of interrelation between positioning and changes of intracranial pressure, system and cerebral hemodynamic in patients with brain damage including databases eLibrary, PubMed, with the key words «hyperthermia», «positioning», «slope angle of the head of bed», «intracranial pressure», «cerebral perfusion pressure», «cerebral blood flow», «brain damage», and their combination. It is believed that the majority of patients with cerebral damage, regardless of the etiological factor, is preferable to 15–30° «head – of – the bed» position. In some cases manipulation of the head of the bed can lead to irreversible ischemic damage, due to the reduction of system and perfusion pressure, and cerebral blood flow. Thus, the selection of the optimal body position in acute cerebral pathology remains a debated issue. In this way, individual tactics of positioning in patients with cerebral damage allows choosing the correct intensive care and improving the treatment results.

Keywords: positioning, intracranial pressure, cerebral blood flow

For citation: Gorbachev V. I., Bragina N. V., Gorbachev S. V. About interrelation of intracranial pressure and cerebral blood flow when positioning at patients with acute brain damage. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019; 18(4):4–10. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-4-10.

Введение

Оптимизация интенсивной терапии пациентов с внутричерепными кровоизлияниями (ВЧК) – актуальная проблема современной неврологии и нейрохирургии [1, 2]. В настоящее время большая часть методов, используемых в работе реанимационных отделений, непосредственно связана с профилактикой вторичных ишемических повреждений головного мозга.

Снижение внутричерепного давления (ВЧД), поддержание нормокапнии, увеличение концентрации кислорода во вдыхаемой смеси, создание артериальной гипертензии, гипervолемии и гемодилюции – все эти мероприятия способствуют восстановлению и поддержанию оптимальной церебральной перфузии и оксигенации [1, 2]. Изменение угла наклона головного конца кровати у нейрореанимационных больных является рутинным и относительно простым методом коррекции внутричерепной гипертензии (ВЧГ). В отделениях интенсивной терапии положения головного конца кровати варьируют от 0 до 60°, при этом до сих пор не существует единого мнения о том, какое из них наиболее эффективно снижает внутричерепное давление и не компрометирует при этом церебральный кровоток (рисунок).

Считается, что для большей части пациентов с церебральной патологией, независимо от этиологического фактора, предпочтительным является положение головного конца кровати под углом 15–30°. Известны различные патофизиологические механизмы, которые объясняют влияние изменения положения тела на системное и внутричерепное давление и церебральное перфузионное давление (ЦПД). Среди них – среднесуточные колебания артериального давления (АД), нарушенный отток венозной крови, режим искусственной вентиляции легких, изменение эластичности грудной клетки и перераспределение спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Таким образом, выбор положения оптимального угла наклона головного конца при ВЧГ остается обсуждаемым вопросом.

В работе выполнена попытка оценить эффективность различных методов позиционирования больных с повреждением головного мозга на основании обзора литературных источников.

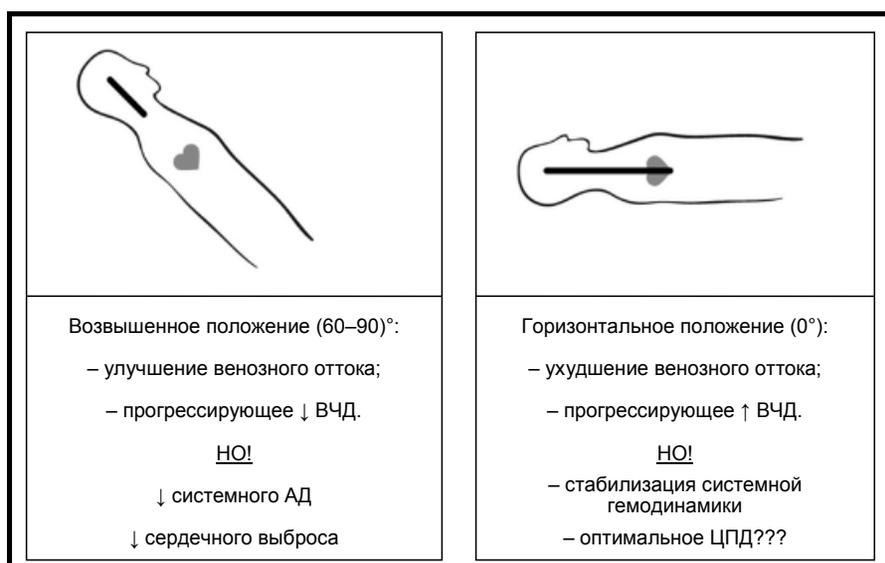
Различными авторами изучалось влияние позиционирования на венозный отток из полости черепа, внутричерепное, церебральное перфузионное давление и мозговой кровоток.

Венозный отток

Адекватное кровоснабжение мозга в значительной степени зависит от особенностей венозного оттока из полости черепа. Причиной постуральных колебаний ВЧД служит перераспределение СМЖ в пределах церебрального и спинального субарахноидальных пространств. В случае поднятия головного конца кровати над уровнем сердца в горизонтальном положении за счет увеличения гидростатического давления снижается уровень ВЧД. Церебральное и яремное венозное давление при подъеме головы снижается, что приводит к уменьшению церебрального венозного объема крови и к последующему снижению ВЧД [3]. J. A. Kenning et al. (1981) [4] предположили, что быстрое гидростатическое перемещение СМЖ в позвоночное субарахноидальное пространство от интракраниального понижает давление СМЖ. Существует вероятность того, что данные компенсаторные механизмы уже исчерпаны при длительной или злокачественной ВЧГ, в связи с чем у некоторых пациентов подъем головного конца кровати не приводит к ожидаемому эффекту [5].

Внутричерепное и церебральное перфузионное давление

Согласно данным большинства авторов, конкретизация изменения положения головного конца кровати является дилеммой, так как порой не гарантирует снижения ВЧД, а лишь способствует вторичному ишемическому повреждению головного мозга на фоне ослабленной церебральной ауторегуляции и нестабильной системной гемодинамики [6]. До настоящего времени ведутся споры о том, какой именно показатель – ВЧД или ЦПД – является наилучшим для планирования тактики интенсивной терапии и прогнозирования исхода заболевания при ишемическом повреждении мозга. В случае тяжелой черепно-



Влияние смены положения головного конца кровати на системную гемодинамику и ВЧД
 The effect of changing the position of the head end of the bed on systemic hemodynamics and ICP

мозговой травме (ЧМТ) часть авторов ориентируются на мониторируемые значения ВЧД [7, 8], другие же выбирают альтернативные методы управления системным АД с целью поддержания целевого уровня ЦПД (60–70 мм рт. ст.) [9–12]. Доказано, что при ЧМТ умеренное возвышение головного конца кровати (от 15 до 45°) приводит к клинически значимому снижению ВЧД. Подъем более 45°, напротив, может привести к выраженному ухудшению состояния из-за резкого уменьшения ЦПД [1, 13–17].

Многочисленные исследования демонстрируют четкую взаимосвязь между высоким ВЧД и неблагоприятным исходом заболевания у пациентов с тяжелой ЧМТ [18–20]. При этом следует отметить тот факт, до настоящего момента ни в одной из работ не доказано, что изолированное снижение ВЧД улучшает выживаемость данной категории больных. Доказано, что значения ВЧД выше 20–25 мм рт. ст. увеличивают риск развития вторичной церебральной ишемии. Именно поэтому любые методы, направленные на снижение ВЧД, а также стабилизирующие ЦПД, наиболее предпочтительны [19, 21]. Следовательно, мониторинг ВЧД и ЦПД должен являться основополагающей прерогативой в интенсивной терапии пациентов с тяжелым церебральным повреждением [22]. Основная цель терапии ЧМТ состоит в предотвращении или минимизации вторичных ишемических повреждений, чего возможно достичь лишь путем поддержания соответствующего ЦПД [23]. Согласно исследованиям, проведенным фондом травмы мозга (BTF), уровень ЦПД выше 70 мм рт. ст. обеспечивает достаточную перфузию тканей и предотвращает церебральную ишемию [23].

Непрерывная регистрация показателей ВЧД и церебральной гемодинамики выполнена в ряде исследований по позиционированию, при этом максимальные значения ВЧД зарегистрированы в горизонтальном положении больных [24–26]. Исследования Z. Feldman et al. (1992), K. March et al. (1990) и G. H. Schneider et al. (1993) не показали существенных изменений ЦПД между положениями 0° и 30°. В исследованиях J. Meixensberger (1997) и C. Winkelmann (2000) при увеличении угла наклона отмечался прирост ЦПД, тогда как в работах L. C. Parsons и M. M. Wilson (1984), а также M. Rosner и I. Coley (1986) в тех же условиях наблюдалось уменьшение ЦПД [27, 28].

Исследованиями изменений ВЧД, ЦПД, системного АД и давления в легочной артерии у больных в горизонтальном положении с последующим поднятием головного конца кровати до 15, 30 и 60° соответственно занимались Q. Durward et al. (1983). По их данным, минимальные значения ВЧД регистрировались в положениях 15 и 30°; при этом сердечный выброс и ЦПД практически не изменялись. Авторы заключили, что умеренное возвышение (15 или 30°) головного конца кровати при позиционировании больных обеспечивает необходимое уменьшение ВЧД без сопутствующего угнетения сердечной функции. Дальнейшее опускание (от 15 до 0°) или поднятие (от 30 до 60°) головного конца кровати могли ухудшить состояние больного из-за критичного нарастания ВЧД, снижения ЦПД и сердечного выброса [31]. M. Rosner и I. Coley (1986) [28] про-

анализировали зарегистрированные изменения ВЧД и ЦПД при позиционировании у 18 пациентов с различной степенью ВЧГ. Контроль показателей проводился в диапазоне 0–50°. При последовательном подъеме головного конца кровати на 10° наблюдалось снижение ВЧД (на 1 мм рт. ст. соответственно) в сочетании с уменьшением ЦПД (на 2–3 мм рт. ст.). При этом максимальное значение ЦПД, превышающее 70 мм рт. ст., было зафиксировано в горизонтальном положении. Заключение авторов было следующим: при необходимости поднятия головного конца кровати следовало оптимизировать тактику инфузионной терапии и с осторожностью применять препараты, влияющие на системную гемодинамику. G. Schneider et al. (1993) [30] применяли метод последовательной регистрации показателей ВЧД, ЦПД и содержания кислорода в луковице яремной вены ($SjVO_2$) в положениях 0, 15, 30 и 45° соответственно у 25 пациентов со сниженным внутричерепным комплайансом, находящихся в коматозном состоянии. Авторы выяснили, что увеличение угла наклона привело к снижению ВЧД. Так, в положении 30° наблюдалось его уменьшение на 92 % от исходного уровня. Изменения ЦПД и $SjVO_2$ при изменении положения головного конца кровати оказались статистически незначимыми. Изменения pO_2 ($ti-pO_2$), ЦПД, ВЧД и среднего артериального давления (САД) в положениях 0 и 30° оценивались также J. Meixensberger et al. (1997) [31]. Выборка включала в себя 22 пациента с ЧМТ в течение первых 12 суток после получения травмы. Авторы указывают, что при изменении положения головного конца уровень ВЧД был значительно ниже при 30°, чем при 0°; уровень САД оставался практически неизменным; значения ЦПД были несколько выше в положении 30°, чем при 0°; $ti-pO_2$ значимо не менялся. Таким образом, умеренный подъем головного конца (до 30°) уменьшает ВЧД, не влияя на системную гемодинамику и региональное мозговое кровообращение [31]. В работе M. V. Ledwith et al. (2010) [32] были исследованы 33 пациента с нейрохирургической патологией. Позиционные пробы проводили в 12 различных положениях. Использовали манипуляции с головным концом кровати и повороты тела больных. В исследовании было выявлено снижение церебральной оксигенации и увеличение ВЧД при поднятии головного конца, тогда как САД и ЦПД при позиционировании практически не изменялись. F. Mahfoud et al. (2010) [33] было зафиксировано резкое увеличение ВЧД и внутричерепного пульсового давления, параллельно со снижением САД, и уменьшение ЦПД при последовательном подъеме от 0 до 60°. По данным A. В. Ошорова и др. (2012) [34], снижение среднего ВЧД в положении 30° сменялось увеличением ВЧД при подъеме до 60°. При этом наблюдалась корреляция с повышением амплитуды ВЧД, которая развивалась на фоне снижения САД и ЦПД. Авторами выявлена и обратная корреляционная зависимость между динамикой амплитуды ВЧД и ЦПД. Авторами предложено использовать параметр амплитуды ВЧД в качестве ориентира для выявления церебральной гипоперфузии и декомпенсации пространственных резервов. Рост амплитуды ВЧД объяснен ими как

реализация каскада вазодилатации у пациентов с сохранной ауторегуляцией в ответ на снижение ЦПД. Возрастание же среднего ВЧД в положении 60° на фоне параллельного уменьшения АД и ЦПД косвенно подтверждает увеличение кровенаполнения мозга за счет вазодилататорного механизма.

Мозговой кровоток

Установлено, что ВЧД и ЦПД не могут с точностью отразить параметры мозгового кровотока (МК) и сохранность церебральной ауторегуляции [35–37]. Проведено множество исследований, где скорость МК рассматривалась параллельно с гемодинамическими показателями. В норме при подъеме головного конца кровати выше уровня сердца системное АД существенно не изменяется и поддерживается рефлекторно. Однако за счет улучшения венозного оттока имеет место снижение ЦПД и ВЧД. Мозговой кровоток при сохранной церебральной ауторегуляции меняется весьма незначительно, однако при нарушенной ауторегуляции, особенно в условиях выраженного ангиоспазма, подъем головного конца кровати может уменьшить МК.

Проведены исследования изменения скоростных показателей МК относительно положения тела. Z. Feldman et al. (1992) [36] при использовании метода Кети – Шмидта в положениях 0 и 30° не обнаружили значимых изменений ЦПД и линейной скорости кровотока (ЛСК) у пациентов с травматическим повреждением мозга. Исследовав 10 пациентов с внутричерепной патологией, G. Cunitz и W. Schregel (1996) [38] описали уменьшение ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) при проведении последовательного подъема головного конца 0° – 30° – 60°, согласившись с мнением Z. Feldman о клинической незначимости данного феномена. Противоположной точки зрения придерживались J. J. Moraine et al. (2000) [37]: ими отмечено значимое снижение скорости МК при подъеме головного конца до 45°, тогда как ЦПД оставалось стабильным. Проанализировав данные измерений давления в луковиче яремной вены, авторы заключили, что именно артериовенозный градиент давления, а не ЦПД, является определяющим фактором для изменений МК.

В работе S. Schwarzetal. (2002) [39] у 22 пациентов с обширным полушарным ишемическим инсультом (ИИ) выполнялась регистрация скоростных показателей МК при последовательной смене угла наклона (0, 15, 30 и 0°) с фиксацией в каждом положении в течение 5 минут, при этом голова больного была зафиксирована строго в срединном положении, чтобы вращение, сгибание и разгибание шеи не смогли повлиять на уровень измеренного ВЧД. Выявлено, что ЛСК в СМА в горизонтальном положении была существенно выше на стороне ишемического поражения, в сравнении с интактной гемисферой. Проанализировав полученные данные, авторы заявили об ослаблении механизмов ауторегуляции на стороне инфаркта. По их мнению, пребывание в горизонтальном положении пациентов с ИИ является оправданным даже при исходно высоком уровне ВЧД, так как именно в этом положении оптимальна церебральная перфузия. У большей части исследованных авторами больных рост ВЧД в положении 0° оказался клинически незначимым. Одна-

ко у некоторых пациентов даже умеренного повышения ВЧД было достаточно для возникновения ВЧГ. Авторами предложено следующее: для пациентов с обширным полушарным ИИ без ВЧГ использовать положение головного конца ниже 15° (вплоть до горизонтального), поскольку рост ВЧД в данной ситуации клинически незначим, а увеличение ЦПД и САД оказывают положительное влияние на исход заболевания. У пациентов с имеющейся ВЧГ необходимо использовать положение от 15 до 30°, которое существенно снижает риск колебаний ВЧД.

В работе A. Woiner-Alexander et al. (2005) [40] оценивались изменения скорости МК в СМА и индекса пульсации (Гослинга) при снижении головного конца (30, 15 и 0°) у 20 пациентов с острым ИИ методом транскраниальной доплерографии (ТКДГ) (средний возраст – 60±15 лет; средний уровень NIHSS – 14 баллов). При опускании головного конца кровати МК в СМА возрастал у всех больных в среднем на 20 % (p<0,025). При этом системная гемодинамика, сердечный ритм, а также индекс пульсации существенно не менялись, что, по мнению авторов, указывало на отсутствие возрастания сопротивления кровотоку. Следовательно, в остром периоде ИИ более выгодным было приближенное к горизонтальному положение головного конца кровати, так как улучшалось кровоснабжение ишемизированных участков мозга.

При исследовании пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (САК) P. A. Blissitt et al. (2006) [41] не обнаружили увеличения ангиоспазма при подъеме головного конца кровати от 0 до 45°. Y. Zhang и A. Rabinstein (2011) [42] выполнили 35 исследований ТКДГ у 19 пациентов с нетравматическими САК (средний возраст – 53±13 лет) в 1-ю неделю заболевания, при этом в 13 случаях (37 %) получены данные, указывающие на ангиоспазм. В проведенном исследовании при позиционировании систолическое АД, ВЧД и сердечный ритм значительно не менялись. Таким образом, авторы показали, что, независимо от наличия и выраженности церебрального ангиоспазма, смена положения головного конца кровати не оказывает существенного влияния на МК.

G. Kose и S. Hatipoglu (2012) [43] измеряли среднюю ЛСК в СМА при положении головного конца 30 и 0°, а также при повороте на правый и левый бок с параллельным сгибанием и разгибанием шеи у 38 нейрохирургических больных непосредственно перед оперативным вмешательством и через 72 ч после него. По данным авторов, значимых изменений зарегистрировано не было. D. K. Kung et al. (2013) [44] также не обнаружили существенных изменений МК при подъеме головного конца кровати у пациентов с САК от 0 до 90°.

C. G. Favilla et al. (2013) [45] анализировали изменения МК у 17 пациентов с ИИ. С помощью ТКДГ авторы измеряли скорость МК в положениях 0 и 30° и обнаружили снижение скоростных показателей кровотока как в пораженной, так и в интактной гемисфере (17 и 15 % соответственно). По мнению авторов, горизонтальное положение является предпочтительным для данной категории больных.

Значимые различия скорости МК и содержания окси- и дезоксигемоглобина выявили M. N. Kim et al.

(2014) [46] при опускании головного конца кровати у больных с тяжелым повреждением головного мозга и контрольной группы здоровых лиц. Скорость МК существенно снижалась в контрольной группе, тогда как у больных с ЧМТ оставалась неизменной. Уровень окси- и дезоксигемоглобина снижался в обеих исследованных группах, но более выражено у пациентов с ЧМТ. Авторами показано, что уровень МК имел прямую корреляцию с ЦПД. Подобного влияния ВЧД выявлено не было.

V. V. Olavarria et al. (2014) [47] обнаружили различия значений ЛСК в пораженной и интактной гемисфере, изменяя положение головного конца кровати у больных в острейшем периоде ИИ. При опускании головы от 30 до 0° МК существенно снижался в пораженном полушарии и не менялся в интактной гемисфере.

Проанализировав вышесказанное, можно сделать вывод о противоречивости полученных различными авторами данных. В некоторых исследованиях не выявлено значимых изменений системной гемодинамики, ВЧД и МК при манипуляциях с головным концом кровати [29, 30, 35], однако обращают на себя внимание малый объем выборки (менее 10 пациентов) и отсутствие адекватного статистического анализа.

В других работах детально не представлен протокол позиционирования [27, 28, 48]. Например, Z. Feldman et al. (1992); J. A. Kenning et al. (1981); L. C. Parsons и M. M. Wilson (1984), M. Rosner и I. Coley (1986) не описывают, сколько времени до проведения измерений пациенты оставались в каждом положении. Данная особенность существенно снижает ценность проведенных исследований, так как невозможно определить, являлись ли зарегистрированные изменения показателей немедленным или отсроченным эффектом позиционирования.

В настоящее время в рутинной реанимационной практике рекомендуется использовать стандартное положение головного конца кровати (30°) с целью коррекции ВЧГ без значительного влияния на ЦПД. Также рекомендовано непрерывно контролировать значения ЦПД при позиционировании, так как только таким образом можно предотвратить критическое снижение САД и развитие вторичных ишемических повреждений мозга [49]. Однако в исследованиях последних лет все больше внимания акцентируется на противоречивости имеющихся рекомендаций [50–52]. В частности, P. H. Mitchell et al. (2015) [53] утверждают, что имеются значительные индивидуальные различия гемодинамических показателей и скорости МК, что не позволяет определить единую схему позиционирования реанимационных больных.

По данным В. И. Горбачева и др. (2010–2017), оптимальное положение нейрореанимационного больного в раннем послеоперационном периоде внутричерепных кровоизлияний определяется индивидуально на основании непрерывного мониторинга ВЧД и системной гемодинамики в сочетании с ежедневной оценкой динамики скоростных показателей МК. В течение 72 ч после операции при необходимости коррекции и профилактики развития синдрома внутричерепной гипертензии оптимальным углом наклона 60°; для поддержания адекватного уровня ЦПД и

МК – не выше 30°. К 5-м суткам послеоперационного периода эффективность проведения позиционирования достоверно снижается [54]. Выявлены особенности позиционирования и в зависимости от характера поражения мозга. Так, в случае САК оптимальным положением в раннем послеоперационном периоде следует считать угол наклона 30°: именно в этом положении достигается стабильность ВЧД и церебральной гемодинамики. У пациентов с паренхиматозными кровоизлияниями показатели ВЧД, САД и МК не реагируют на смену положения головного конца, однако отмечено, что с 5-х суток послеоперационного периода даже кратковременное пребывание в положении 0° ведет к резкому нарастанию ВЧГ, снижению ЦПД и МК. Поэтому рекомендуется исключить или максимально сократить время проведения лечебных и диагностических манипуляций в горизонтальном положении на данном сроке заболевания [55–57].

Заключение

У всех пациентов с острой церебральной патологией крайне высок риск развития вторичных повреждений головного мозга, синдрома ВЧГ и церебрального ангиоспазма. Учитывая отсутствие единого мнения исследователей по оптимальному позиционированию данной категории больных, потенциально вредные последствия длительного постельного режима и ауторегуляторные нарушения, прогрессирующие со сроком развития заболевания, изучение корреляции между скоростными показателями мозгового кровотока, ВЧД, системной гемодинамической и сменой положения по-прежнему сохраняет свою актуальность.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Геморрагический инсульт: практ. рук. / под ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крылова. – М.: ГЭОТАР-Медцина, 2005. – 177 с. [Hemorrhagic stroke: prakt. ruk. Pod red. V. I. Skvortsovoi, V. V. Krylova. Moscow, GEOTAR-Meditsina, 2005:177. (In Russ.)].
2. Крылов В. В., Петриков С. С. Нейрореанимация: практ. рук. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 176. [Krylov VV, Petrikov SS. Intensive care in neurosurgery: prakt. ruk. Moscow, GEOTAR-Media, 2010:176. (In Russ.)].
3. Toole JF. Effects of change of head, limb, and body position on cephalic circulation. *The new England journal of medicine*. 1968;279:307–311.
4. Kenning JA. Upright patient positioning in the management of intracranial hypertension. *Surgical neurology international*. 1981;15:148–152.
5. Ropper AH. Head position, intracranial pressure, and compliance. *Neurology*. 1982;32:1288–1291.
6. Simmons BJ. Management of intracranial hemodynamics in the adult: a research analysis of head positioning and recommendations for clinical practice and future research. *The Journal of neuroscience nursing*. 1997;29(1):44–49.
7. Juul N, Morris G, Marshall SB, Marshall LF. Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury:

the executive committee of the international SELFOTEL Trial. *Journal of neurosurgery*. 2000;92:1–6.

8. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD. Adding insult to injury: the prognostic value of early secondary insults for survival after traumatic brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry*. 1999;66:26–31.

9. Kroppenstedt SN, Kern M, Thomale UW, Schneider GH, Lanksch WR, Unterberg AW. Effect of cerebral perfusion pressure on contusion volume following impact injury. *Journal of neurosurgery*. 1999;90:520–526.

10. Unterberg AW, Kiening KL, Härtl R, Bardt T, Sarrafzadeh AS, Lanksch WR. Multimodal monitoring in patients with head injury: evaluation of the effects of treatment on cerebral oxygenation. *The journal of trauma*. 1997;42:32–37.

11. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, Andrews PJ, Midgley S. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery*. 1993;32:547–552.

12. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *Journal of neurosurgery*. 1995;83:949–962.

13. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, Н. Н. Яхно, И. В. Дамулин. – М.: Реофарм, 2001. – 191 с. [Shevchenko OP, Praskurnichii EA, Yakhno NN, Damulin IV. Arterial hypertension and cerebral stroke. Moscow, Reofarm, 2001:191. (In Russ.)].

14. Варлоу Ч. П., Деннис М. С., Гейн Ж. ванн. Инсульт: практ. рук. для ведения больных: пер. с англ. / под ред. А. А. Скоромяца, В. А. Сорокоумова. – СПб.: Политехника, 1998. – 629 с. [Varlou ChP, Dennis MS, vann Gein Zh. Stroke: practical guidance for maintaining patients. Pod red. A. A. Skoromtsa, V. A. Sorokoumova. Saint Petersburg, Politekhnik, 1998:629. (In Russ.)].

15. Сарибекян А. С. Хирургическое лечение геморрагического инсульта методом пункционной аспирации и локального фибринолиза. – М.: Летопись, 2009. – 288 с. [Saribekyan AS. Surgical treatment of a hemorrhagic stroke by method of a punction aspiration and local fibrinolysis. Moscow, Letopis', 2009:288. (In Russ.)].

16. Основные принципы ведения острого периода внутричерепных нетравматических кровоизлияний / А. Л. Танин, Ю. Г. Шанько, А. Н. Наледько, Э. Н. Василевич // ARS MEDICA. – 2009. – Т. 3, № 13. – С. 49–59. [Tanin AL, Shan'ko YuG, Naled'ko AN, Vasilevich EN. Philosophy of maintaining the acute period of intracranial non-traumatic hemorrhages. ARS MEDICA. 2009;3(13):49–59. (In Russ.)].

17. Петриков С. С., Крылов В. В. Нейромониторинг у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Часть I. Мониторинг внутричерепного давления, церебральной оксигенации и метаболизма // Нейрохирургия. – 2009. – Т. 4. – С. 10–18. [Petrikov SS, Krylov VV. Neuromonitoring in patients with intracranial hemorrhages. Part I. Monitoring of intracranial pressure, cerebral oxygenation and metabolism. Neurosurgery. 2009;4:10–18. (In Russ.)].

18. Miller JD, Gudeman SK, Kishore PR, Becker DP. CT scan, ICP, and early neurological evaluation in the prognosis of severe head injury. *Acta neurochirurgica's supplement*. 1979;28:86–88.

19. Narayan RK, Greenberg RP, Miller JD, Enas GG, Choi SC, Kishore PR, Selhorst JB, Lutz HA, Becker DP. Improved confidence of outcome prediction in severe head injury. A comparative analysis of the clinical examination, multimodality evoked potentials, CT scanning, and intracranial pressure. *Journal of neurosurgery*. 1981;54:751–762.

20. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *The journal of trauma*. 1993;34(2):216–222.

21. Леонова Е. В. Патологическая физиология мозгового кровообращения: учебно-метод. пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск: БГМУ, 2007. – 24 с. [Leonova EV. Pathological physiology of brain blood circulation: uchebno-metodicheskoe posobie. 2-e izd., pererab. I dop. Minsk: BGMU, 2007:24. (In Russ.)].

22. Hlatky R, Valadka AB, Robertson CS. Intracranial pressure response to induced hypertension: Role of dynamic pressure autoregulation. *Journal of neurosurgery*. 2005;57(5):917–923.

23. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2007;24(1):1–106.

24. Sullivan J. Positioning of patients with severe traumatic brain injury: Research-based practice. *The Journal of Neuroscience Nursing*. 2000;32(4):204–209.

25. Winkelman C. Effect of backrest position on intracranial and cerebral perfusion pressures in traumatically brain injured adults. *The American association of critical-care nurses*. 2000;9(6):373–382.

26. Wojner AW, El-Mitwalli A, Alexandrov AV. Effect of head positioning on intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke: A pilot study. *Critical care nursing quarterly*. 2002;24(4):57–66.

27. Parsons LC, Wilson MM. Cerebrovascular status of severe closed head injured patients following passive position changes. *Nursing research*. 1984;33(2):68–75.

28. Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation. *Journal of neurosurgery*. 1986;65(5):636–641.

29. Durward QJ, Amacher AL, Del Maestro RF, Sibbald WJ. Cerebral and cardiovascular responses to changes in head elevation in patients with intracranial hypertension. *Journal of neurosurgery*. 1983;59(6):938–944.

30. Schneider GH, von Helden GH, Franke R, Lanksch WR, Unterberg A. Influence of body position on jugular venous oxygen saturation, intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta neurochirurgica's supplement (Wien)*. 1993;59:107–112.

31. Meixensberger J, Baunach S, Amschler J, Dings J, Roosen K. Influence of body position on tissue pO₂, cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in patients with acute brain injury. *Neurology research*. 1997;19(3):249–253.

32. Ledwith MB, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Coyle B, Polomano RC, Le Roux PD. Effect of body position on cerebral oxygenation and physiologic parameters in patients with acute neurological conditions. *The journal of neuroscience nursing*. 2010;42(5):280–287.

33. Mahfoud F, Beck J, Raabe A. Intracranial pressure pulse amplitude during changes in head elevation: a new parameter for determining optimum cerebral perfusion pressure? *Acta neurochirurgica (Wien)*. 2010;152(3):443–450. Doi: 10.1007/s00701-009-0520-1.

34. Ошоров А. В., Горячев А. С., Понугаев К. А. и др. Динамика среднего ВЧД, амплитуды ВЧД, среднего АД, ЦПД при изменении положения головного конца кровати у пострадавших с тяжелой ЧМТ // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – Т. 4. – С. 68–72. [Oshorov AV, Goryachev AS, Popugaev KA, Polupan AA, Mezentseva OYu, Savin IA. Mean ICP, ICP amplitude, mean AP and mean CPP dynamic in changing the position of the head of the bed in patients with severe TBI. *Journal of anesthesiology and intensive care*. 2012;4:68–72. (In Russ.)].

35. March K, Mitchell P, Grady S, Winn R. Effect of backrest position on intracranial and cerebral perfusion pressures. *The journal of neuroscience nursing*. 1990;22:375–381.

36. Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Sheinberg MA, Villareal CA, Narayan RK, Grossman

RG. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1992;76:207–211.

37. Moraine JJ, Berre J, Melot C. Is cerebral perfusion pressure a major determinant of cerebral blood flow during head elevation in comatose patients with severe intracranial lesions? *Journal of neurosurgery*. 2000;92:606–614.

38. Cunitz G, Schregel W. Changes of ICP, CBF velocities and systemic hemodynamics after raising the upper trunk in neurointensive care patients. *Intracranial pressure*. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1996;9:674–675.

39. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of body position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke. *Stroke*. 2002;33:497–501.

40. Wojner-Alexander AW, Garami Z, Chernyshev OY, Alexandrov AV. Heads down: flat positioning improves blood flow velocity in acute ischemic stroke. *The journal of neurology*. 2005;64(8):1354–1357.

41. Blissitt PA. Hemodynamic monitoring in the care of the critically ill neuroscience patient. *AACN advanced critical care*. 2006;17(3):327–340.

42. Zhang Y, Rabinstein AA. Lower head of the bed position does not change blood flow velocity in subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2011;14(1):73–76. Doi: 10.1007/s12028-010-9444-0.

43. Kose G, Hatipoglu S. Effect of head and body positioning on cerebral blood flow velocity in patients who underwent cranial surgery. *Journal of clinical nursing*. 2012;21(13–14):1859–1867. Doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04134.x.

44. Kung DK, Chalouhi N, Jabbour PM, Starke RM, Dumont AS, Winn HR, Howard MA, Hasan DM. Cerebral blood flow dynamics and head-of-bed changes in the setting of subarachnoid hemorrhage. *Biomed research international*. 2013;2013:640638. Doi: 10.1155/2013/640638.

45. Favilla CG, Mesquita RC, Mullen M, Durduran T, Lu X, Kim MN, Minkoff DL, Kasner SE, Greenberg JH, Yodh AG, Detre JA. Optical bedside monitoring of cerebral blood flow in acute ischemic stroke patients during head-of-bed manipulation. *Stroke*. 2014;45(5):1269–1274. Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004116.

46. Kim MN, Edlow BL, Durduran T, Frangos S, Mesquita RC, Levine JM, Greenberg JH, Yodh AG, Detre JA. Continuous optical monitoring of cerebral hemodynamics during head-of-bed manipulation in brain-injured adults. *Neurocritical care*. 2014;20(3):443–453. Doi: 10.1007/s12028-013-9849-7.

47. Olavarría VV, Arima H, Anderson CS, Brunser AM, Muñoz-Venturelli P, Heritier S, Lavados PM. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular diseases*. 2014;37(6):401–408. Doi: 10.1159/000362533.

48. Kenning JA, Toutan SM, Saunders RL. Upright patient positioning in the management of intracranial hypertension. *Surgical neurology*. 1981;15:148–152.

49. Fan J. Effects of backrest position on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in individuals with brain injury: A systematic review. *The journal of neuroscience nursing*. 2004;36(5):278–288.

50. Freeman WD. Cerebral perfusion pressure versus intracranial pressure-driven therapy on outcomes [Electronic resource]. *Critical care medicine*. 2015;43(1):e29. Doi: 10.1097/CCM.0000000000000647.

51. Metheny NA, Frantz RA. Head-of-bed elevation in critically ill patients: a review. *Critical Care Nurse*. 2013;33(3):53–66. Doi: 10.4037/ccn2013456.

52. Perez-Barcena J, Llompart-Pou JA, O'Phelan KH. Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension. *Critical care clinics*. 2014;30(4):735–750. Doi: 10.1016/j.ccc.2014.06.005.

53. Mitchell PH, Kirkness C, Blissitt PA. Cerebral perfusion pressure and intracranial pressure in traumatic brain injury. *Annual review of nursing research*. 2015;33(1):111–183. Doi: 10.1891/0739-6686.33.111.

54. Горбачев В. И., Лихолетова Н. В., Горбачев С. В. Изменения скоростных показателей мозгового кровотока при позиционировании головного конца кровати у больных, оперированных по поводу нетравматических внутричерепных кровоизлияний // *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. – 2014. – Т. 2. – С. 3–8. [Gorbachev VI, Likholetova NV, Gorbachev SV. Cerebral blood flow velocity changes when positioning the bed head section for patients operated on for nontraumatic intracranial hemorrhages. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. 2014;2:3–8. (In Russ.)].

55. Gorbachev VI, Likholetova NV. Changes of cerebral blood flow (CBF) velocity at patients with non-traumatic intracranial hemorrhages. *Abstract E-book: 23. European Stroke Conference, 6–9 May, Nice, France, 2014:554*.

56. Горбачев В. И., Лихолетова Н. В., Седова Е. Ю. и др. Влияние положения тела больного на внутричерепное давление и церебральную гемодинамику при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114, № 4. – С. 25–8. [Gorbachev VI, Likholetova NV, Sedova EYu, Gorbachev SV, Soprykina MS. Influence of body position on intracranial pressure and cerebral hemodynamic in non-traumatic intracranial hemorrhages. *The Korsakov's journal of neurology and psychiatry*. 2014;114(4):25–28. (In Russ.)].

57. Likholetova N, Gorbachev V. The dynamics of intracranial, mean arterial and cerebral perfusion pressure by changing the position of the head patients with subarachnoid hemorrhages. *Cerebrovascular diseases*. 2017;43(S1):21.

Информация об авторах

Горбачёв Владимир Ильич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: gorbachevvi@yandex.ru.

Брагина Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: likholetova.nat@yandex.ru.

Горбачёв Сергей Владимирович – канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: gorbaty-irk@yandex.ru.

Authors information

Gorbachev Vladimir I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the department of anesthesiology and reanimatology Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», e-mail: gorbachevvi@yandex.ru.

Bragina Natalia V. – Candidate of Medical Sciences, docent of the department of anesthesiology and reanimatology Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», e-mail: likholetova.nat@yandex.ru.

Gorbachev Sergey V. – Candidate of Medical Sciences, associate of the department of anesthesiology and reanimatology Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the FSBEI of FPE «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», e-mail: gorbaty-irk@yandex.ru.

УДК 612.134; 612.135; 612.148

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

Е. В. ДОЛГОВА, А. А. ФЕДОРОВИЧ, Т. В. МАРТЫНЮК,
А. Н. РОГОЗА, И. Е. ЧАЗОВА

Функциональное состояние периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с легочной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
e-mail: likerieria2@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 07.05.19; принята к печати 11.10.19

Резюме

Цель. Изучить функциональное состояние периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с легочной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ). **Материал и методы.** В исследование вошли 22 пациента (50,1±14,7 года) с ЛАГ-СЗСТ I–III функционального класса. 18 пациентов имели системную склеродермию, 3 – системную красную волчанку, и 1 пациент страдал ревматоидным артритом. Группу контроля (ГК) составили 25 здоровых добровольцев (39,3±10 года). Исследования проводили методами пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ), лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и капилляроскопии (КС). **Результаты.** По данным ФПГ, пациенты ЛАГ-СЗСТ относительно ГК имеют более низкие значения индекса окклюзии по амплитуде 1,51±0,37 и 2,28±0,46 соответственно (<0,05). По данным ЛДФ, у пациентов ЛАГ-СЗСТ отмечаются признаки венолярного полнокровия, что проявляется увеличением амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока до 0,17±0,11 против 0,13±0,07 в ГК (<0,05), увеличение констрикторной реакции при холодной пробе – 56,4±16,8 и 42,1±17,9 % (<0,05) и пробе с венозной окклюзией – 56,8±18,7 и 45,2±17,9 % (<0,05) соответственно. По данным КС, пациенты с ЛАГ-СЗСТ имеют выраженное увеличение степени гидратации интерстициального пространства, что проявляется в увеличении размера перикапиллярной зоны до 160,8±37,3 относительно 114,1±17,4 мкм в ГК (<0,00001). **Выводы.** У пациентов с ЛАГ-СЗСТ в патологический процесс вовлекаются все регуляторные механизмы и структурные компоненты микрососудов, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Это проявляется повышением констрикторной активности на все виды сосудосуживающих стимулов и нарушением фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, легочная гипертензия, микроциркуляция, вазомоции, фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, капилляроскопия

Для цитирования: Долгова Е. В., Федорович А. А., Мартынюк Т. В., Рогоза А. Н., Чазова И. Е. Функциональное состояние периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с легочной гипертензией на фоне системных заболеваний соединительной ткани. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):11–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-11-18.

UDC 612.134; 612.135; 612.148

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

E. V. DOLGOVA, A. A. FEDOROVICH, T. V. MARTYNYUK,
A. N. ROGOZA, I. Ye. CHAZOVA

Functional state of peripheral and microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension on the background of systemic connective tissue diseases

National medical research center of cardiology, Russia, Moscow
15a 3th Cherepkovskaya street, Moscow, Russia, 121552
e-mail: likerieria2@rambler.ru

Received 07.05.19; accepted 11.10.19

Summary

Aim. To study the functional state of peripheral and microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases (PH-SCTD). **Material and methods.** The study included 22 patients (50,1±14,7) with PH-SCTD I–III functional class. 18 patients had systemic scleroderma, 3 – systemic lupus erythematosus, and 1 patient suffered from rheumatoid arthritis. The control group (CG) comprised 25 healthy volunteers (39,3±10). The studies were performed using finger photoplethysmography (FPG), laser Doppler flowmetry (LDF), and capillaroscopy (CS). **Results.** According to the FPG data, patients with PH-SCTD relative to CG have lower values of occlusion index in the amplitude of

1,51±0,37 and 2,28±0,46 respectively (<0.05). According to LDF data, signs of venular plethora are observed in patients with PH-SCTD, which is manifested by an increase in the amplitude of respiratory-induced fluctuations in blood flow to 0,17±0,11 (PU) versus 0,13±0,07 (PU) in CG (<0.05), an increase in the constrictor reaction in the cold test was 56,4±16,8 % and 42,1±17,9 % (<0.05) and a venous occlusion test was 56,8±18,7 % and 45,2±17,9 % (<0.05), respectively. According to CS data, patients with PH-SCTD have a noticeable increase in the degree of hydration of the interstitial space, which manifests itself in an increase in the size of the pericapillary space to 160,8±37,3 μm against 114,1±17,4 μm in the CG (<0.00001). **Conclusions.** In patients with PH-SCTD, all regulatory mechanisms and structural components of microvessels, including endothelial and smooth muscle cells, are involved in the pathological process, which is manifested by an increase in the constrictor activity for all types of stimuli and a violation of the filtration-reabsorption mechanism of metabolism.

Keywords: systemic connective tissue diseases, pulmonary hypertension, microcirculation, vasomotions, photoplethysmography, laser Doppler flowmetry, capillaroscopy

For citation: Dolgova E. V., Fedorovich A. A., Martynyuk T. V., Rogoza A. N., Chazova I. Ye. Functional state of peripheral and microcirculatory blood flow in patients with pulmonary hypertension on the background of systemic connective tissue diseases. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019; 18(4): 11–18. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-11-18.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое может иметь идиопатическую природу или осложнять течение заболеваний сердца, легких или соединительной ткани. ЛАГ характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибелью больных. В последние годы отмечается рост работ по данной проблеме, что связано с многообразием причин и клинических форм ЛАГ, сложностью патогенетических механизмов, поздней диагностикой, трудностями терапии и неблагоприятным прогнозом [1].

ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), возникает у пациентов, страдающих системной склеродермией (ССД), системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом, дерматомиозитом, смешанным заболеванием соединительной ткани, синдромом Шегрена [2]. Частота распространения ЛАГ-СЗСТ среди больных ССД составляет 10–15 % [3], среди больных СКВ – 6–14 % [4, 5]. Наибольшая встречаемость ЛАГ-СЗСТ была отмечена у больных с лимитированной формой ССД и так называемым CREST-синдромом (кальциноз, феномен Рейно, нарушение функции пищевода, склеродактилия и телеангиэктазия) [6]. В последние десятилетия поражение легких вышло на 1-е место среди причин смерти больных ССД, и ЛАГ определяет около 30 % летальности [7].

ЛАГ-СЗСТ возникает вследствие прогрессирующего ремоделирования мелких и средних легочных сосудов. Так же, как и при других клинических формах ЛАГ, механизмы развития заболевания остаются неясными, однако существует мнение, что воспаление и повреждение эндотелия являются общими предикторами повышения давления в легочной артерии [8, 9]. При системных заболеваниях соединительной ткани именно МЦР является мишенью иммуновоспалительного повреждения, приводящего к нарушению сосудистого тонуса, дезорганизации микрососудистой ангиоархитектоники и нарушению кровотока в пораженных органах. На клеточном уровне дисфункция эндотелия при системных заболеваниях соединительной ткани характеризуется изменением фенотипа эндотелиальных клеток с усилением провоспалительной и проконстрикторной составляющей их метаболизма [8–10].

Развитие в последние десятилетия неинвазивных высокотехнологичных методов исследования, таких как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), фотоплетизмография (ФПГ), капилляроскопия (КС) и т. д., позволило оценивать качественные, количественные и функциональные характеристики кровообращения на уровне микроциркуляторного русла (МЦР) человека. При системных заболеваниях соединительной ткани у человека отмечаются существенные нарушения структуры капиллярного русла и нарушения функционального состояния микрососудов кожи верхних конечностей [11–18].

Целью исследования являлась комплексная оценка функционального состояния периферического и микроциркуляторного кровотока у больных с ЛАГ-СЗСТ методами ФПГ, ЛДФ и КС.

Материал и методы исследования

В исследование вошли 22 пациентов с ЛАГ-СЗСТ I–III функционального класса (2,36±0,79) в возрасте 50,1±14,7 года (1 мужчина/21 женщин). 18 пациентов имели ССД, 3 – СКВ, и 1 пациент страдал ревматоидным артритом. Из всей группы у 16 человек имел место синдром Рейно. Длительность ЛАГ составила в среднем по группе 0,79±0,31 года, а длительность симптомов до верификации диагноза – 0,71±0,24 года. Дистанция при тесте с 6-минутной ходьбой составила 350±155 м, индекс по Боргу – 3,59±1,43 балла. Показатели неинвазивного (ультразвуковое исследование сердца – ЭхоКГ) и инвазивного (катетеризация правых отделов сердца – КПОС) исследований сердца и системы малого круга кровообращения в группе ЛАГ-СЗСТ приведены в табл. 1.

Группу контроля (ГК) составили 25 условно здоровых добровольца 39,3±10 года (6 мужчин/19 женщин). Исследование функционального состояния МЦР кожи у всех испытуемых проводили методами КС, ЛДФ и ФПГ.

Параметры капиллярного кровотока оценивали в области ногтевого ложа IV пальца левой кисти компьютерным капилляроскопом «КАПИЛЛЯРОСКАН-1» (ООО «Новые энергетические технологии», Россия). Исследование проводили в положении сидя после 15-минутного периода адаптации, при постоянной температуре в лаборатории 23±1 °С. Руку испытуемого располагали в специальном мягком фиксирующем устройстве на уровне сердца. За 5 мин до начала исследования производили измерение температуры

Результаты ЭхоКГ и КПОС

Results of echocardiography and catheterization of the right heart

Параметр	Значение
<i>Ультразвуковое сканирование сердца</i>	
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	69,71±26,39
Ствол ЛА, см	3,24±0,53
Объем правого предсердия, мл	22,42±7,61
Передне-задний размер правого желудочка, см	3,40±0,49
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,14±0,54
Аорта, см	3,06±0,26
<i>Катетеризация правых отделов сердца</i>	
Систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	68,57±25,77
Диастолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	31,05±9,53
Среднее давление в ЛА, мм рт. ст.	46,41±14,95
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,25±0,73
Ударный объем, мл	53,14±23,53
Общее легочное сосудистое сопротивление, дин·с·см ⁻⁵	1430,5±610,9

кожных покровов в области ногтевого ложа инфракрасным термометром *Beurer* (Германия). Оценивали размер перикапиллярной зоны (ПЗ) [19].

После КС проводили одновременно ЛДФ и ФПГ в положении лежа на спине после 15-минутного периода адаптации одноканальным лазерным анализатором кожного кровотока «ЛАКК-02» в ближнем инфракрасном диапазоне ($\lambda=800$ нм), со встроенным стандартным пульсоксиметром, и блоком «ЛАКК-ТЕСТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), который позволяет оценивать параметры перфузии кожи при постоянно поддерживаемой температуре в области исследования (+32 °С) и проводить различные функциональные (температурные и ионофоретические) тесты. ЛДФ проводили в стандартной точке в области левого лучезапястного сустава в следующем объеме и последовательности: 1) базальная перфузия (БП); 2) констрикторная дыхательная проба (ДП); 3) констрикторная холодовая проба (ХП); 4) констрикторная проба с венозной окклюзией (ВО); 5) дилаторная проба с 5-минутной артериальной окклюзией (АО). Оценку показателей кожной перфузии, амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока, констрикторной активности и дилаторного резерва МЦР кожи проводили аналогично ранее опубликованной работе [20].

ФПГ выполняли одновременно с ЛДФ двухканальным фотоплетизмографом «АнгиоСкан-01» (ООО «Ангиоскан-Электроникс», Россия) в области подушечек ногтевых фаланг указательных пальцев обеих рук. Пробу с 5-минутной артериальной окклюзией проводили на левой руке. Рассчитывали индексы окклюзии по амплитуде и по фазовому сдвигу между каналами. Значение индекса окклюзии по амплитуде более 2,0 свидетельствует о сохранной функции эндотелия на уровне крупных (>50 мкм) артериол. Величина индекса окклюзии по фазовому сдвигу между

каналами на участке дистальнее пережатия плечевой артерии более 10 мс свидетельствует о сохранной функции эндотелия на уровне магистральных артерий [20, 21].

САД, ДАД и ЧСС измеряли за 5 мин до начала исследования (10-я минута периода адаптации). Частоту дыхательных движений (ЧДД) фиксировали в начале и в конце регистрации базального кровотока.

Статистика. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (*StatSoft Statistica v10.0*). Вид распределения количественных признаков анализировали тестом Shapiro – Wilk's W. Полученные данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При сравнении групп для измерения уровня достоверности различий использовали непараметрический метод Mann – Whitney U-test. Взаимосвязи между параметрами выявляли с помощью теста ранговой корреляции Spearman. Различия или взаимосвязи между параметрами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования функционального состояния микрососудистого русла кожи по данным ЛДФ, ФПГ и КС приведены в табл. 2.

Особое внимание обращает на себя высокодостоверное увеличение гидратации интерстициального пространства (ПЗ) у больных ЛАГ-СЗСТ. Изменению капилляров у данной группы пациентов посвящено много работ, но основное внимание в них уделяется увеличению размеров капилляров, наличию геморагий и разрежению капиллярной сети [11–14, 17]. Анализа состояния фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ (рис. 1, 2) при данном патологическом состоянии мы не встретили ни в одной работе.

Параметры микроциркуляторного кровотока

Table 2

Parameters of microcirculatory blood flow

Параметр	ЛАГ-СЗСТ	ГК	р	
САД, мм рт. ст.	112,9±12,7	114,0±20,84	<0,05	
ДАД, мм рт. ст.	68,1±6,2	70,8±9,5	Н/д	
ЧСС, уд./мин	74,1±7,2	64,4±6,9	Н/д	
ЧДД, дых./мин	17,8±2,4	16,8±3,1	Н/д	
Температура кожи, °С	32,3±1,6	33,4±0,9	<0,05	
Пульсоксиметрия – SO ₂ , %	95,5±3,6	97,2±1,1	Н/д	
ЛДФ, п. ф.	Уровень перфузии – М	6,57±2,53	5,48±2,13	Н/д
	Аэ – эндотелиальные вазомоции	0,35±0,18	0,27±0,16	Н/д
	Ан – нейрогенные вазомоции	0,34±0,17	0,34±0,15	Н/д
	Ам – миогенные вазомоции	0,27±0,16	0,26±0,17	Н/д
	Ав – веноулярные колебания	0,17±0,11	0,13±0,07	<0,05
	Ас – пульсовые колебания	0,12±0,05	0,11±0,05	Н/д
ФПП	Индекс окклюзии по амплитуде	1,51±0,37	2,28±0,46	<0,05
	Сдвиг фаз, мс	11,86±3,44	13,42±3,97	Н/д
КС	Перикапиллярная зона, мкм	160,8±37,3	114,1±17,4	<0,00001

Примечание: здесь и в табл. 3 н/д – нет данных.

Между функциональным состоянием звеньев модуляции микроциркуляторного кровотока при базальной перфузии, степенью гидратации интерстициального пространства (ПЗ) и параметрами центральной гемодинамики по данным КПОС отмечаются достоверные корреляционные взаимосвязи (табл. 3).

Результаты функционального резерва МЦР кожи по констрикторной и дилататорной активности приведены в табл. 4.

Показатели функциональных проб, в свою очередь, демонстрируют корреляционные взаимосвязи с целым рядом показателей центральной гемодинамики и функционального статуса пациентов. Так, степень констрикторного ответа при ХП отрицательно взаимосвязана с дистанцией при тесте с 6-минутной ходьбой – $r=-0,46$ ($p=0,04$) и положительно – с объемом ПП ($r=0,55$; $p=0,02$), передне-задним размером правого желудочка ($r=0,47$; $p=0,03$) и СДЛА ($r=0,63$; $p=0,002$) по данным ЭхоКГ. По данным КПОС, отмечаются еще более выраженные корреляционные взаимосвязи ХП с СДЛА ($r=0,64$; $p=0,002$), ДДЛА ($r=0,75$; $p=0,00008$), средним ДЛА ($r=0,7$; $p=0,0005$), СИ ($r=-0,67$; $p=0,002$), УО ($r=-0,6$; $p=0,009$), ОЛСС ($r=0,61$; $p=0,003$). Констрикторная реакция при ВО продемонстрировала положительную взаимосвязь только с объемом ПП ($r=0,6$; $p=0,01$) по данным ЭхоКГ.

Анализ результатов базальной перфузии при ЛДФ показал, что функциональное состояние регуляторных механизмов модуляции микроциркуляторного кровотока в коже у больных ЛАГ-СЗСТ достоверно не отличается от соответствующих показателей в группе здоровых добровольцев, за исключением амплитуды респираторно связанных колебаний кровотока, которые

отражают степень веноулярного кровенаполнения (Ав). Учитывая анатомо-функциональную взаимосвязь веноулярного отдела МЦР и магистрального венозного русла, которое, в свою очередь, впадает в правые отделы сердца и далее в малый круг кровообращения, выявленные различия можно считать вполне закономерными, хотя достоверных взаимосвязей между Ав и параметрами ЭхоКГ и КПОС не получено. В пользу преобладания элементов веноулярного полнокровия в МЦР, на наш взгляд, может указывать и тренд к увеличению уровня тканевой перфузии (М), что обусловлено увеличением числа эритроцитов в веноулярном отделе, дающих дополнительный доплеровский сдвиг частоты, и еще достоверное снижение температуры кожи в области исследования.

На этом фоне у пациентов с ЛАГ-СЗСТ отмечается существенное увеличение степени гидратации интерстициального пространства (ПЗ), что указывает на задержку жидкости в тканях с нарушением их трофического обеспечения, так как увеличивается дистанция «кровь↔клетка» для питательных веществ и продуктов тканевого метаболизма. Можно предположить, что нарушение фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ у данной группы пациентов обусловлено нарушениями гемодинамики в системе оттока крови от капилляров, о чем свидетельствует умеренная положительная корреляционная взаимосвязь ПЗ с Ав. Из данной зависимости следует, что чем больше выражена степень веноулярного кровенаполнения, тем больше жидкости задерживается в тканях. Выявленная зависимость является вполне закономерной, но не определяющей. Например, при целом ряде патологических состояний, которые также

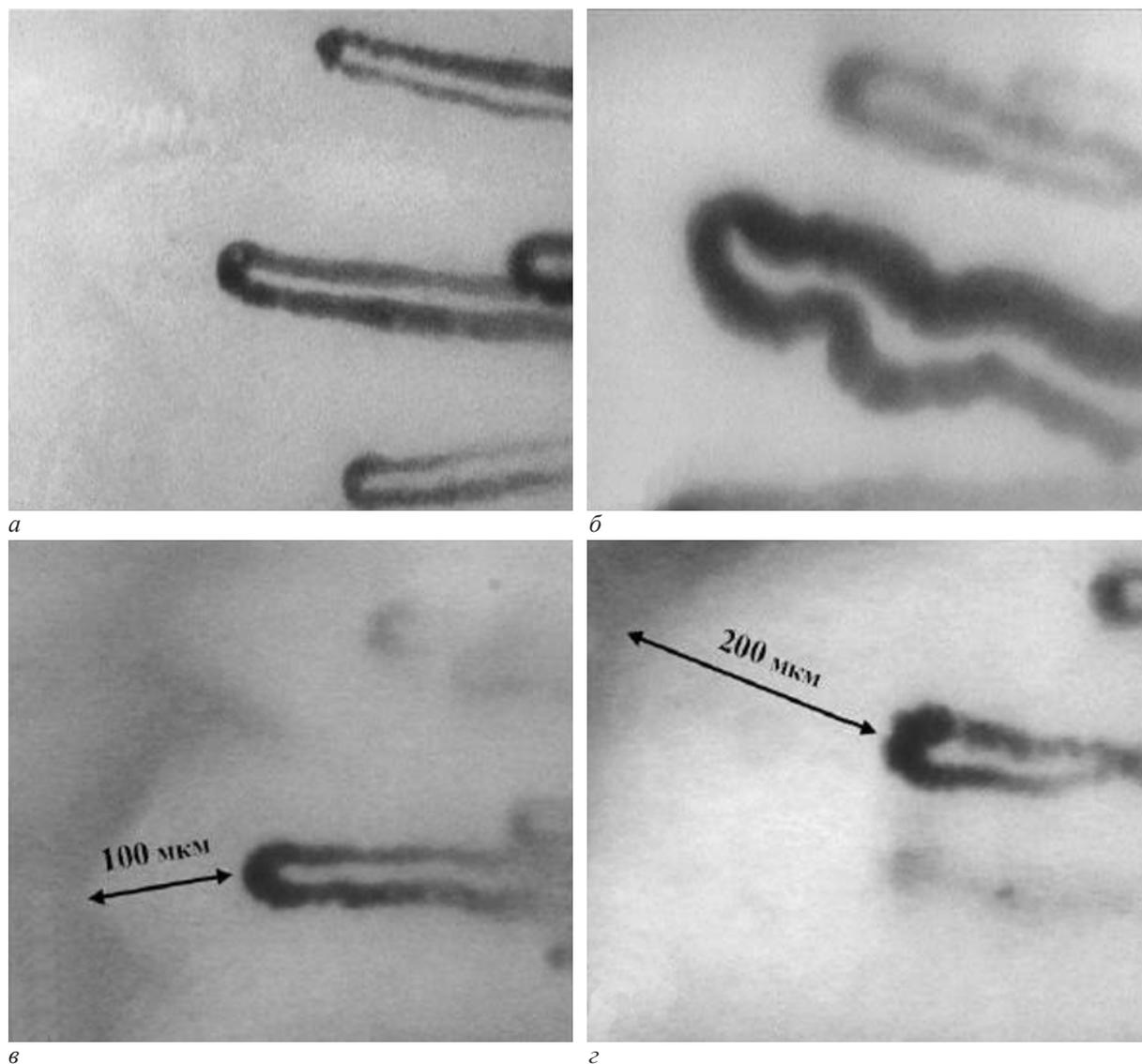


Рис. 1. Капилляроскопия: а – размеры и форма капилляров в норме; б – увеличение размеров и изменение формы капилляров у больных ЛАГ-СЗСТ; в – размер ПЗ в пределах нормы; г – увеличение ПЗ у больных ЛАГ-СЗСТ

Fig. 1. Capillaroscopy: а – the size and shape of the capillaries is normal; б – an increase in size and a change in the shape of capillaries in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases; в – the size of the pericapillary area in the normal range; г – increase in the pericapillary area in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue diseases

приводят к развитию ЛАГ, существенного увеличения размера ПЗ выявить не удалось [20, 23]. Как показано на рис. 2, пациенты с идиопатической (ИЛГ, n=28), хронической тромбоэмболической (ХТЭЛГ, n=25) и легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца (ЛАГ-ВПС, n=25) по данному параметру от группы контроля (ГК, n=25) достоверно не отлича-

ются. Применение ROC-анализа позволило выявить критическое значение показателя ПЗ, который характеризует больных с ЛАГ-СЗСТ. Таким значением с чувствительностью 92 % и специфичностью 85 % оказалась величина ПЗ, равная 140 мкм (рис. 2).

Учитывая высокую устойчивость капиллярной стенки к действию гемодинамических факторов [24],

Таблица 3

Взаимосвязь параметров ЛДФ, КС и КПОС

Table 3

The relationship of the parameters of laser Doppler flowmetry, capillaroscopy and catheterization of the right heart

Параметр	Аэ, п. ф.		Ан, п. ф.		Ам, п. ф.		Ав, п. ф.		Ас, п. ф.	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
СИ, л/мин/м ²	0,52	0,02	0,56	0,01	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
УО, л/мин/м ²	0,53	0,02	0,50	0,03	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	0,47	0,04
ОЛСС, дин·с·см ⁻⁵	Н/д	Н/д	-0,45	0,05	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д
ПЗ, мкм	0,43	0,05	0,46	0,03	0,56	0,008	0,48	0,03	Н/д	Н/д

Констрикторная активность и дилататорный резерв МЦР кожи

Table 4

Constrictor activity and dilator reserve of microvascular of the skin

Параметр, %	ЛАГ-СЗСТ	ГК	Р
↓ М при ДП	33,2±17,5	37,7±16,5	Н/д
↓ М при ХП	56,4±16,8	42,1±17,9	<0,05
↓ М при ВО	56,8±18,7	45,2±17,9	<0,05
↑ М при АО	332,2±200,6	340,2±88,8	Н/д

отмечаемые при системных заболеваниях соединительной ткани изменения формы и размеров капиллярных петель [11–14, 17] и нарушения фильтрационно-реабсорбционного равновесия, определяются наличием хронического воспалительного процесса [25]. Положительная корреляционная взаимосвязь ПЗ с амплитудой вазомоций тонусформирующих механизмов модуляции кровотока (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный) также является вполне закономерной. Чем больше амплитуда вазомоций (больше величина просвета прекапиллярных артериол), тем больше крови притекает в капиллярное русло и, соответственно, выше фильтрационный градиент давления в артериальном отделе капилляров.

Интересны и другие выявленные взаимосвязи функциональной активности тонусформирующих механизмов с параметрами центральной гемодинамики. Из выявленных связей следует, что чем выше амплитуда (ниже тонус) нейрогенных и эндотелиальных вазомоций, тем больше ударный объем и сердечный индекс. Отрицательная корреляционная взаимосвязь нейрогенного компонента тонуса прекапиллярных артериол с общим легочным сосудистым сопротивлением, на наш взгляд, может указывать на

существенную роль симпатической адренергической системы в формировании ЛАГ у данной группы пациентов.

Несмотря на отсутствие достоверных различий состояния регуляторных механизмов на уровне прекапиллярных артериол при базальной перфузии, при функциональных тестах у больных ЛАГ-СЗСТ отмечается достоверное повышение констрикторной активности при холодной пробе и пробе с венозной окклюзией. В основе холодового сужения микрососудов лежит раздражение холодовых рецепторов кожи, что приводит к активации симпатических адренергических нервных волокон, секреции норадреналина и α -адренорецепторной вазоконстрикции [26], способствующей уменьшению теплопотерь. При ВО констрикция прекапиллярных артериол развивается по миогенному ауторегуляторному механизму Остроумова – Бейлиса, т. е. без вовлечения симпатической адренергической нервной системы [27]. Из всех параметров центральной гемодинамики степень констрикторного ответа при ВО положительно взаимосвязана только с объемом правого предсердия.

Намного больше достоверных корреляционных взаимосвязей получено для холодной вазоконстрикции,

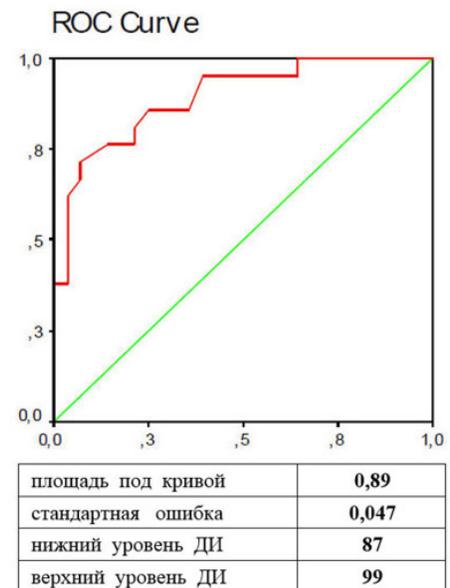
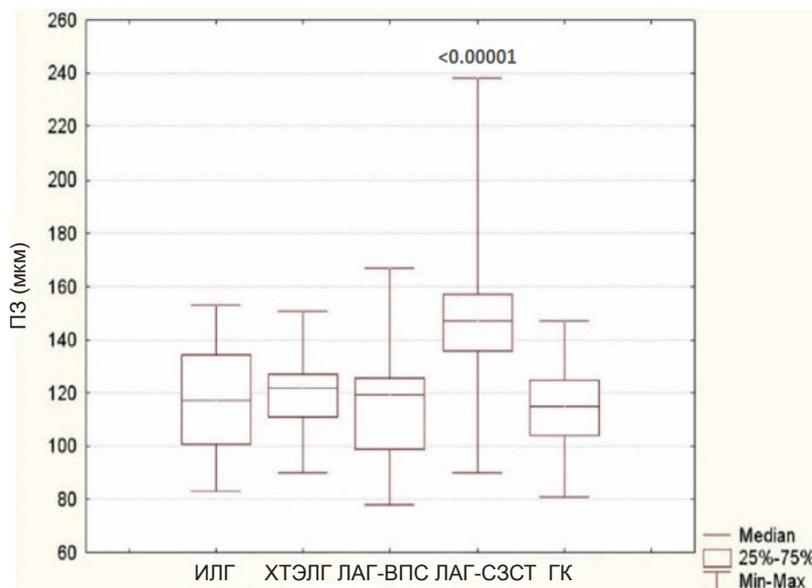


Рис. 2. Размер ПЗ у пациентов с легочной гипертензией при различных заболеваниях. Различия достоверны относительно всех анализируемых групп. ROC-анализ ПЗ у больных ЛАГ-СЗСТ

Fig. 2. The size of the pericapillary area in patients with pulmonary hypertension in various diseases. The differences are significant relative to all analyzed groups. ROC analysis of pericapillary area in patients with pulmonary hypertension associated with systemic connective tissue disease

что еще раз подтверждает наше предположение о существенной роли симпатической нервной системы в формировании ЛАГ у данной группы пациентов. Отмечается положительная корреляционная взаимосвязь ХП с уровнем давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ и КПОС. Чем выше симпатическая вазоконстрикция кожных микрососудов, тем выше не только давление в легочной артерии, но и ОЛСС, а ударный объем и сердечный индекс ниже. Активность симпатической нервной системы сказывается и на функциональном статусе пациентов, на что указывает отрицательная корреляционная взаимосвязь между ХП и дистанцией при тесте с 6-минутной ходьбой.

Попытка оценить функцию эндотелия на различных уровнях периферического и микрососудистого русла демонстрирует «мозаичность» результатов. Отсутствие различий по сдвигу фаз между каналами при ФПГ указывает на отсутствие нарушений вазомоторной функции эндотелия в магистральных артериальных сосудах, в то время как индекс окклюзии по амплитуде существенно снижен, что расценивается как нарушение функции эндотелия на уровне крупных артериол, где доминирует нейрогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. В более мелких (прекапиллярных) артериолах, где преобладает гуморальный контур регуляции сосудистого тонуса, результаты амплитудно-частотного анализа при ЛДФ не позволяют нам говорить о нарушении вазомоторной функции на данном уровне сосудистого русла. В свою очередь, результаты капилляроскопии демонстрируют не только структурные нарушения капилляров с увеличением их размеров, но и нарушения обменной функции эндотелия, что выражается в существенных нарушениях фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

Можно предположить, что сохранность вазомоторной функции эндотелия на уровне прекапиллярных артериол в условиях нарушения тканевого гомеостаза может носить компенсаторный характер. Необходимо отметить и отсутствие различий в дилататорном резерве МЦР кожи при пробе с артериальной окклюзией. Как показали исследования [28], уровень постокклюзионной реактивной гиперемии определяется действием большого числа регуляторных факторов и их взаимодействием, включая NO, дилататорные простаноиды и нейропептиды.

Выводы

Суммируя полученные результаты, можно сделать заключение, что у пациентов с ЛАГ-СЗСТ в патологический процесс вовлекаются все регуляторные механизмы и структурные компоненты периферического и микрососудистого русла верхних конечностей, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки, что проявляется венулярным полнокровием, повышением констрикторной активности на все виды сосудосуживающих стимулов и нарушением фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия. – М.: Практика, 2015. – 928 с. [Chazova IY, Martynuk TV. Pulmonary hypertension. Hand book. Moscow, Practice, 2015:928. (In Russ.)].
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016;37:67–119. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.
3. Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:1088–1093. Doi: 10.1136/ard.62.11.1088.
4. Shen JY, Chen SL, Wu YX et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 1999;18:147–151. Doi: 10.1007/s002960050074.
5. Pan TL, Thimboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:338–342. Doi: 10.1191/096120300678828361.
6. Chang B, Schachna L, White B et al. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J. Rheumatol.* 2006;33(2):269–274.
7. Гусева Н. Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема // Научно-практ. ревматология. – 2011. – Т. 2. – С. 10–14. [Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Nauchno-practicheskaja revmatologia.* 2011;2:10–14. (In Russ.)].
8. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105(5):546–549. Doi: 10.1161/hc0502.104540.
9. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(7):1149–1160. Doi: 10.1016/S0735-1097(03)00994-X.
10. Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma of special reference immunoinflammatory events. *Ann. Med.* 2007;39(1):42–53. Doi: 10.1080/07853890601098152.
11. Bollinger A, Saesseli B, Hoffmann U, Franzeck UK. Intravital detection of skin capillary aneurysms by videomicroscopy with Indocyanine green in patients with progressive systemic sclerosis and related disorders. *Circulation.* 1991;83:546–551. Doi: 10.1161/01.CIR.83.2.546.
12. Hahn M, Heubach T, Steins A, Jünger M. Hemodynamics in nailfold capillaries of patients with systemic scleroderma: synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity. *J. Invest. Dermatol.* 1998;110:982–985. Doi: 10.1046/j.1523-1747.1998.00190.x.
13. Lambova SN, Muller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis – an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc. Res.* 2010;80:534–539. Doi: 10.1016/j.mvr.2010.07.005.
14. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:578–587. Doi: 10.1038/nrrheum.2010.104.
15. Rosato E, Molinaro I, Rossi C et al. The combination of laser Doppler perfusion imaging and photoplethysmography is useful in the characterization of scleroderma and primary Raynaud's phenomenon. *Scand. J. Rheumatol.* 2011;40:292–298. Doi: 10.3109/03009743.2010.530293.
16. McKay ND, Griffiths B, DiMaria C et al. Novel photoplethysmography cardiovascular assessments in patients

with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology*. 2014;53:1855–1863. Doi: 10.1093/rheumatology/keu196.

17. Ruaro B, Smith V, Sulli A et al. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30:1–5. Doi: 10.3904/kjim.20156.30.1.1.

18. Mizeva I, Makovik I, Dunaev A et al. Analysis of skin blood microflow oscillations in patients with rheumatic diseases. *J. Biomed. Opt.* 2017;22(7):070501. Doi: 10.1117/1JBO.22.7.070501.

19. Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc. Res.* 2012;84:86–93. Doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011.

20. Долгова Е. В., Федорович А. А., Мартынюк Т. В. и др. Функциональное состояние микрососудистого русла кожи по данным лазерной доплеровской флоуметрии у больных с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса вазореактивности на ингаляционный оксид азота // *Евраз. кардиол. журн.* – 2016. – Т. 2. – С. 58–67. [Dolgova EV, Fedorovich AA, Martynyuk TV et al. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension assessed by laser Doppler flowmetry depending on vasoreactivity status on inhaled nitric oxide. *Eurasian Heart J.* 2016;2:58–67. (In Russ.)].

21. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» // *Поликлиника.* – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 70–74. [Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using the hardware-software complex “Angioscan-01”. *Policlinika.* 2012;2(1):70–74. (In Russ.)].

22. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(11):2137–2141. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.

23. Dolgova E, Fedorovich A, Martynyuk T et al. Features of cutaneous microcirculatory blood flow in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Hypertens.* 2015;33(suppl.1):e501.

24. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – Т. 4, № 16. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2017;4(16):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

25. Reed RK, Rubin K. Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix. *Cardiovasc. Res.* 2010;87:211–217. Doi: 10.1093/cvr/cvq143.

26. Johnson JM, Yen TC, Zhao K, Kosiba WA. Sympathetic, sensory, and nonneuronal contributions to the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005;288:H1573–H1579. Doi: 10.1152/ajpheart.00849.2004.

27. Okazaki K, Fu Q, Martini ER et al. Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflex, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005;289(5):R1354–R1359. Doi: 10.1152/ajpregu.00804.2004.

28. Roustit M, Cracowski J-L. 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.

Информация об авторах

Долгова Екатерина Викторовна – аспирант отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: likerka2@rambler.ru.

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ, старший научный сотрудник Лаборатории физиологии кардиореспираторной системы и баромедицины ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, e-mail: faa-micro@yandex.ru.

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: trukhiniv@mail.ru.

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, профессор, руководитель Отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: anrogoza@gmail.com.

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела гипертензии, директор Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, e-mail: chazova@hotmail.com.

Authors information

Dolgova Ekaterina V. – postgraduate student of the of the New Diagnostic Methods Department of the Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov the Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Moscow, e-mail: likerka2@rambler.ru.

Fedorovich Andrey A. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Fundamental and Applied Aspects of Obesity Department the Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine», Senior Researcher Laboratory of Physiology of Cardiorespiratory System and Baromedicine State Scientific Center of Russia Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, e-mail: faa-micro@yandex.ru.

Martynyuk Tamila V. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Disease of the Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov the Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Moscow, e-mail: trukhiniv@mail.ru.

Rogoza Anatoliy N. – Professor, Doctor of Biological Sciences, Head of the New Diagnostic Methods Department of the Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov the Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Moscow, e-mail: anrogoza@gmail.com.

Chazova Irina Ye. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director Institute of Clinical Cardiology named A. L. Myasnikov Federal State Institution «National medical research center of cardiology», Head of the Department of Hypertension, Moscow, e-mail: chazova@hotmail.com.

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28

А. П. СТЕПАНОВА¹, Т. Л. КАРОНОВА^{1,2}, М. М. ГАЛАГУДЗА^{1,2}

Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D

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: annstepanova12@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.05.19; принята к печати 11.10.19

Реферат

Цель. Изучить влияние терапии профилактическими и супрафизиологическими дозами колекальциферола на показатели кожной микроциркуляции (МЦ) у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией (СД2 с ДПН). **Материал и методы.** В исследование включены 62 участника с СД2 и ДПН (по шкале Neuropathy Disability Score (NDS) более 4 баллов). Методом последовательных номеров пациенты были рандомизированы в две группы: группа I (n=31, 15 мужчин/16 женщин, 52,4±5,7 года) и группа II (n=31, 16 мужчин/15 женщин, 51,4±6,1 года). На протяжении 24-х недель участники из группы I получали колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 5 000 МЕ, а из группы II – 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ. Оценивали индекс массы тела (ИМТ), уровни 25(OH)D (25-гидроксикальциферол) и гликированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови до и после 24 недель приёма колекальциферола. Методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сравнивали исходные и конечные показатели базового уровня кровотока и показатели микроциркуляции на фоне постуральной и окклюзионной функциональных проб. Контрольные измерения ЛДФ параметров проведены на 16 испытуемых без выявленного сахарного диабета (8 мужчин/8 женщин, 51,8±3,7 года). **Результаты.** У пациентов из группы II через 24 недели приёма супрафизиологических доз колекальциферола, на фоне 100%-й нормализации уровня сывороточного 25(OH)D значительно улучшились параметры кожной МЦ и функциональных проб, снизился HbA1c и индекс массы тела. **Выводы.** Приём высоких доз колекальциферола на протяжении 24 недель ассоциирован с улучшением параметров кожной МЦ и показателей гликемии у больных СД2 с ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, лазерная доплеровская флоуметрия, 25(OH)D, колекальциферол

Для цитирования: Степанова А. П., Каронова Т. Л., Галагудза М. М. Показатели микроциркуляции у больных сахарным диабетом II типа с диабетической периферической нейропатией на фоне терапии различными дозами витамина D. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):19–28. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28.

UDC 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28

А. П. STEPANOVA¹, Т. Л. KARONOVA^{1, 2},
М. М. GALAGLOUDZA^{1,2}

Indicators of microcirculation in patients with type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of vitamin D

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg

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

² Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

2 Akkuratova street, St. Petersburg, Russia, 197341

e-mail: annstepanova12@gmail.com

Received 14.05.19; accepted 11.10.19

Summary

Aim of the study. To study the effect of therapy with prophylactic and supraphysiological doses of cholecalciferol on skin microcirculation (MC) indicators in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic peripheral neuropathy (T2DM with DPN). **Material and methods.** The study included 62 participants with T2DM with DPN (according to the Neuropathy Disability Score (NDS) scale, more than 4 points). By the method of consecutive numbers, patients were randomized into

two groups: Group I (n=31, 15 men/16 women, 52.4±5.7 years) and Group II (n=31, 16 men/15 women, 51.4±6.1 years). Antihyperglycemic treatment was stable during the study. For 24 weeks, cholecalciferol participants from Group I received once a week at a dose of 5,000 IU, and from Group II - once a week at a dose of 40,000 IU. Body mass index (BMI), serum levels of 25(OH)D (25-hydroxycholecalciferol) and serum glycated hemoglobin (HbA1c) were evaluated before and after 24 weeks of taking cholecalciferol. The method of laser Doppler flowmetry (LDF) compared the initial and final indicators of the baseline level of blood flow and microcirculation indicators against the background of functional tests (postural and occlusive). Control measurements of LDF parameters were performed on 16 subjects without revealed diabetes mellitus (8 men/8 women, 51.8±3.7 years). **Results.** Patients from Group II, after 24 weeks of taking supraphysiological doses of cholecalciferol, against the background of 100% normalization of the serum 25(OH)D level, significantly improved the parameters of skin MC and functional tests, HbA1c and BMI decreased. **Conclusions.** Acceptance of high doses of cholecalciferol for 24 weeks has been associated with an improvement in the parameters of glycaemia and indicators of cutaneous MC in patients with T2DM with DPN.

Keywords: diabetes mellitus, laser-doppler flowmetry, diabetic neuropathies, 25(OH)D, cholecalciferol

For citation: Stepanova A. P., Karonova T. L., Galagoudza M. M. Indicators of microcirculation in patients with type 2 diabetes with diabetic peripheral neuropathy during therapy with various doses of vitamin D. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(4):19–28. (In Russ.) Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-19-28.

Введение

Хорошо известно, что в патогенезе микрососудистых осложнений, включая диабетическую периферическую нейропатию (ДПН), важную роль играет нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом (СД) [1]. Известно, что микрососудистое русло одним из первых реагирует не только на физиологические, но и на патологические процессы (например, хроническую гипергликемию), а методы, позволяющие объективно его оценить, постоянно совершенствуются [2].

В настоящее время большой интерес представляет метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который, по мнению экспертов, имеет как преимущества – неинвазивность и безопасность, так и недостатки – высокая вариабельность изучаемых методикой параметров, низкая воспроизводимость результатов, отсутствие «нормальных» значений [3]. Метод ЛДФ применяется в основном в научных целях для оценки состояния микроциркуляции и динамических изменений при различных экспериментальных вмешательствах [4], в то же время в клинической практике широкого применения метод не получил. Результаты проведенного в 2017 г. систематического обзора с метаанализом 1445 исследований показали достоверное уменьшение микрососудистой функции у больных с сахарным диабетом II типа (СД2), что может свидетельствовать о ценности метода у данных больных, но в то же время продемонстрировали необходимость стандартизации методики и качества проведения исследования [1]. В качестве одного из способов повышения информативности ЛДФ ряд экспертов рекомендуют дополнительно выполнять функциональные пробы и/или проводить математические вычисления [5].

Исследования последних лет [6] показали, что СД2 часто сочетается с низким уровнем обеспеченности витамина D. Витамин D может оказывать влияние не только на гликемический контроль, но и на системное воспаление, играющее важную роль в патогенезе хронических осложнений при сахарном диабете [7]. Результаты некоторых исследований продемонстрировали, что добавление к терапии препаратов витамина D способствует улучшению показателей микроциркуляции и положительно влияет на клинические проявления и течение ДПН [8–10]. Однако вопрос о выборе доз витамина D и сроках лечения, а также методах мониторинга показате-

лей микроциркуляции остается открытым. В этой связи нами инициировано исследование с использованием метода ЛДФ для динамического контроля состояния кожной микроциркуляции у больных СД2 с ДПН на фоне приема препаратов витамина D в различных дозировках и постоянной сахароснижающей терапии.

Цель работы – оценить параметры кожной микроциркуляции методом ЛДФ с использованием функциональных проб у больных СД2 с ДПН на фоне терапии различными дозами витамина D.

Материал и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное открытое исследование изучения показателей кожной микроциркуляции на фоне терапии различными дозами витамина D у больных СД2. Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в Санкт-Петербурге. Исследование проведено с ноября 2017 г. по декабрь 2018 г.

Критерии включения: мужчины и женщины с СД2 в возрасте от 18 до 65 лет с длительностью заболевания более 5 лет; наличие ДПН согласно шкале NDS, равное или более 4 баллов; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: больные СД I типа; HbA1c ≥ 9,0 %; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; курение в настоящее время или в анамнезе; наличие облитерирующего атеросклероза; наличие инфекционных заболеваний за последний месяц; прием глюкокортикоидов, препаратов витамина D, препаратов, целенаправленно влияющих на микроциркуляцию на момент включения в исследование; наличие синдрома диабетической стопы, остеоартропатии (сустав Шарко), хронических заболеваний суставов, онкологических заболеваний, алкогольная и наркотическая зависимость.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, неявка в запланированные сроки, любое острое воспалительное заболевание в ходе исследования.

Объекты (участники) исследования. Обследованы 98 больных СД2, проживающих в Санкт-Петербурге,

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных сахарным диабетом

Table 1

General characteristics of type 2 diabetic patients

Параметр	Группа I (n=31)	Группа II (n=31)	p
Пол:			
мужчины, n (%)	15 (48,4)	16 (51,6)	0,80
женщины, n (%)	16 (51,6)	15 (48,4)	
Возраст, лет (M±SD)	52,4±5,7	51,4±6,1	0,30
ИМТ, кг/м ² :	30,2±4,3	31,1±4,5	0,59
<25,0, n (%)	2 (6,5)	1 (3,2)	0,56
25,0–29,9, n (%)	8 (25,8)	10 (32,3)	0,58
30,0–34,9, n (%)	15 (48,3)	17 (54,8)	0,61
35,0–39,9, n (%)	6 (19,4)	3 (9,7)	0,28
Длительность СД2, лет	7,6±2,5	7,9±2,3	0,72
ДПН, n (%)	31 (100)	31 (100)	1,00
Индекс по шкале NDS, баллы	8,58±3,6	8,45±3,5	0,85
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,56
ИБС, n (%)	17 (55)	15 (48)	0,61
Инсулинотерапия, n (%)	11 (35)	9 (29)	0,59
Бигуаниды, n (%)	29 (94)	25 (81)	0,13
Производные сульфонилмочевины, n (%)	4 (13)	5 (16)	0,80
Другие группы сахароснижающих препаратов, n (%)	3 (10)	5 (16)	0,51
Комбинированное лечение, n (%)	21 (68)	18 (58)	0,43
Ингибиторы АПФ, n (%)	23 (74)	25 (81)	0,56
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (16)	7 (22)	0,52
β-блокаторы, n (%)	21 (68)	23 (74)	0,58
Сартаны, n (%)	6 (19)	4 (13)	0,49
Диуретики, n (%)	14 (45)	11 (35)	0,44
Статины, n (%)	15 (48)	16 (52)	0,80
25(ОН)D, нг/мл	22,6±14,6	23,7±11,1	0,34
НbA1c, %	7,6±0,8	7,7±0,9	0,65
Глюкоза, ммоль/л	7,4±2,8	7,9±1,4	0,59
Общий холестерин, ммоль/л	5,22±1,19	5,16±1,28	0,39

из которых критериям включения соответствовали 67 человек, подписавших информированное согласие. В ходе исследования 5 человек были исключены по причине отказа от продолжения участия (n=3) и заболевания ОРВИ в отчетный период (n=2); данные этих больных были исключены из анализа. Таким образом, результаты обследования 62 больных СД2, полностью закончивших исследование, легли в основу статистического анализа. Контрольные измерения ЛДФ параметров проведены на 16 испытуемых без выявленного сахарного диабета (8 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст составил 51,8±3,7 года).

Методом последовательных номеров 62 больных СД2 и ДПН были рандомизированы в две группы: группа I (n=31) и группа II (n=31). На протяжении 24 недель больные группы I получали колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 5 000 МЕ, а группы II – 1 раз в неделю колекальциферол в дозе 40 000 МЕ.

Основные клиничко-лабораторные характеристики обследованных I и II групп приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, группы больных СД2 были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и длительности СД2. Возраст пациентов в обеих группах варьировал от 36 до 63 лет. Нормальная масса тела (ИМТ до 25,0 кг/м²) наблюдалась всего у 6,4 % (n=2) в группе I и 3,2 % (n=1) – в группе II, в обеих группах подавляющее большинство составили больные СД2 с избыточной массой тела или ожирением. Длительность СД2 варьировала от 5 до 20 лет (в среднем составила 7,6±2,5 и 7,9±2,3 года соответственно). Практически все больные получали терапию бигуанидами, около 60 % находились на комбинированном лечении. Число больных СД2 на инсулинотерапии было сопоставимо в обеих группах. Статистической разницы между уровнем НbA1c у больных СД2 в группе I и группе II не выявлено (p=0,67).

Сравнительная характеристика больных СД2 и ДПН с контрольной группой

Table 2

Comparative characteristics of patients with type 2 diabetes and PDN with control group

Параметр	Больные СД2 (n=62)	Контрольная группа (n=16)	P
Пол:			
мужчины, n (%)	31 (50)	8 (50)	1,00
женщины, n (%)	31 (50)	8 (50)	
Возраст, лет (M±SD)	51,9±5,8	51,8±3,7	0,88
ИМТ, кг/м ² (M±SD):	30,2±4,3	31,1±4,5	0,59
<25,0	3 (4,8)	4 (25)	0,03
25,0–29,9	18 (29,1)	4 (25)	0,81
30,0–34,9	32 (51,6)	6 (37,5)	0,54
35,0–39,9	9 (14,5)	2 (12,5)	0,86
25(ОН)D, нг/мл (M±SD)	20,6±13,4	32,7±21,4	0,045
НbA1c, % (M±SD)	7,6±0,8	5,1±0,3	0,001
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	7,4±2,8	5,2±0,3	0,000
Общий холестерин, ммоль/л (M±SD)	5,22±1,19	4,84±1,02	0,002

У большинства больных СД2 ранее были диагностированы артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), изменения липидного профиля крови, в связи с чем сопутствующая терапия была представлена антигипертензивными, антиангинальными, гиполипидемическими препаратами. Получаемое лечение в обеих группах также было сопоставимым. Необходимо отметить, что сахароснижающая и сопутствующая терапия была постоянна на протяжении всего периода исследования.

Сравнение клинико-лабораторных показателей всех 62 больных СД2 с аналогичными показателями лиц из группы контроля приведено в табл. 2.

Больные СД2 и лица контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Вместе с тем у каждого 4-го добровольца индекс массы тела соответствовал норме, в отличие от больных СД2.

Анализ уровня 25(ОН)D (25-гидроксикальциферол) в сыворотке крови показал высокую встречаемость недостатка и дефицита витамина D. Так, среди всех 78 участников исследования (62 больных СД2 – группы I и II и 16 – из группы III контроля), 25(ОН) D ниже 30 нг/мл был выявлен у 65 человек (83,3 %). Эти данные согласуются с высокой распространенностью дефицита/недостатка витамина D среди взрослого населения такого мегаполиса, как Санкт-Петербург [21]. Различий в среднем уровне 25(ОН)D между группами больных СД2 и добровольцами не выявлено.

Для определения параметров кожной микроциркуляции исходно и после 24-недельной терапии препаратами витамина D был использован метод ЛДФ (комплекс «ЛАКК-М», ООО «ЛАЗМА», Россия) с выполнением окклюзионной и постуральной (ортостатической) функциональных проб. Согласно стандартной инструкции к прибору, проводили учет автоматически рассчитываемых показателей исходной (базальной) микроциркуляции и на фоне

функциональных проб. Кроме параметров микроциркуляции, оценивали массу тела, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови, уровень гликированного гемоглобина HbA1c, глюкозы и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Степень выраженности диабетической периферической нейропатии оценивали по шкале NDS.

Основной исход исследования. Сравнили показатели кожной микроциркуляции до и после лечения различными дозами витамина D.

Дополнительный исход исследования. Вторичным результатом была оценка функциональных проб.

Анализ в подгруппах. Участники исследования были распределены следующим образом.

При соответствии критериям включения больные СД2 с ДПН были рандомизированы на две группы:

– группа I получала колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 5 000 МЕ;

– группа II получала колекальциферол 1 раз в неделю в дозе 40 000 МЕ.

Группа III – контрольная группа, в которую для сравнения показателей кожной микроциркуляции были включены относительно здоровые добровольцы, сопоставимые по полу и возрасту с аналогичными параметрами I и II групп.

Методы регистрации исходов. Забор крови для анализов производили из кубитальной вены в утренние часы натощак после 8-часового сна. Уровни общего холестерина (ОХС) и глюкозы крови изучали на автоматическом биохимическом анализаторе «COBAS INTEGRA 400 plus» (Roche Diagnostics GmbH, Швейцария). Референсные значения показателей: ОХ – 3,5–5,0 ммоль/л; глюкоза – 3,3–6,1 ммоль/л. Определение HbA1c проводили на автоматическом анализаторе Bio-Rad D-10 Chemistry Analyzer (США). Референсные значения HbA1c: 4,0–6,5 %, нормальным уровнем считался показатель ниже 5,6 % [11]. Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови определяли методом иммунохеми-

люминесцентного анализа при помощи коммерческих лабораторных и контрольных наборов фирмы *Abbott* (США) на анализаторе *Architect i2000* (*Abbott*, США). Референсные значения – 9,4–100,0 нг/мл. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, за дефицит витамина D принимали значения $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл (50 нмоль/л), за недостаточность – концентрацию $25(\text{OH})\text{D}$ от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), за нормальный уровень обеспеченности витамином D – значения $25(\text{OH})\text{D}$ равное или более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [12].

Оценка наличия и степени выраженности нарушений со стороны периферической нервной системы проводилась по шкале NDS [13, 14], где значения 0–4 баллов принимали за отсутствие либо наличие минимальных признаков диабетической нейропатии, значения от 5–13 баллов – за умеренно выраженную нейропатию, при числе баллов, равном или более 14, устанавливался диагноз выраженной периферической нейропатии.

ЛДФ проводили по рекомендованным протоколом условиям: температура помещения – 21–24 °С, адаптация пациента в положении лежа на кушетке в течение 15 мин, тестируемая область не прикрыта. Промежуток от последнего приема пищи и приема медикаментов – более 2 ч, исследование назначалось в одно и то же время. Измерение показателей базальной микроциркуляции проводили на подошвенной поверхности большого пальца нижней конечности [15–17].

На первом этапе проведения ЛДФ рассчитывали показатель микроциркуляции (ПМ), исчисляемый в перфузионных единицах (пф. ед.). Проводили автоматический подсчет средних показателей ПМ: среднее значение перфузии – M (пф. ед.), средняя модуляция кровотока – σ (пф. ед.) и Kv – коэффициент вариации (%) [4]:

$$Kv = \frac{\sigma}{M} \cdot 100 \% \quad (1)$$

Вторым этапом ЛДФ явилось проведение функциональных проб.

Окклюзионная проба. Испытуемый находился в положении лежа, ЛДФ-зонд фиксировался над выбранной точкой подошвенной поверхности большого пальца стопы. Манжета тонометра фиксировалась на голени соответствующей конечности. На 1-й минуте проводили регистрацию исходного уровня кровотока, затем, не прерывая записи, быстро нагнетали в манжету воздух и поддерживали давление максимально до 225–250 мм рт. ст., по истечении 3 мин воздух из манжеты быстро выпускался, и в течение последующих 6 мин регистрировалась реакция микроциркуляции в ходе восстановления кровотока. Измеряли $M_{\text{исх}}$ – среднее значение показателей микроциркуляции до окклюзии (пф. ед.); $M_{\text{оккл}}$ – показатель микроциркуляции в процессе окклюзии («биологический ноль») (пф. ед.); $M_{\text{макс}}$ – максимальное значение микроциркуляции в процессе развития постокклюзионной гиперемии (пф. ед.); РКК – резерв капиллярного кровотока (отношение $M_{\text{макс}}$ к $M_{\text{исх}}$ выражается в процентах):

$$\text{РКК} = \frac{M_{\text{макс}} - M_{\text{исх}}}{M_{\text{исх}}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

Резерв капиллярного кровотока у здоровых лиц составляет от +80 до +150 % [18].

Постуральная (ортостатическая) проба – опускание ноги из горизонтального положения вниз на 1 мин с последующим возвращением в исходное (лежачее) положение. Измеряли исходный $M_{\text{исх}}$ (пф. ед.), минимальное снижение $M_{\text{мин}}$ (пф. ед.), степень снижения кровотока – ССК (%):

$$\text{ССК} = \frac{M_{\text{исх}} - M_{\text{мин}}}{M_{\text{мин}}} \cdot 100 \% \quad (3)$$

У здоровых людей снижение уровня микроциркуляции в ходе проведения постуральной пробы достигает 30–45 % [18].

Для анализируемых числовых данных рассчитывалась Δ – величина относительного изменения показателя:

$$\Delta x = \frac{X_2 - X_1}{X_1} \cdot 100 \% \quad (4)$$

где X_1 – исходное значение, X_2 – значение через 24 недели, с указанием точного значения уровня значимости p [19].

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен 21 ноября 2017 г. на заседании Бюро Этического комитета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ.

Статистический анализ. Предварительно число включенных в исследование людей было определено, исходя из рекомендаций по проведению клинических исследований, а именно – не менее 20 человек в группе и дополнительно не менее 4 (+20 %) человек в связи с возможным исключением или отказом в ходе исследования [20].

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного комплекта «Statistica 12» (*StatSoft*, США). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шипиро – Уилка. Для данных с нормальным распределением результаты анализа приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm SD$), в ином случае – рассчитывались медиана, 25-й и 75-й квартили. Проверка на нормальное распределение полученных данных выборок показало нормальное распределение ($p > 0,05$). Полученные категориальные данные были проанализированы с использованием теста χ^2 , а численные данные были проанализированы с помощью t -критерия Стьюдента. Значение уровня $p < 0,05$ принималось как статистически значимое.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей ИМТ, HbA1c и 25(OH)D у пациентов I и II групп за 24 недели наблюдения. Анализ исходного и конечного ИМТ в группах I и II выявил следующее: ИМТ на фоне лечения снизился только в группе II (с $31,1 \pm 4,5$ до $29,1 \pm 4,1$ кг/м², $p = 0,004$) и остался без изменений в группе I (с $30,2 \pm 4,3$ до $30,4 \pm 4,2$ кг/м², $p = 0,251$).

Показатели лазерной доплеровской флоуметрии до и после 24 недель приема колекальциферола в различных дозах

Table 3

LDF results before and after the 24-week intake of different cholecalciferol doses

Показатель	Группа III (контроль)	Группа I		Группа II		p I=II через 24 недели
		исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели	
M, пф. ед.	9,84±1,26	7,41±3,97	7,16±4,26§	6,01±1,89	7,01±2,46 [#]	*
σ, пф. ед.	2,07±0,94	1,11±0,57	1,05±0,56§	0,85±0,57	1,81±1,14 [#]	*
Kv*, %	21,98±11,31	17,68±10,14	18,89±10,83§	16,65±10,99	27,96±16,38 [#]	*
Δ ₁		Δ ₁ = +6,8 %, p=0,74		Δ ₁ = +68,3 %, p<0,001		
Δ ₂		Δ _{2исх} = -5,8 %, p=0,87; Δ _{2фин} = +48 %, p=0,03				

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения; M – среднее значение перфузии; σ – среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока; Δ₁ – разница в группах до и после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; Δ_{2исх} – разница между группами I и II до приема колекальциферола с точным значением p; Δ_{2фин} – разница между группами I и II после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; * – p<0,05 между группами; # – p<0,05 – по сравнению с предыдущими результатами в одной и той же группе; § – p<0,05 по сравнению с данными группы контроля.

Анализ исходного и конечного уровней HbA1c в группах I и II выявил различия, а именно – в группе II наблюдалось снижение HbA1c (7,6±0,8 и 7,4±1,2 % соответственно, p=0,013) и отсутствие изменений данного показателя в группе I (7,7±0,9 и 7,8±1,0 % соответственно, p=0,134).

Анализ исходного и конечного уровня 25(OH)D выявил прирост концентрации в обеих группах. Через 24 недели приема колекальциферола у больных СД2 в группе I, получавших витамин D в дозе 5 000 МЕ 1 раз в неделю, уровень 25(OH)D повысился с 22,6±14,6 до 28,5±13,2 нг/мл (p<0,001), а в группе II, получавших 40 000 МЕ в неделю, – соответственно с 23,7±11,1 до 77,4±27,2 нг/мл (p<0,001). Несмотря на прирост 25(OH)D в обеих группах, только у лиц, получавших витамин D в больших дозах, у всех больных уровень 25(OH)D достиг нормы, в то время как в группе I большинство больных остались с недостатком или дефицитом витамина D.

Исследование базальных показателей микроциркуляции методом ЛДФ. Метод ЛДФ был выбран как метод, имеющий неоспоримое преимущество в виде неинвазивности. При изучении литературы и инструкции к используемому аппарату ЛАКК-М (ООО «ЛАЗМА», Россия) нами были выбраны в качестве регистрируемых параметров базальной микроциркуляции показатели M, σ и Kv. В связи с выраженной физиологической вариабельностью M и σ, для статистического анализа конечных точек был выбран показатель Kv. Считается, что относительный разброс результатов измерений Kv наименее подвержен индивидуальной физиологической изменчивости [4, 22]. Результаты исследования базальных показателей ЛДФ приведены в табл. 3.

При сравнении исходных значений показателей M, σ и Kv в группе I и группе II статистически значимых отличий не выявлено (p_{M-I}=0,08; p_{σ-I}=0,08; p_{Kv-I}=0,74). В то же время при сравнении параметров групп I и II с данными контрольной группы III уста-

новлено, что у пациентов СД2 и ДПН показатели микроциркуляции оказались значимо ниже (p_{M-II}=0,03; p_{M-III}<0,004; p_{σ-II}=0,02; p_{σ-III}<0,001; p_{Kv-II}=0,002; p_{Kv-III}<0,003).

Исследование параметров кожной микроциркуляции через 24 недели приема колекальциферола в различных дозах выявило значимые отличия между группами. В группе I, получавших колекальциферол в дозе 5000 МЕ в неделю, разница (Δ) между исходным и конечным показателями Kv составила всего +6,8 %, что статистически было незначимо (p=0,74). В группе II разница (Δ) между исходным и конечным показателями Kv составила +68,3 %, что свидетельствовало о значимом изменении этого показателя (p<0,001). Анализ не выявил разницы (Δ) между исходными значениями Kv группы I и группы II (p=0,87). Напротив, разница (Δ) между конечными значениями Kv группы I и группы II была существенной (+48 % в пользу группы II, p=0,03). Увеличение значения Kv на фоне наблюдения отражает улучшение состояния микроциркуляции [4]. Корреляционный анализ выявил значимую связь между конечным на фоне терапии уровнем 25(OH)D и Kv (r=0,51; p=0,04) у больных СД2 в группе II, получавших колекальциферол в дозе 40 000 МЕ в неделю, и не выявил ассоциации между этими параметрами в группе I. Полученные результаты могут подтверждать участие витамина D в регуляции микрососудистого русла кожи при исключении других факторов [23].

Таким образом, применение метода ЛДФ позволило выявить значимые отличия базальных показателей кожной микроциркуляции между исследуемыми группами и группой контроля как в начале, так и в ходе исследования.

Проведение функциональных проб с использованием метода ЛДФ. Помимо изучения динамики изменений параметров базальной микроциркуляции кожи, нами были проведены две функциональные пробы – постуральная и окклюзионная.

Параметры микроциркуляции нижних конечностей у больных сахарным диабетом II типа и ДПН на фоне приема различных доз колекальциферола (результаты постуральной (ортостатической) пробы)

Table 4

Parameters of microcirculation from type 2 diabetic patients with polyneuropathy before and after intake of different cholecalciferol doses (results of postural (orthostatic) test)

Показатель	Группа III (контроль)	Группа I		Группа II		p I=II через 24 недели
		исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели	
$M_{исх}$, пф. ед.	10,63±1,85	7,75±1,8	7,78±2,3 [§]	6,69±1,51	7,97±2,13 ^{§#}	*
$M_{мин}$, пф. ед.	5,55±1,37	6,10±1,52	6,13±2,26	5,36±1,47	5,07±1,72 [#]	*
ССК, %	47,26±8,88	24,82±9,27	23,87±9,1 [§]	23,4±12,68	51,88±36,71 ^{#§}	*
Δ_1		$\Delta_1 = -3,8 \%$, p=0,12		$\Delta_1 = +121,7 \%$, p=0,00		
Δ_2		$\Delta_{2исх} = -5,7 \%$, p=0,60; $\Delta_{2фин} = +117,3 \%$, p<0,001				

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения; $M_{исх}$ – показатель исходного значения перфузии; $M_{мин}$ – показатель минимальной перфузии; ССК – степень снижения кровотока, %; $\Delta_{2исх}$ – разница между группами до приема колекальциферола с точным значением p; $\Delta_{2фин}$ – разница между группами после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; * – p<0,05 между группами; # – p<0,05 по сравнению с предыдущими результатами; § – p<0,05 по сравнению с группой контроля.

Постуральная (ортостатическая) проба. Первой выполняли постуральную (ортостатическую) пробу. Проблем с ее выполнением не возникло. Результаты динамики изменений ССК приведены в табл. 4.

Сравнение результатов постуральной пробы убедительно продемонстрировало меньшие значения ССК у пациентов СД2 и ДПН (группы I и II) по сравнению с контрольной группой III ($p_{I-III} = 0,003$; $p_{II-III} = 0,005$). В начале исследования $M_{исх}$ в группах I и II выявились значимо ниже, чем в группе III ($p_{I-III} = 0,001$; $p_{II-III} = 0,002$). Однако отличий в $M_{мин}$ между группами I, II и III не выявлено ($p_{I-III} = 0,026$; $p_{II-III} = 0,689$). В группе I разница (Δ) между исходным и конечным показателями ССК оказалась незначима (3,8 %, p=0,121). В группе II разница (Δ) между исходным и конечным показателями ССК продемонстрировала значимый прирост (+121,7 %, p<0,001). Мы не выявили разницу (Δ) между исходными значениями ССК группы I и группы II (-5,7 %, p=0,5951), но установили значимый прирост между начальными и конечными показателями ССК между группой I и группой II (+117,3 %, p<0,001). Результаты постуральной (окклюзионной) пробы позволили выявить значимые отличия в ССК между исследуемыми группами и группой контроля как в начале, так и в ходе проведения исследования.

Окклюзионная проба. В ходе выполнения окклюзионной пробы у больных СД2 возникли некоторые трудности. При пережатии манжетой нижней конечности у некоторых больных возникали выраженные болевые ощущения, что являлось показанием для прекращения данного теста. В связи с этим давление в манжете не доводили до рекомендуемых 225–250 мм рт. ст., а прекращали нагнетать воздух при достижении окклюзии. После такой коррекции, благодаря снижению выраженности болевого синдрома, больным удалось выполнить исследование. Результаты окклюзионной пробы приведены в табл. 5.

Исходные результаты окклюзионной пробы показали значимо меньшие значения РКК в группах I и II

по сравнению с группой III ($p_{I-III} = 0,003$; $p_{II-III} = 0,004$). Уровни $M_{исх}$ в начале исследования в группах I и II были значимо ниже, чем в группе III ($p_{I-III} = 0,004$; $p_{II-III} < 0,001$). В ходе выполнения пробы показатели $M_{макс}$ в группах I и II продемонстрировали значительное повышение, однако уровней группы III не достигли (p=0,012; p=0,003). Разницы между начальными и конечными показателями РКК в группе I выявлено не было (-12,4 %, p=0,056). Между тем в группе II прирост РКК составил 120 % (p<0,001).

Изучение прироста исходных показателей РКК не выявил различий между группой I и II ($\Delta_{2исх} = 18,9 \%$, p=0,1144). Конечные же результаты РКК отличаются значимо в группе II ($\Delta_{2фин} = 198 \%$, p<0,001). Результаты окклюзионной пробы позволили выявить значимые отличия в РКК между исследуемыми группами и группой контроля.

Нами также проведено сравнение исходных показателей микроциркуляции, полученных в ходе исследования. Учитывая то, что изучение базальной микроциркуляции, проведение постуральной (ортостатической) и окклюзионной проб выполнялись последовательно в один день, то показатели перфузии (показатель M при определении базальной микроциркуляции, $M_{исх}$ в постуральной и $M_{исх}$ в окклюзионной пробах) должны быть сопоставимыми и значимо не отличаться друг от друга. Статистический анализ подтвердил отсутствие различий данных параметров как в группе I, где показатель перфузии M при определении базальной микроциркуляции составил 7,41±3,97 пф. ед., показатель перфузии $M_{исх}$ в ортостатической пробе – 7,75±1,8 пф. ед. (p=0,583), показатель перфузии $M_{исх}$ в окклюзионной пробе – 7,10±1,72 пф. ед. (p=0,134). Аналогичные результаты получены и в группе II: M=6,01±1,89 пф. ед., $M_{исх}$ в ортостатической пробе – 6,69±1,51 пф. ед. (p=0,07); $M_{исх}$ в окклюзионной пробе – 6,49±2,10 пф. ед. (p=0,15). Сравнение обсуждаемых показателей между группами также не выявило значимых отличий исходных

Резерв капиллярного кровотока нижних конечностей у больных СД2 и ДПП
(результаты окклюзионной пробы)

Table 5

The reserve of capillary blood flow according to the results of the occlusal test

Показатель	Группа III (контроль)	Группа I		Группа II		p I=II через 24 недели
		исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели	
M _{исх} , пф. ед.	9,09±1,77	7,10±1,72	6,74±1,75 [§]	6,49±2,10	7,54±2,89 [#]	*
M _{макс} , пф. ед.	17,33±3,63	9,73±2,25	8,97±3,6 [§]	9,59±3,15	14,57 ±3,63 [#]	*
РКК, %	95,1±34,6	40,85±20,3	35,79±17,1 [§]	48,57±18,56	106,84±44,8 [#]	*
Δ ₁		Δ ₁ =12,4 %, p=0,05		Δ ₁ =+120 %, p<0,001		
Δ ₂		Δ _{2исх} = 8,9 %, p=0,11; Δ _{2фин} = +198 %, p<0,001				

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения; M_{исх} – показатель перфузии до пробы; M_{макс} – максимальный показатель перфузии; РКК – резерв капиллярного кровотока, %; Δ₁ – разница в группах до и после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; Δ_{2исх} – разница между группами до приема колекальциферола с точным значением p; Δ_{2фин} – разница между группами после 24 недель приема колекальциферола с точным значением p; * p<0,05 между группами; # – p<0,05 – по сравнению с предыдущими результатами; § – p<0,05 по сравнению с группой контроля.

параметров (M_{грI-грII}, p=0,14, M_{исх пост грI-грII}, p=0,39, M_{исх окк грI-грII}, p=0,22). Таким образом, полученные в ходе ЛДФ исследования продемонстрировали устойчивые показатели кожной микроциркуляции.

Известно, что в патогенезе развития осложнений СД важную роль играет гипергликемия и маркеры воспаления [7, 24]. На сосудистую стенку непосредственно оказывают влияние как процесс гликирования белков, так и повышение активности некоторых маркеров иммунного воспаления. Эти процессы по отдельности и в сочетании ухудшают эластичность сосудов и микроциркуляцию, чем способствуют формированию микрососудистых осложнений. Изменения кожной микроциркуляции, фиксируемые методом ЛДФ, являются отражением сложных и многочисленных метаболических реакций в тканях, направленных на поддержание гемодинамического гомеостаза. Поэтому все чаще метод ЛДФ используется для изучения эндотелиальной и нейроваскулярной регуляции микрососудистой функции, а также ее реакции на лекарственные препараты [25]. Используемый нами метод ЛДФ позволил оценить уровень микроциркуляции кожи и показал, что параметры базальной микроциркуляции, двух физиологических проб значимо снижены у больных СД II типа с длительностью заболевания более 5 лет по сравнению с аналогичными параметрами у лиц без СД. Выявленное снижение показателей микроциркуляции, постуральной (ортостатической) и окклюзионной проб у больных СД, возможно, объясняется ригидностью стенок сосудов в условиях активации оксидативного стресса, глюкозотоксичности, повреждения иннервации у больных СД. Дополнительно нами было установлено, что некоторые пациенты с СД плохо переносят окклюзионную пробу из-за возникающего на фоне нагнетания манжеты воздухом до рекомендуемых инструкцией 220–250 мм рт. ст. выраженного болевого синдрома в нижней конечности, что суживает диапазон применения окклюзионной пробы у пациентов с СД с выраженной ДПП.

Мы изучали влияние приема как физиологических, так и больших доз витамина D, на метаболические процессы и изменение микроциркуляции. Нами установлена высокая встречаемость – в 83 % случаев – дефицита/недостаточности витамина D как у больных СД, так и в группе контроля, что соответствует ранее опубликованным данным [21]. Сегодня различные отечественные и международные ассоциации рекомендуют обязательный прием профилактических доз витамина D независимо от пола и возраста [12]. Прием таких малых доз колекальциферола (5000 МЕ в неделю) на протяжении 24 недель не только не позволил достичь адекватного уровня обеспеченности витамином D среди больных СД, но и не повлиял на показатели микроциркуляции. В то же время добавление к основной сахароснижающей и сопутствующей терапии колекальциферола в супрафизиологической дозе (40 000 МЕ в неделю) на протяжении тех же 24 недель позволило достичь адекватного уровня сывороточного 25(OH)D у всех больных, снизить ИМТ и уровень HbA1c, а также улучшить показатели микроциркуляции до и на фоне проведения функциональных проб. Эффект больших доз витамина D можно частично объяснить тем, что сосудистые эндотелиальные клетки содержат рецептор витамина D, через который происходит его прямое защитное воздействие на эндотелий [24, 26]. Вторым возможным механизмом влияния витамина D на микрососудистое русло может быть стимуляция выработки трансмембранного белка α-Kloto. Известно, что дефицит α-Kloto в сыворотке ассоциирован с сердечно-сосудистыми осложнениями и снижается с возрастом [27]. Помимо этого, улучшение гликемического профиля на фоне терапии, а также, возможно, положительное влияние витамина D на системные про- и противовоспалительные маркеры способствуют улучшению микроциркуляции у больных СД. В ранее проведенных исследованиях было показано, что методом ЛДФ можно обнаружить изменения в микроциркуляторном русле кожи у больных

СД2 и ДПП [3]. Нами установлено, что метод ЛДФ применим как для исходного определения, так и для динамического наблюдения за изменениями базовых показателей ЛДФ-исследования, включая использование функциональных проб.

Выводы

1. Метод ЛДФ позволил выявить снижение показателей кожной микроциркуляции при исходном исследовании и в ходе проведения функциональных проб (ортостатической и окклюзионной) у больных СД2 и ДПП по сравнению с группой контроля без СД2. С учетом лучшей переносимости можно рекомендовать использование постуральной (ортостатической) пробы для оценки параметров кожной микроциркуляции у пациентов СД2 типа и ДПП.

2. Прием колекальциферола в дозе 40 000 МЕ в неделю на протяжении 24 недель приводит к нормализации уровня 25(ОН)D в сыворотке крови у 100 % больных, в то время как прием в дозе 5000 МЕ в неделю ассоциирован с незначительным повышением концентрации 25(ОН)D и сохранением недостатка и дефицита витамина D в большинстве случаев.

3. Терапия колекальциферолом в дозе 40 000 МЕ в неделю на протяжении 24 недель у больных СД2 и ДПП ассоциирована с положительной динамикой показателей ЛДФ кожной микроциркуляции, снижением ИМТ и уровня HbA1c. В то же время терапия в дозе 5000 МЕ в неделю на протяжении 24 недель не оказывает влияние на показатели ЛДФ, ИМТ и уровня HbA1c.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2017 Jan 19;16(1). Doi: 10.1186/s12933-016-0487-1.

2. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.

3. Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. LDF method capabilities in the estimation of age-related features of the microcirculation system functioning. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):80–6. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-80-86.

4. Бархатов И. В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казан. мед. журн. – 2014. – Т. 95, № 1. С. 63–69. [Barhatov IV. Primenenie lazernoj dopplerovskoj floumetrii dlja ocenki narushenij sistemy mikrocirkuljacii krovi cheloveka. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2014; 95(1):63–69. (In Russ.)].

5. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. и др. Оптическая неинвазивная диагностика функционального

состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32. [Zharkikh EV, Makovik IN, Potapova EV, Drjomin VV, Zherebcov EA, Zherebcova AI, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. Opticheskaja neinvazivnaja diagnostika funkcional'nogo sostojanija mikrocirkuljatornogo rusla pacientov s narusheniem perifericheskoj mikrogemodinamiki. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):23–32. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32.

6. Liu E, Meigs JB, Pittas AG et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1627–1633. Doi: 10.3945/ajcn.2009.28441.

7. He R, Hu Y, Zeng H et al. Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2). Doi: 10.1002/dmrr.2820.

8. Randhawa FA, Mustafa S, Khan DM, Hamid S. Effect of Vitamin D supplementation on reduction in levels of HbA1c in patients recently diagnosed with type 2 Diabetes Mellitus having asymptomatic Vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci*. 2017;33(4):881–885. Doi: 10.12669/pjms.334.12288.

9. Basit A, Basit KA, Fawwad A et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000148. Doi: 10.1136/bmjdr-2015-000148.

10. Stepanova AP, Karonova TL, Jude EB. Vitamin D Supplementation and Microcirculation Parameters in Diabetic Patients with Neuropathy. *Diabetes*. 2018;67(Suppl 1):556. Doi: 10.2337/db18-556-p.

11. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 8-й вып. // Сахар. диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/dm20171s8.

12. Пугарова Е. А., Рожинская Л. Я., Беляя Ж. Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 4. – С. 60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaia LIa, Belaia ZhE et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/probl201662460-84.

13. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150–154.

14. Жукова Л. А., Лебедев Т. Ю., Гуламов А. А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение: метод. рекомендации. – М., 2003. [Zhukova LA, Lebedev TYu, Gulamov AA. Quantitative assessment of severity of neuropathy of patients with diabetes mellitus, its prevention and treatment. *Methodological recommendations*. Moscow. 2003. (In Russ.)].

15. Jasik M, Karnafel W, Liebert A, Juskowa J, Maniewski R. Multichannel laser doppler evaluation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000 Sep;50:128. Doi: 10.1016/s0168-8227(00)81894-x.

16. Козлов В. И., Морозов М. В., Гурова О. А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела //

Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 1 (41). – С. 58–61. [Kozlov VI, Morozov MV, Gurova OA. Laser Doppler fluxmetry of the skin microcirculation in different areas of the body. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2012;11(1):58–61 (In Russ.)].

17. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: ЛИБРОКОМ, 2013. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem: kolebaniya, informatsiya, nelineynost'. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow, LIBROKOM. 2013. (In Russ.)].

18. Козлов В. И. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови: метод. пособие для врачей. – М., 2012. – 32 с. [Kozlov VI et al. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v ocenke sostojaniya i rasstrojstv mikrocirkuljatsii krovi. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. Moscow. 2012:32. (In Russ.)].

19. Сизова Т. М. Статистика: учеб. пособие. – СПб.: СПб ГУИТМО, 2005. – 80 с. [Sizova TM. Statistika. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg, SPb GUITMO. 2005:80. (In Russ.)].

20. Enderlein G, Pocock, S. J.: Clinical Trials – a practical approach. Chichester – New York – Brisbane – Toronto – Singapore, John Wiley & Sons. 1983:265. Doi: 10.1002/bimj.4710270604.

21. Karonova T, Andreeva A, Nikitina I, Belyaeva O, Mokhova E, Galkina O, Vasilyeva E, Grineva E. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2016;164:230–234. Doi: 10.1016/j.jsmb.2016.03.026.

22. Лапитан Д. Г., Рогаткин Д. А. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы // Альманах клин. медицины. – 2016. – Т. 44, № 2. – С. 249–259. [Lapitan DG, Rogatkin DA. Funktsional'nye issledovaniya sistemy mikrocirkuljatsii krovi metodom lazernoj doplerovskoj floumetrii v klinicheskoy medicine: problemy i perspektivy. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2016;44(2):249–259. (In Russ.)].

23. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. Annals of Nutrition and Metabolism. 2018;72(2):87–95. Doi: 10.1159/000486536.

24. Роль дефицита витамина D в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической нейропатии / А. П. Степанова, Т. Л. Каронова, А. А. Быстрова, В. Б. Бреговский //

Сахар. диабет. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 301–306. [Stepanova AP, Karonova TL, Bystrova AA, Bregovsky VB. Role of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus and diabetic neuropathy development. Diabetes Mellitus. 2018;21(4):301–306. (In Russ.)]. Doi: 10.14341/dm9583.

25. Cracowski J-L, Roustit M. Current Methods to Assess Human Cutaneous Blood Flow: An Updated Focus on Laser-Based-Techniques. Microcirculation. 2016 Jul;23(5):337–344. Doi: 10.1111/micc.12257

26. Vitamin D Attenuates Endothelial Dysfunction in Uremic Rats and Maintains Human Endothelial Stability. Journal of the American Heart Association. 2018 Oct 2;7(19):e02709. Doi: 10.1161/jaha.117.004294.

27. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. Heart. 2013 Oct 28;100(1):34–40. Doi: http://dx.Doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304746.

Информация об авторах

Степанова Анна Павловна – аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: annstepanova12@gmail.com.

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: karonova@mail.ru.

Галагуза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Authors information

Stepanova Anna P. – MD, PhD student, faculty therapy department of Pavlov University, St. Petersburg, e-mail: annstepanova12@gmail.com

Karonova Tatiana L. – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor of faculty therapy department of Pavlov University, professor Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: karonova@mail.ru.

Galagudza Mikhail M. – MD, Doctor of Medical Sciences, Professor, RAS Corresponding Member, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

УДК: 616.124.2-005.4-089-073.7

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-29-36

А. Ю. ВАСИЛЬЕВ¹, Е. Б. ПЕТРОВА²

Технология Velocity Vector Imaging и стандартная эхокардиография в оценке функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после операции коронарного шунтирования

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия
603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
e-mail: eshakhova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.07.19; принята к печати 18.10.19

Резюме

Цель. Изучение динамики деформационных показателей волокон миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции коронарного шунтирования (КШ) в ранние и отдаленные сроки. **Материал и методы.** С помощью технологии Velocity Vector Imaging изучалась динамика деформации (S) и скорости деформации (SR) продольных, циркулярных и радиальных волокон у 148 пациентов (в 2646 сегментах ЛЖ) пациентов до и на 12-е сутки после КШ. В отдаленные сроки (6, 12 и 24 месяца) были обследованы 40 пациентов (720 сегментов ЛЖ). **Результаты.** На 12-е сутки после КШ отмечена положительная динамика SR продольных волокон ($p=0,0002$), отмечены слабые и средние корреляционные связи между S и SR радиальных ($R=-0,56$; $R=-0,52$) и циркулярных волокон с ЛДГ-1 и длительностью пережатия аорты. В отдаленные сроки у пациентов с жалобами отмечалось снижение глобальных деформационных свойств в бассейнах коронарных артерий. Стойкий результат улучшения S и SR продольных и циркулярных волокон, а также SR радиальных волокон получен в сегментах с исходно низкими деформационными свойствами. **Выводы.** Использование технологии Velocity Vector Imaging позволяет в ранние и отдаленные сроки оценить динамику деформационных показателей волокон ЛЖ. В ранние сроки после КШ отмечается положительная динамика только со стороны глобального SR продольных волокон. В отдаленные сроки отмечается снижение глобальных деформационных показателей продольных и циркулярных волокон в соответствии с бассейнами коронарных артерий. В отдаленные сроки отмечается значимое стабильное улучшение деформационных свойств сегментов с исходно низкими деформационными свойствами.

Ключевые слова: Velocity Vector Imaging, деформация, скорость деформации, левый желудочек, коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Васильев А. Ю., Петрова Е. Б. Технология Velocity Vector Imaging и стандартная эхокардиография в оценке функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после операции коронарного шунтирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):29–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-29-36.

UDC: 616.124.2-005.4-089-073.7

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-29-36

А. Yu. VASILIEV¹, E. B. PETROVA²

Velocity Vector Imaging technology and standard echocardiography in evaluation of left ventricular function in patients with coronary artery disease before and after coronary bypass surgery

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia, Moscow
20/1 Delegatskaya street, Moscow, Russia, 127 473

² Privolzhsky Research Medical University, Russia, Nizhny Novgorod
10/1 Minin&Pozharsky street, Nizhny Novgorod, Russia, 603005
e-mail: eshakhova@yandex.ru

Received 01.07.19; accepted 18.10.19

Summary

Aim. To study strain and strain rate dynamics the left ventricle (LV) myocardium fibers in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting (CABG) in the early and late periods. **Material and methods.** The dynamics of strain (S) and strain rate (SR) of longitudinal, circular and radial fibers in 148 patients (in 2646 LV segments) before and on the 12th day after CABG was studied using Velocity Vector Imaging technology. In the long-term (6, 12 and 24 months) 40 patients

(720 LV segments) were examined. **Results.** A positive dynamics of SR longitudinal fibers ($p = 0.0002$) was on the 12th day after CABG. Weak and medium correlation was between S and SR radial ($R = -0.56$; $R = -0.52$) and circular fibers with LDG-1 and duration of aortic clamping. In the long term, patients with complaints showed a decrease in global deformation properties in the coronary artery areas. The stable result of improvement S and SR longitudinal and circular fibers and SR radial fibers was obtained in segments with initially low deformation properties. **Conclusions.** The use of Velocity Vector Imaging technology allows to estimate the dynamics of LV fibers deformation parameters in early and long-term periods. In the early period after CABG was a positive dynamic only from the global SR longitudinal fibers. In the long-term global deformation parameters of longitudinal and circular fibers was decrease in in the area of the coronary arteries. In the long-term was a significant improvement of the deformation parameters of segments with initially low deformation properties.

Keywords: *Velocity Vector Imaging, strain, strain rate, left ventricle, coronary artery bypass grafting, CHD*

For citation: *Vasiliev A. Yu., Petrova E. B. Velocity Vector Imaging technology and standard echocardiography in evaluation of left ventricular function in patients with coronary artery disease before and after coronary bypass surgery. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(4):29–36. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-29-36.*

Введение

Технология визуализации вектора скорости движения миокарда, или Velocity Vector Imaging (VVI), позволяет провести детальный анализ функции волокон левого желудочка (ЛЖ). Актуальность использования VVI можно объяснить способностью выявления нарушения сократимости миокарда, которое с помощью стандартного эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования не регистрировалось [1]. Сократительная функция миокарда – процесс, отражающий взаимодействие продольных, циркулярных и радиальных волокон, функцию которых при стандартном ультразвуковом исследовании визуально оценить невозможно [2]. Для объективной оценки волокон целесообразно использовать недоплеровские, не зависящие от угла сканирования технологии, основанные на определении скорости движения миокарда при помощи отслеживания перемещения пятнистых структур или естественных акустических маркеров на стандартном эхоКГ-изображении в В-режиме [3–5]. Следует отметить, что при использовании современных технологий нет понятия «сократимость», а есть показатели, отражающие изменение формы различных участков

миокарда по отношению к исходной величине и активность этих изменений в систолу и диастолу, которые называются «деформация» и «скорость деформации» (strain и strain rate, S и SR) [6].

Технология Velocity Vector Imaging у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) обсуждается в литературе, однако основным предметом изучения являются глобальные деформационные свойства продольных волокон [7–9]. Изменению функции циркулярных и радиальных волокон уделяется меньшее внимание [10]. Не найдено информации о влиянии хирургической реваскуляризации на волокна миокарда в ранние и отдаленные сроки.

Целью работы явилось изучение динамики деформационных показателей волокон миокарда ЛЖ у пациентов с ИБС после операции коронарного шунтирования (КШ) в ранние и отдаленные сроки.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на основании анализа 148 пациентов от 39 до 79 лет (средний возраст составил $59,4 \pm 7,4$ года). Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Characteristics of patients

Характеристика	Количество
Пол, n (%): мужской женский	128 (86,5) 20 (13,5)
Данные анамнеза, n (%): ИМ без зубца Q Q-образующий ИМ ИБС без ИМ Q-образующий ИМ и ПИАС Коронарный анамнез	38 (25,6) 40 (27,0) 40 (27,0) 30 (20,4) 2 месяца – 17 лет
Данные ЧКВ, n (%): трехсосудистое поражение стенозы 71–99*	98 (66) 270 (40)
Данные хирургического лечения: длительность перфузии: $m \pm M$ (мин – макс), мин Время пережатия аорты: $m \pm M$ (мин – макс), мин	91,9 \pm 35,8 (32–216) 63,9 \pm 26,9 (27–150)

* n (%) – число поражений коронарного русла.

Таблица 2

Динамика систолической, диастолической и сократительной функции ЛЖ у всех пациентов по данным стандартной ЭхоКГ, Ме [Q25; Q75]

Table 2

Dynamics of systolic, diastolic and contractile function of LV in all patients according to standard echocardiography, Me [Q25; Q75]

Показатель	До КШ	После КШ	p
ФВ ЛЖ, %	54 [48; 59]	55 [50; 60]	0,04*
ДФ ЛЖ	0,85 [0,70; 1,10]	1,11 [0,87; 1,40]	0,0007*
ИНЛС ЛЖ	1,12 [1,0; 1,68]	1,06 [1,0; 1,50]	0,000001*

Примечание: здесь и в табл 3, 4 * – статистически значимое различие ($p < 0,05$), использование критерия Вилкоксона.

Комплексное трансторакальное ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате Acuson X 300 (Германия – Корея) секторным мультисигментным датчиком 5–1 МГц до, после и спустя 6, 12 и 24 месяца после реваскуляризации с анализом систолической, диастолической и сократительной функции ЛЖ в покое согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества совместно с Европейской эхокардиографической ассоциацией (2012–2015) [11].

Анализ деформационных свойств миокарда ЛЖ проводили в режиме постобработки с помощью системы системы Syngo VVI (Siemens Medical Solutions USA Inc.). При исследовании ЛЖ с помощью Velocity Vector Imaging оценивали его продольные, радиальные и циркулярные волокна.

Изучение глобальных показателей деформации и скорости деформации проводили в 2646 сегментах ЛЖ до и в ранние сроки (12-е сутки) после КШ у всех пациентов. Отдаленные результаты изучали у 40 пациентов в 720 сегментах ЛЖ спустя 6, 12 и 24 месяцев после реваскуляризации. Из 720 сегментов продольных, циркулярных и радиальных волокон 406 (55,6 %), 395 (55,0 %) и 209 (29,6 %) имели низкие значения S и SR (соответственно). Динамика деформационных показателей этих сегментов изучалась спустя 6, 12 и 24 месяца.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ «SPSS 13.0» для Windows, «Statistica 6.0». Данные

представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости количественных различий между несвязанными группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, между связанными группами – критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрических методов по Спирману. При сравнении нескольких показателей в динамике на разных сроках наблюдения при множественных сравнениях и оценке уровня значимости использовали критерий Фридмана. При уровне достоверности $p < 0,05$ проводилось попарное сравнение групп с поправкой Бонферони.

Соблюдение этических требований. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия) [12] и одобрено Этическим комитетом НижГМА (протокол № 2 от 8 февраля 2017 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

Ранние сроки после реваскуляризации. Данные стандартного ЭхоКГ-исследования показали, что в ответ на коронарное шунтирование происходит положительная динамика систолической, диастолической и сократительной функции ЛЖ (табл. 2).

Использование технологии Velocity Vector Imaging у всех пациентов показало снижение глобальных

Таблица 3

Динамика деформации и скорости деформации у всех пациентов по данным технологии VVI, Ме [Q25; Q75]

Table 3

Dynamics of strain and strain rate in all patients according to VVI technology, Me [Q25; Q75]

Показатель	До КШ	После КШ	p
<i>Продольные волокна</i>			
S (%) SR, c ⁻¹	-12,1 [-15,1; -9,3] -0,83 [-0,99; -0,59]	-12,3 [-15,3; -10,0] -0,88 [-1,04; -0,67]	0,05 0,0002*
<i>Циркулярные волокна</i>			
S (%) SR, c ⁻¹	-13,8 [-16,9; -10,9] -1,0 [-1,26; -0,72]	-13,2 [-15,6; -11,0] -0,95 [-1,23; -0,78]	0,32 0,48
<i>Радиальные волокна</i>			
S (%) SR, c ⁻¹	22,3 [15,5; 29,7] 1,35 [0,97; 1,73]	19,8 [14,6; 24,2] 1,29 [1,04; 1,54]	0,0003* 0,32

Таблица 4

Динамика уровня ЛДГ-1 (Ед/л) до и после коронарного шунтирования, Ме [Q25; Q75]

Table 4

Dynamics of LDH-1 level (U/l) before and after coronary bypass surgery, Me [Q25; Q75]

Пациенты	До КШ	После КШ	р
ИМ без зубца Q (n=38)	156 [126; 175]	231 [182; 266]	0,000001*
Q-образующий ИМ (n=40)	153 [122; 194]	234 [167; 287]	0,000001*
ИБС без ИМ (n=40)	149 [117; 195]	226 [166; 291]	0,000001*
ПИАС (n=30)	155 [126; 192]	256 [191; 346]	0,000001*

Таблица 5

Корреляционные связи между ЛДГ-1 и деформационными свойствами циркулярных и радиальных волокон после КШ, Ме [Q25; Q75]

Table 5

Correlation between LDG-1 and deformation properties of circular and radial fibers after CABG, Me [Q25; Q75]

Показатель	Значения	R	р
<i>ИМ без зубца Q (n=38)</i>			
ЛДГ-1	231 [182; 266]	0,43**	0,01
SR циркулярных волокон	-1,21 [-1,36; -1,03]		
<i>ИБС без ИМ (n=40)</i>			
ЛДГ-1	226 [166; 291]	0,33*	0,03
S циркулярных волокон	-14,4 [-16,3; -12,9]		
<i>Q-образующий ИМ и ПИАС (n=30)</i>			
ЛДГ-1	256 [191; 346]	0,41**	0,04
SR циркулярных волокон	-0,75 [-0,84; -0,60]		
ЛДГ-1	256 [191; 346]	-0,56**	0,006
S радиальных волокон	14,7 [10,9; 19,0]		
ЛДГ-1	256 [191; 346]	-0,52**	0,009
SR радиальных волокон	1,15 [0,90; 1,37]		

Примечание: * – корреляция слабой силы; ** – корреляция средней силы; использование критерия Спирмана (Spearman).

Таблица 6

Показатели систолической функции ЛЖ до и после КШ по данным стандартного ЭхоКГ-исследования (n=40), Ме [Q25; Q75]

Table 6

Parameters of LV systolic function before and after CABG according to the standard EchoCG study (n=40), Me [Q25; Q75]

Показатель	До КШ (1)	12-е сутки (2)	6 месяцев (3)	12 месяцев (4)	24 месяца (5)	Общее р
ФВ, %	55 [50,0; 58,5]	56 [50,5; 59,5]	57 [54,0; 61,0]	57 [53,0; 59,0]	56 [48,0; 57,5]	0,79
ДФ	0,81 [0,67; 1,0]	1,15 [0,79; 1,32] p ₁₋₂ =0,01*	1,12 [0,88; 1,67] p ₁₋₃ =0,002*, p ₂₋₃ =0,11	1,02 [0,82; 1,47] p ₁₋₄ =0,04*, p ₃₋₄ =0,47	0,98 [0,82; 1,45] p ₁₋₅ =0,05*, p ₄₋₅ =0,54	0,007**
ИНЛС	1,21 [1,0; 1,62] p ₁₋₂ =0,55	1,09 [1,0; 1,46] p ₁₋₂ =0,003*, p ₂₋₃ =0,23	1,03 [1,0; 1,31] p ₁₋₃ =0,002*, p ₃₋₄ =0,26	1,12 [1,0; 1,37] p ₁₋₄ =0,1, p ₄₋₅ =0,54	1,12 [1,0; 1,37] p ₁₋₅ =0,2, p ₁₋₄ =0,29	0,0008**

Примечание: при множественных сравнениях и оценке уровня значимости использовали критерий Фридмана, при сравнении двух величин – критерий Вилкоксона; ** – статистически значимые различия; * – р с поправкой Бонферони.

Деформационные показатели у пациентов с наличием и отсутствием жалоб спустя 6, 12, 24 месяца после коронарного шунтирования, Me [Q25; Q75]

Deformation parameters in patients with complaints and without complaints 6,12,24 months after coronary bypass surgery, Me [Q25; Q75]

	Без жалоб		С жалобами			
	S, %	SR, с ⁻¹	S, %	p	SR, с ⁻¹	p
<i>Продольные волокна</i>						
6 месяцев	-14,1 [-16,9; -13,1]	-1,1 [-0,85; -0,18]	-14,1 [-14,1; -10,5]	0,10	-0,84 [-1,0; -0,69]	0,35
12 месяцев	-13,4 [-17,0; -10,3]	-0,83 [-1,03; -0,78]	-13,4 [-15,5; -10,3]	0,53	-0,82 [-1,13; -0,67]	0,75
24 месяца	-13,3 [-14,4; -11,1]	-0,84 [-0,72; -0,85]	-13,6 [-16,7; -6,1]	0,94	-0,82 [-0,97; -0,65]	0,77
<i>Циркулярные волокна</i>						
6 месяцев	-17,2 [-18,1; -14,9]	-1,15 [-1,22; -0,98]	-14,2 [-18,7; -11,7]	0,13	-0,95 [-1,26; -0,88]	0,48
12 месяцев	-15,6 [-16,8; -14,8]	-1,01 [-1,22; -0,98]	-15,7 [-16,2; -11,8]	0,07	-1,0 [-1,08; -0,88]	0,05
24 месяца	-16,3 [-17,2; -13,4]	-1,04 [-1,1; -0,86]	-12,6 [-17,1; -9,5]	0,47	-0,73 [-1,32; -0,64]	0,39
<i>Радиальные волокна</i>						
6 месяцев	19,2 [30,7; 19,0]	1,39 [1,04; 1,55]	18,6 [15,6; 26,6]	0,75	1,15 [1,01; 1,64]	0,86
12 месяцев	19,5 [16,4; 24,9]	1,30 [1,11; 1,45]	20,4 [18,6; 22,9]	0,89	1,07 [0,96; 1,4]	0,59
24 месяца	20,1 [19,9; 23,4]	1,26 [1,17; 1,42]	12,9 [10,7; 20,3]	0,17	0,92 [0,56; 1,09]	0,39

Примечание: использование критерия Манна – Уитни.

показателей деформации и скорости деформации продольных и циркулярных волокон. При этом S и SR радиальных волокон были в пределах нормы. После КШ положительная динамика была отмечена только со стороны SR продольных волокон, а S радиальных волокон снизился (табл. 3).

Наличие положительной динамики только со стороны скорости деформации продольных волокон в ранние сроки после КШ заставляет задуматься о низкой эффективности хирургического лечения у обследованных пациентов или о негативном влиянии самого оперативного вмешательства на функцию волокон миокарда. Действительно, согласно литературным данным [13, 14] само оперативное вмешательство и наличие реперфузионного синдрома могут оказать влияние на функцию волокон ЛЖ. В нашей работе была возможность провести анализ уровня тропонина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ-1) до и после КШ. При этом во всех группах в ранние сроки после КШ отмечалось увеличение уровня ЛДГ-1 (табл. 4).

После КШ установлена корреляция средней и слабой силы между ЛДГ-1 и SR циркулярных волокон у пациентов с ИМ без патологического зубца Q и S циркулярных волокон в группе ИБС без ИМ. При этом у пациентов с Q-образующим ИМ и ПИАС после КШ отмечена средняя корреляция между ЛДГ-1

и SR циркулярных волокон и S и SR радиальных волокон (табл. 5).

Слабые корреляционные связи были отмечены между длительностью пережатия аорты (58 [45; 74] мин) и S ($R=0,32$; $p=0,0001$; $R=0,23$; $p=0,006$) и SR ($R=0,28$; $p=0,0007$; $R=0,24$; $p=0,004$) продольных и циркулярных волокон.

Таким образом, наличие преимущественно слабых и средних корреляционных связей между показателями деформационных свойств волокон ЛЖ и уровнем ЛДГ-1, а также длительностью пережатия аорты не позволяет сделать в настоящем исследовании заключение о существенном неблагоприятном влиянии на миокард хирургической реваскуляризации. Но в то же время даже слабое влияние этих параметров заставляет обращать на них пристальное внимание при изучении результатов оперативного лечения.

Отдаленные сроки после реваскуляризации. На протяжении 2 лет наблюдения не было отмечено динамики со стороны систолической функции левого желудочка по данным стандартного ЭхоКГ-исследования в покое (табл. 6). Улучшение и стабильный результат на протяжении всего срока наблюдения были отмечены со стороны ДФ ЛЖ, при этом положительная динамика со стороны сократительной функции отмечалась только на протяжении 6 месяцев наблюдения.

Деформационные показатели волокон ЛЖ в зоне кровоснабжения коронарных артерий, Ме [Q25; Q75]

Table 8

Deformation parameters of LV fibers in the area of coronary artery blood supply, Me [Q25; Q75]

Показатель	С жалобами	Без жалоб	p
<i>Спустя 6 месяцев после КШ</i>			
S продольный в бассейне ПКА	-12,1 [-13,8; -8,6]	-16,2 [-17,9; -13,1]	0,01*
SR продольный в бассейне ПКА	-0,86 [-1,01; -0,58]	-0,98 [-1,24; -0,85]	0,07
S продольный в бассейне ПНА	-12,3 [-13,6; -8,3]	-13,4 [-16,7; -12,3]	0,05
<i>Спустя 12 месяцев после КШ</i>			
S циркулярный в бассейне ОА	-15,3 [-16,7; -13,4]	-17,3 [-14,2; -14,5]	0,04*

Примечание: использование критерия Манна – Уитни; * – значимые различия ($p < 0,05$); ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия.

Спустя 6, 12 и 24 месяца после коронарного шунтирования у 18 (45,0 %), 20 (50,0 %) и 10 (25,0 %) пациентов соответственно отмечались жалобы разного характера: тяжесть за грудиной, нестабильность артериального давления (АД), перебои в работе сердца, одышка при физической нагрузке. При сопоставлении глобальных деформационных показателей всех волокон миокарда значимых различий получено не было (табл. 7).

Следует отметить, что у пациентов с жалобами наблюдались значимое снижение продольного S в бассейне ПКА ($p = 0,01$), тенденция к снижению продольного SR в бассейне ПКА ($p = 0,07$), тенденция к снижению S в бассейне ПНА ($p = 0,05$) спустя 6 месяцев после КШ, а также значимое различие между группами спустя 12 месяцев при изучении циркулярного S в бассейне ОА ($p = 0,04$) (табл. 8).

Таким образом, у пациентов с жалобами в отдаленные сроки наблюдения целесообразно проводить изучение глобальных деформационных показателей с учетом зоны кровоснабжения миокарда коронарными артериями для выявления тех изменений, которые при стандартном ЭхоКГ-исследовании не отмечаются.

Чтобы определить влияние КШ на функцию волокон миокарда на протяжении 2 лет наблюдения, было принято решение перейти от глобальных деформационных показателей к локальным. Отмечено, что из 720 сегментов продольных, циркулярных и радиальных волокон 406 (55,6 %), 395 (55,0 %) и 209 (29,6 %) имели низкие значения S и SR (соответственно).

Значимая положительная динамика на 12-е сутки после КШ с сохранением стабильного результата на протяжении всего срока наблюдения отмечена со стороны обоих деформационных показателей при изучении продольных и циркулярных волокон, а также со стороны скорости деформации радиальных волокон ЛЖ (табл. 9). При этом можно отметить, что значимое улучшение S продольных волокон происходило на 12-е сутки и спустя 6 месяцев после КШ. В эти же сроки тенденция к улучшению S и SR получена при анализе циркулярных волокон ЛЖ.

Таким образом, использование стандартного ЭхоКГ и технологии VVI у пациентов с ИБС и/или перенесенным ИМ актуально при оценке исходных

данных, в ранние сроки, а также на протяжении 2 лет наблюдения после КШ. Результаты исследования показали, что если, по данным стандартного ЭхоКГ, отмечается положительная динамика систолической, диастолической и сократительной функции ЛЖ, то изучение деформационных свойств продемонстрировало положительную динамику только со стороны SR продольных волокон. Действительно, продольные волокна наиболее чувствительны к ишемии и первыми снижают свою функцию, при этом улучшение их деформационных свойств является положительным результатом реваскуляризации [15]. Явную причину снижения S радиальных и отсутствие улучшения S и SR циркулярных волокон выявить не удалось, тем не менее отмечены слабые и средние корреляционные связи между ними, ЛДГ-1 и длительностью пережатия аорты, что не позволяет сбрасывать со счетов воздействие операции на исследуемые показатели. В отдаленные сроки данные стандартной ЭхоКГ показали отсутствие изменений систолической функции, положительную динамику ДФ на протяжении всего срока наблюдения. Что касается визуальной оценки сократимости, то улучшение ИНЛС отмечалось только на протяжении 6 месяцев наблюдения. Тем не менее отрицательной динамики получено не было, что свидетельствует в пользу проведенного хирургического лечения. Анализ деформационных свойств сегментов с низкими значениями S и SR показал значимую положительную динамику со стороны всех волокон миокарда, что также может свидетельствовать об эффективности коронарного шунтирования. В то же время следует отметить, что спустя 6, 12 и 24 месяца после КШ у 45, 50 и 25 % пациентов соответственно отмечались жалобы на тяжесть за грудиной, нестабильность АД, перебои в работе сердца, одышку при физической нагрузке. Изучение глобальных деформационных показателей всех волокон миокарда значимых изменений не показало. Только изучение S и SR в бассейнах коронарных артерий выявило значимые снижения деформационных свойств продольных волокон в зоне кровоснабжения ПНА и ПКА спустя 6 месяцев после КШ, при этом спустя 12 месяцев отмечалось изменение циркулярного S в бассейне ОА, что подтверждает актуальность изучения деформационных показателей всех волокон миокарда [16].

Динамика деформационных показателей сегментов с исходно низкими значениями S и SR, Me [Q25; Q75]

Table 9

Dynamics of deformation parameters in segments with low values S and SR, Me [Q25; Q75]

Показатель	До КШ (1)	После КШ (2)	6 месяцев (3)	12 месяцев (4)	24 месяца (5)	P _{общ.}
<i>Продольные волокна (n=406)</i>						
S	-8,5 [-12,2; -5,1]	-9,6 [-13,7; -5,8]	-12,1 [-16,1; -6,8]	-11,1 [-16,1; -7,2]	-10,1 [-15,0; -5,8]	0,0001**
p*		₁₋₂ 0,000005	₁₋₃ 0,000005, ₂₋₃ 0,0001	₁₋₄ 0,000005, ₃₋₄ 0,51	₁₋₅ 0,000005, ₄₋₅ 0,97	
SR	-0,57 [-0,73; -0,36]	-0,69 [-0,99; -0,41]	-0,78 [-1,06; -0,48]	-0,69 [-1,03; -0,43]	-0,66 [-0,98; -0,38]	0,0001**
p*		₁₋₂ 0,000005	₁₋₃ 0,000005, ₂₋₃ 0,23	₁₋₄ 0,000005, ₃₋₄ 0,35	₁₋₅ 0,000005, ₄₋₅ 0,34	
<i>Циркулярные волокна (n=395)</i>						
S	-11,1 [-15,2; -7,1]	-12,4 [-16,2; -8,2]	-14,3 [-19,1; -10,6]	-13,3 [-18,5; -9,11]	-13,1 [-17,9; -8,5]	0,0001**
p*		₁₋₂ 0,000005	₁₋₃ 0,000005, ₂₋₃ 0,06	₁₋₄ 0,000005, ₃₋₄ 0,71	₁₋₅ 0,0001, ₄₋₅ 0,23	
SR	-0,79 [-1,03; -0,54]	-0,85 [-1,25; -0,55]	-0,95 [-1,28; -0,65]	-0,89 [-1,23; -0,56]	-0,79 [-1,13; -0,54]	0,0009**
p*		₁₋₂ 0,000005	₁₋₃ 0,000005, ₂₋₃ 0,06	₁₋₄ 0,00004, ₃₋₄ 0,71	₁₋₅ 0,01, ₄₋₅ 0,23	
<i>Радиальные волокна (n=209)</i>						
S	12,1 [6,6; 15,3]	14,2 [10,0; 22,5]	14,5 [9,5; 24,6]	16,2 [11,3; 23,1]	17,5 [9,1; 25,4]	0,08
SR	0,67 [0,47; 0,89]	1,02 [0,67; 1,50]	1,15 [0,77; 1,72]	0,97 [0,68; 1,58]	0,97 [0,57; 1,55]	0,0005**
p*		₁₋₂ 0,0004	₁₋₃ 0,0001, ₂₋₃ 0,68	₁₋₄ 0,0001, ₃₋₄ 0,39	₁₋₅ 0,00004, ₄₋₅ 0,35	

Примечание: при множественных сравнениях и оценке уровня значимости использовали критерий Фридмана, при сравнении двух величин – критерий Вилкоксона; ** – статистически значимые различия; * – p с поправкой Бонферони.

Выводы

1. Использование технологии Velocity Vector Imaging позволяет в ранние и отдаленные сроки оценить динамику деформационных показателей волокон ЛЖ.

2. В ранние сроки после КШ отмечается положительная динамика только со стороны глобального SR продольных волокон.

3. В отдаленные сроки отмечается снижение глобальных деформационных показателей продольных и циркулярных волокон в соответствии с бассейнами коронарных артерий.

4. В отдаленные сроки отмечается значимое стабильное улучшение деформационных свойств сегментов с исходно низкими деформационными свойствами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A et al. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *European Heart Journal*. 2016;37:1196–1207. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv529.

2. Alizadehasl A, Sadeghpour A, Hali R et al. Assessment of left and right ventricular rotational interdependence: A speckle tracking echocardiographic study. *Echocardiography*. 2017;34(3):415–421. Doi: 10.1111/echo.13452.

3. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:51–62. Doi: 10.1186/s12968-016-0269-7.

4. Saito M, Negishi K, Eskandari M et al. Association of left ventricular strain with 30-day mortality and readmission in patients with heart failure. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28:652–666. Doi: 10.1016/j.echo.2015.02.007.

5. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVINORRE study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017;18:833–840. Doi: 10.1093/ehjci/jex140.

6. Cai J, Bryant JA, Le T-T et al. Fractal analysis of left ventricular trabeculations is associated with impaired myocardial deformation in healthy Chinese. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19:102–114. Doi: 10.1186/s12968-017-0413-z.

7. Blomster JJ, Svedlund S, Westergren HU, Gan L-M. Coronary flow reserve as a link between exercise capacity,

cardiac systolic and diastolic function. *Int. Jour. of Cardiol.* 2016;217:161–166. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.179.

8. Kim KH, Na SH, Park JS. Role of quantitative wall motion analysis in patients with acute chest pain at emergency department. *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2017;25(1):20–27. Doi: 10.4250/jcu.2017.25.1.20.

9. Miller BE, López-Candales A. Diastolic abnormalities detected by velocity vector imaging in the presence of coronary ischemia: a pilot stress echocardiographic study. *Heart Views.* 2016;17(1):1–6. Doi: 10.4103/1995-705X.182647.

10. Romano S, Mansour IN, Kansal M et al. Left ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2017;15(1):6. Doi: 10.1186/s12947-017-0098-3.

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Av V, Afzalalo J et al. Recommendation for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging.* 2015;16:233–271. Doi: 10.1093/ehjci/jev014.

12. Хельсинкская декларация ВМА: Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека, принятая 18-й Генеральной Ассамблеей ВМА (Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.). – URL: http://www.psychiatr.ru/lib/helsinki_declaration.php (дата обращения: 25.05.2015). [Helsinki declaration of VMA: Ethical principles of medical researches with involvement of the person, Accepted by the 18th General Assembly of VMA (Helsinki, Finland, June, 1964). Available at: http://www.psychiatr.ru/lib/helsinki_declaration.php (accessed: 25.05.2015). (In Russ.)].

13. Бузиашвили Ю. И., Кокшенова И. В., Самсонова Н. Н. и др. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования // Кардиология и сердечно-сосудистая хир. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 4–11. [Buziashvili YuI, Koksheneva IV, Samsonova NN, Abukov ST, Buziashvili VYu, Klimovich LG. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. *Kardi-*

ologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2015;8(1):4–11. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/kardio2015814-11.

14. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK et al. Extent of coronary and myocardium disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64(6):553–561. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.064.

15. Jha AK, Malik V, Gharde P et al. Echocardiographic predictors of immediate postoperative outcomes in patients with severe left ventricular systolic dysfunction undergoing on pump coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2017;31(1):184–190. Doi: 10.1053/j.jvca.2016.04.025.

16. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70(8):942–954. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.090.

Информация об авторах

Васильев Александр Юрьевич – д-р. мед. наук, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, e-mail: auv62@mail.ru.

Петрова Екатерина Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, e-mail: eshakhova@yandex.ru.

Authors information:

Vasiliev Alexandr Yu. – MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Radiology, Federal State Educational Institution of the Higher Education «A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, e-mail: auv62@mail.ru.

Petrova Ekaterina B. – PhD, Associate Professor, Department of Radiology Faculty of Doctors Advanced Training, Federal State Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, e-mail: eshakhova@yandex.ru.

УДК 616-005;616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-37-44

Л. В. МЕЗЕНЦЕВА

Особенности проявления функциональной асимметрии показателей микроциркуляции при физических нагрузках на верхние конечности

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

Статья поступила в редакцию 18.05.19; принята к печати 25.10.19

Резюме

Цель – изучение функциональной асимметрии колебательных процессов микроциркуляторного русла при физических нагрузках на верхние конечности. **Материал и методы.** Измерения параметров микроциркуляции проведены у 5 здоровых добровольцев (мужчины 50–55 лет) методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Датчики ЛДФ-сигнала устанавливали на симметричных сторонах нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше локтевого сгиба. Физические нагрузки представляли собой махи левой или правой рукой в положении стоя в течение 1 мин. Измерения проводили в 3 состояниях: 1 – исходное состояние, 2 – сразу после физических нагрузок, 3 – спустя 5 мин после прекращения нагрузок. Оценивали изменения среднего значения перфузии и составляющих амплитудно-частотного спектра флуктуаций кровотока (миогенной, нейрогенной, дыхательной и сердечной), а также корреляционные взаимосвязи между изменениями всех показателей правой и левой сторон наблюдения. **Результаты.** Обнаружена асимметрия изменений показателей микроциркуляции и корреляционных взаимосвязей между ними под влиянием физических нагрузок на верхние конечности. Показано, что как при левых, так и при правых махах изменяются показатели микроциркуляции как левой, так и правой стороны измерения, причем изменения слева более выражены, чем справа. Показано, что при левых махах кровотока и слева, и справа возрастает, а при правых – снижается. После нагрузок правая сторона восстанавливается медленнее, чем левая. **Выводы.** Полученные данные иллюстрируют специфичность регуляции микроциркуляции парных органов, обусловленную наличием функциональной асимметрии. Физиологические механизмы, лежащие в основе этой асимметрии, требуют дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: микроциркуляция, асимметрия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Мезенцева Л. В. Особенности проявления функциональной асимметрии показателей микроциркуляции при физических нагрузках на верхние конечности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):37–44. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-37-44.

UDC 616-005;616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-37-44

L. V. MEZENTSEVA

Specificity of manifestation of functional asymmetry microcirculation parameters at physical loads on the upper limbs

Research Institute of Normal Physiology Anokhin, Russia, Moscow
8 Baltiyskaya street, Moscow, Russia, 125315
e-mail: l.v.mezentseva@mail.ru

Received 18.05.19; accepted 25.10.19

Summary

Purpose – the study the functional asymmetry of oscillatory processes of microcirculatory bed at physical loads on the upper limbs. **Material and methods.** Microcirculation parameters were measured in 5 healthy volunteers (men aged 50–55 years) by laser Doppler flowmetry (LDF). LDF signal sensors were fixed symmetrically on the lower parts of the right and left shoulders (3 cm above the elbow bend). Physical exercise consisted of machs left or right hand in the standing position for 1 min. Measurements were performed in 3 conditions: 1 – initial state, 2 – immediately after exercise, 3 – 5 min after load termination The changes in the mean perfusion value and the components of the amplitude-frequency spectrum of blood flow fluctuations (myogenic, neurogenic, respiratory and cardiac), as well as the correlation between the changes in all parameters of the right and left sides of the observation were evaluated. **Results.** Asymmetry of changes in microcirculation parameters and correlations between them under the physical loads on the upper limbs was revealed. It is shown that both left and right machs change the microcirculation parameters of both the left and right sides, and the changes on the left are more pronounced than on the right. It is shown that after the left machs the blood flow on the left and right increases, and after the right machs – reduced. After loads the right side is recovering more slowly than the left. **Conclusions.** Our results illustrate the specific regulation of blood flow in micro vessels of paired organs, which is associated with functional asymmetry. The physiological mechanisms for this asymmetry require further experimental and clinical studies.

Keywords: microcirculation, asymmetry, laser Doppler flowmetry

For citation: Mezentseva L. V. Specificity of manifestation of functional asymmetry microcirculation parameters at physical loads on the upper limbs. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(4):37–44. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-37-44.

Введение

Проблеме функциональной асимметрии периферического отдела кровообращения посвящены многочисленные исследования, выполненные на различных животных [1–4]. Результаты экспериментальных исследований позволили выявить проявление морфофункциональной асимметрии в реакциях микрососудов животных, не зависящее от объекта исследования и характера тестирования [1]. В наших предыдущих исследованиях [5] с помощью математических методов нелинейного и корреляционно-спектрального анализа выявлены особенности лево-правосторонней асимметрии показателей микроциркуляции (МЦР) симметричных органов у человека. Для дальнейшего изучения физиологических механизмов ауторегуляции показателей МЦР необходимо знать динамику их изменения при различных внешних воздействиях, в том числе при физических нагрузках.

Поэтому **целью** работы явилось изучение особенностей проявления функциональной асимметрии показателей МЦР при физических нагрузках на верхние конечности.

Материал и методы исследования

Показатели МЦР измеряли у 5 здоровых добровольцев (мужчины 50–55 лет) в 3 состояниях:

- 1 – исходное состояние;
- 2 – сразу после физических нагрузок на верхние конечности;
- 3 – спустя 5 мин после прекращения нагрузок.

Все испытуемые были правшами, их исходное психоэмоциональное состояние было нормальное, исходные значения артериального давления находились в пределах нормы (121/63÷147/80 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений – 56÷79 уд./мин. Антропометрические и весовые показатели также находились в пределах нормы (рост – 164÷178 см, вес – 63,7÷77,2 кг). Измерения проводились в помещении с постоянной температурой окружающей среды (23–24 °С). Физические нагрузки были асимметричные и представляли собой махи левой или правой рукой в положении стоя в течение 1 мин. Исходное положение: основная стойка, стопы на ширине плеч параллельно друг другу, руки опущены вдоль тела и расслаблены, пальцы слегка согнуты. Затем испытуемый на вдохе должен резко поднять одну руку вперед-вверх, после чего ее свободно опустить. При этом другая рука должна находиться опущенной вдоль тела в расслабленном состоянии. Махи совершались прямыми руками с максимальной амплитудой. Темп движений одинаковый у всех испытуемых и составлял – 30 махов в мин. Первая серия экспериментов включала в себя только махи левой рукой, вторая серия экспериментов включала в себя только махи правой рукой. Обе серии были независимые и проводились в разные дни. Измерения параметров флуктуаций микрокровотока проводили в положении сидя методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью прибора «ЛАКК-02» НПП «ЛАЗМА» – двухканальный. Датчики ЛДФ-сигнала фиксировали на наружной поверхности симметричных областей нижних частей правого и левого плеча в точках, расположенных на 3 см выше

локтевого сгиба. Синхронные измерения показателей МЦР слева и справа выполняли в дневное время суток 5 раз в сутки через каждые 3 ч в течение 5 дней. Итоговый объем выборки N=125 измерений. Частота дискретизации ЛДФ-сигнала – 20 Гц, интервал отсчетов 0,05 с, время записи – 2 мин.

Математическая обработка результатов измерений включала в себя как оценку статистических параметров МЦР каждого фрагмента (среднего значения перфузии ПМ, стандартного отклонения (σ) и коэффициента вариации $KV=(\sigma/ПМ)100\%$), так и определение показателей амплитудно-частотного спектра колебаний, отражающих выраженность различных составляющих спектра [6, 7]: нейрогенного Н (0,02–0,06 Гц), миогенного М (0,06–0,15 Гц), дыхательного Д (0,15–0,4 Гц) и сердечного С (0,4–1,6 Гц). В соответствии с рекомендациями авторов работ [6, 7], анализу подвергались нормированные характеристики ритмов колебаний (амплитуда колебаний/ 3σ). Расчеты всех показателей МЦР проводили в условных (перфузионных) единицах с помощью программного обеспечения, прилагаемого к ЛДФ-анализатору [7]. Для количественной оценки влияния физических нагрузок на измеряемые показатели $X_i = \{ПМ, Н, М, Д, С\}$ рассчитывали их относительные изменения $\Delta X_i = [X_i(2) - X_i(1)]/X_i(1)$, где $X_i(1)$ – исходные значения каждого из исследуемых показателей (состояние 1) $X_i(2)$ – их значения сразу после нагрузок (состояние 2). Степень выраженности функциональной асимметрии оценивали по величине коэффициента асимметрии $KA = ПМ_{лев} / ПМ_{прав}$. Сопряженность между изменениями показателей МЦР левой и правой сторон измерения оценивали методом корреляционного анализа. С этой целью нами были рассчитаны корреляционные взаимосвязи $r(\Delta X_i, \Delta X_j)$ между изменениями всех показателей МЦР. Принималось, что при $|r| < 0,4$ степень связи практически отсутствует; при $0,4 < |r| < 0,6$ – умеренная степень связи; при $0,6 < |r| < 1$ – сильная степень связи.

Статистический и корреляционный анализ изменений показателей МЦР проводили с помощью стандартных статистических методов, входящих в пакеты прикладных программ «Excel for Windows» (v. 6.0). Проверка выборок на нормальность проводилась по критерию асимметрии и эксцесса. Значимость различий между данными, полученными в исследуемых временных рядах, оценивали с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что асимметричные физические нагрузки вызывают изменения показателей МЦР не только одноименной, но и противоположной стороны наблюдения. Это иллюстрирует рис. 1, на котором показаны фрагменты записи флуктуаций микрокровотока симметричных областей правой и левой руки в исходном состоянии и сразу после махов левой (рис. 1, а, б) и правой (рис. 1, в, г) рукой. Из рис. 1, а можно видеть, что в исходном состоянии флуктуации ПМ правой и левой руки происходят примерно в одинаковом амплитудном диапазоне (средние значения $ПМ_{лев}$ и $ПМ_{прав}$ составляют

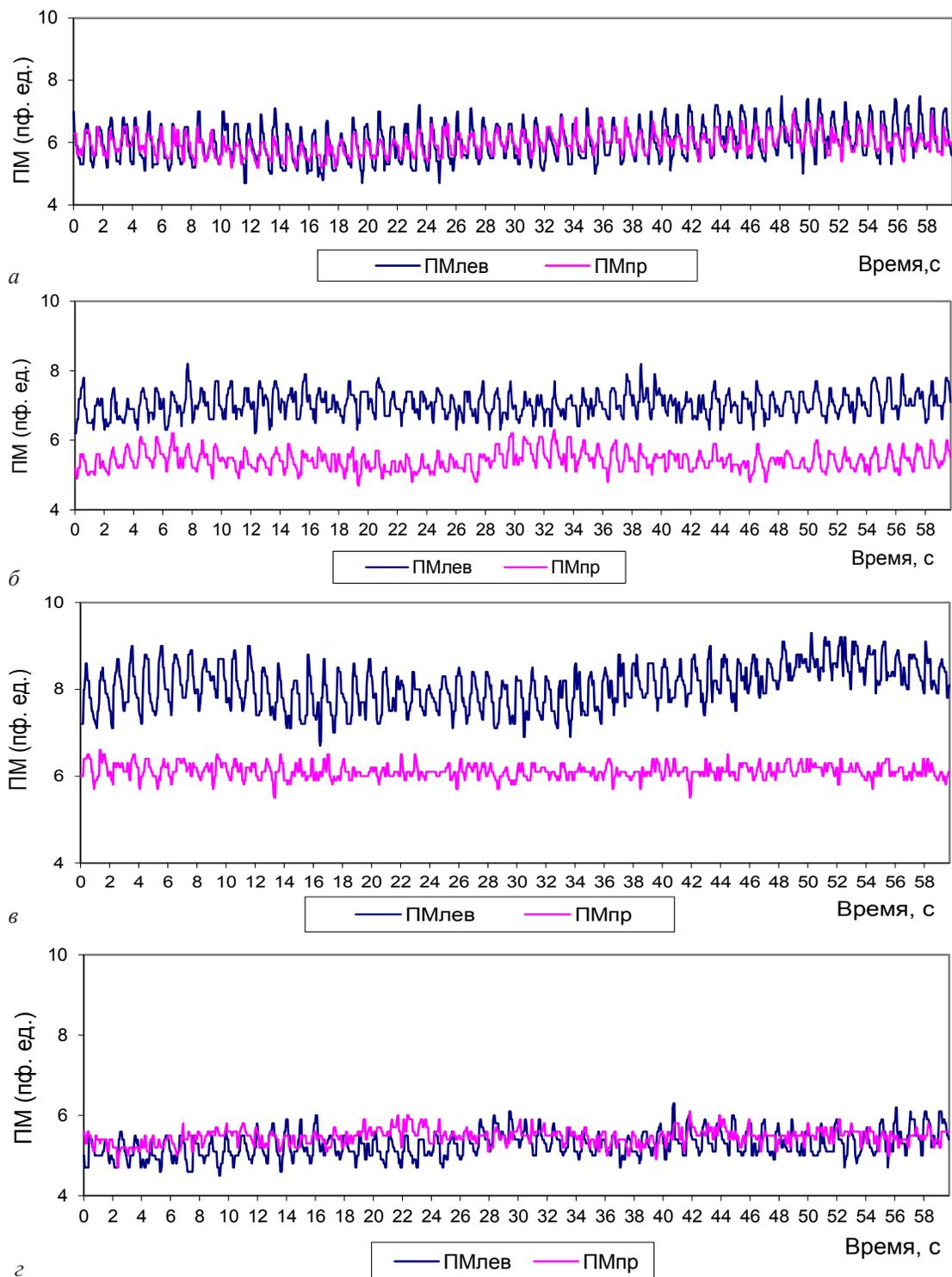


Рис. 1. Динамика синхронных изменений перфузии ПМ (пф. ед.) правой и левой руки одного испытуемого: *a* – исходное состояние до махов левой рукой; *б* – состояние сразу после махов левой рукой; *в* – исходное состояние до махов правой рукой; *г* – состояние сразу после махов правой рукой

Fig. 1. Dynamics of synchronous changes of perfusion ПМ (pf. ed.) right and left hands of one test subject: *a* – initial state before left machs; *б* – state immediately after left machs; *в* – initial state before right machs; *г* – state immediately after right machs

6,02 и 5,97 ед.), но вариабельность флуктуаций слева выше, чем справа (коэффициент вариации слева равен 9,78, а справа – 5,86). После махов левой рукой (рис. 1, б) имело место увеличение среднего значения показателя МЦР слева до 7,4 ед. при одновременном снижении его коэффициента вариации до 5,08 ед. Справа изменения показателей ПМ_{пр} и KV_{пр} были менее выраженные (ПМ_{пр}=5,42; KV_{пр}=5,20). Совсем другая картина наблюдалась у того же испытуемого

при махах правой рукой. Здесь в исходном состоянии (рис. 1, в) среднее значение показателя МЦР справа (6,11 ед.) было меньше, чем слева (8,08 ед.). Вариабельность микрокровотока справа (KV_{пр}=2,74) также исходно была ниже, чем слева (KV_{лев}=6,26 ед.). После махов правой рукой амплитуда флуктуаций кровотока левой руки снизилась до 5,28 ед., а справа снизилась до 5,47 ед. Приведенные на рис. 1 данные касаются одного испытуемого, но аналогичные зако-

Средние значения показателей МЦР ($M \pm m$) до и после асимметричных физических нагрузок (махи левой или правой рукой)

Table 1

Average values of MCR ($M \pm m$) before and after asymmetric physical loads (machs left or right hand)

Вид эксперимента	Измерения	ПМ _{лев}	KV _{лев}	ПМ _{прав}	KV _{прав}	КА
Махи левой рукой	Исх. (N=125)	6,58±0,5	7,94±1,14	6,32±0,34	6,83±0,61	1,06±0,11
	После махов левой (N=125)	8,17±0,52	8,96±1,49	6,79±0,42	8,86±1,57	1,22±0,08
	Последействие(N=125)	7,97±0,7	6,73±0,80	6,90±0,60	9,0±1,56	1,19±0,14
Махи правой рукой	Исх. (N=125)	7,19±0,51	7,50±1,21	6,21±0,37	6,87±1,76	1,17±0,08
	После махов правой (N=125)	6,64±0,6	7,43±1,1	5,92±0,20	6,40±0,82	1,13±0,11
	Последействие (N=125)	6,67±0,6	4,92±0,72	5,73±0,34	6,32±1,00	1,20±0,16

номерности имели место и для других 4 испытуемых: при махах как левой рукой, так и правой рукой изменяются показатели МЦР как левой, так и правой стороны измерения. Причем, как правило, изменения показателей МЦР левой стороны более выражены, чем правой.

В табл. 1 приведены результаты статистического анализа (N=125) изменений показателей МЦР при махах левой и правой рукой. Из данных табл. 1 можно видеть, что в исходном состоянии средние значения ПМ и KV слева были чуть выше, чем справа, но разница была недостоверна. Сразу после левых махов

среднее значение показателя МЦР слева возрастало (с 6,58 до 8,17 ед.), а после правых махов – снижалось (с 7,19 до 6,64 ед.). То же самое имело место и для коэффициента вариации: при левых махах KV_{лев} возрастал, а при правых махах – немного снижался (с 7,50 до 7,43 ед.). Изменения показателей МЦР справа (ПМ_{пр} и KV_{пр}) имели такую же тенденцию: они возрастали при левых махах и снижались при правых махах. Из данных табл. 1 можно также видеть, что вызванные физической нагрузкой тенденции изменения показателей МЦР справа сохраняются в последствии, а слева имеет место тенденция к

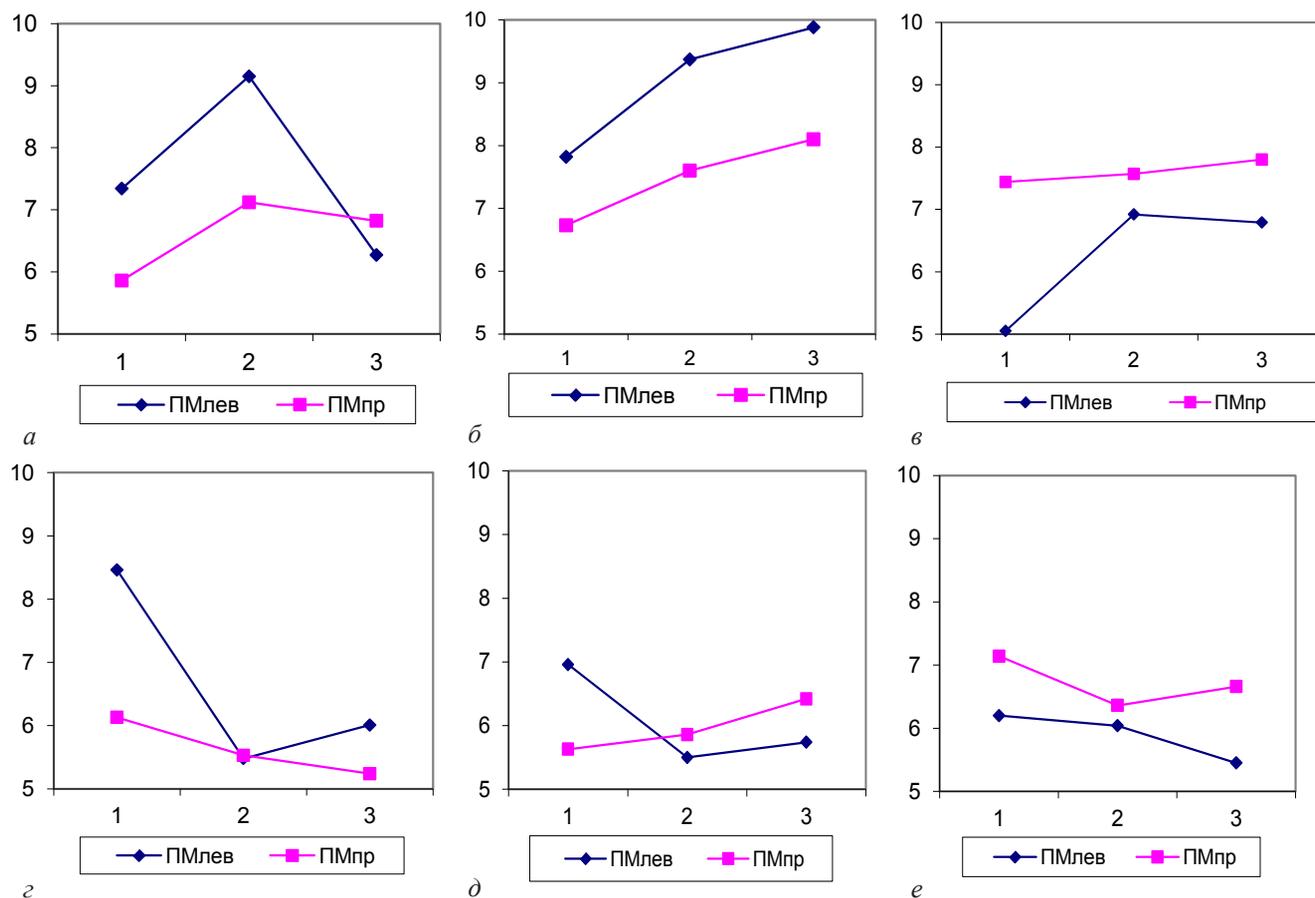


Рис. 2. Изменение среднего значения перфузии ПМ (пф. ед.) слева и справа у трех различных испытуемых: а-в – махи левой рукой; г-е – махи правой рукой. Оси абсцисс – различные фазы эксперимента: 1 – исходное состояние; 2 – сразу после махов; 3 – восстановление; оси ординат – среднее значение перфузии ПМ (пф. ед.)

Fig. 2. Changes in the mean perfusion PIM (pf. ed.) on the left and right in three different volunteers: а-в – machs left hand; г-е – machs right hand. X axis – the different phases of the experiment: 1 – initial state; 2 – after machs; 3 – recovery; Y axis – the mean perfusion PIM (pf. ed.)

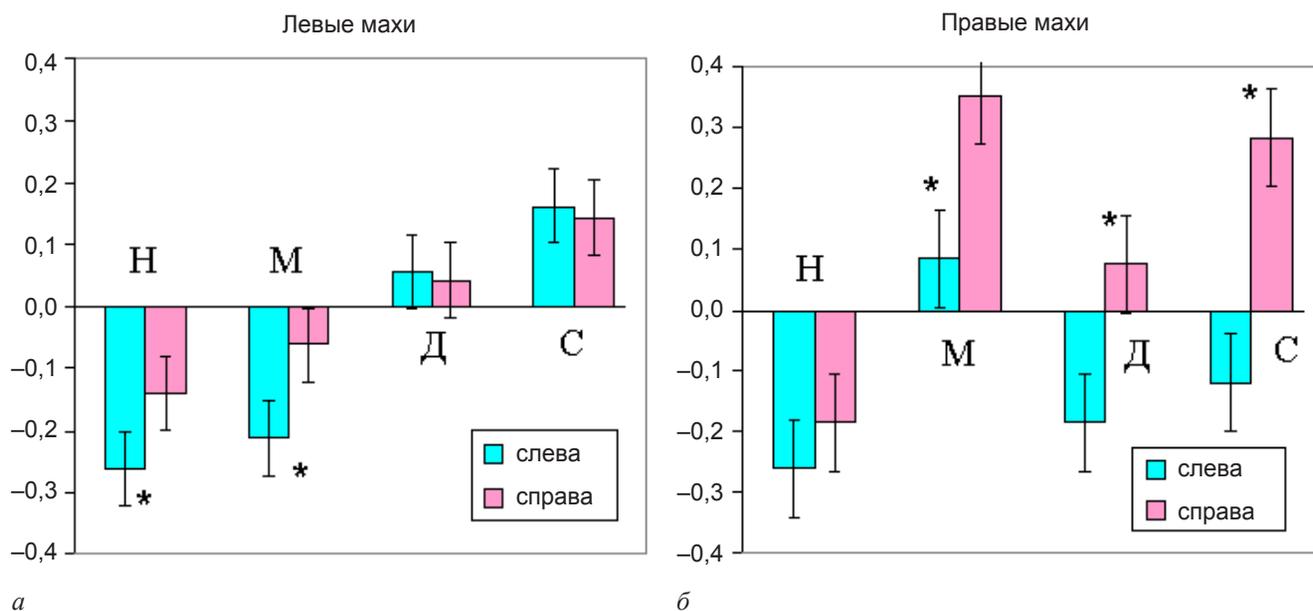


Рис. 3. Относительные изменения нейрогенной (ΔH), миогенной (ΔM), дыхательной (ΔD) и сердечной (ΔC) компоненты сосудистого тонуса при левых (а) и правых (б) махах (N=125, * – P<0,05)

Fig. 3. Relative changes in neurogenic (ΔH), myogenic (ΔM), respiratory (ΔD) and cardiac (ΔC) components of vascular tone at left (a) and right (b) machs (N=125, * – P<0,05)

более быстрому восстановлению кровотока, т. е. правая сторона восстанавливается медленнее, чем левая.

Результаты исследований показали, что особенности функциональной асимметрии микрокровотока при нагрузках на левые и правые верхние конечности отличаются большой индивидуальностью у разных испытуемых. Это относится не только к количественным, но и качественным характеристикам реакции микроциркуляторного русла. На рис. 2 показаны изменения показателей МЦР левой ($PM_{лев}$) и правой ($PM_{пр}$) сторон у трех различных испытуемых. Можно видеть, что в экспериментах с махами левой рукой у испытуемых 1 и 2 (рис. 2, а, б) в исходном состоянии $PM_{лев} > PM_{пр}$, а у испытуемого 3 (в) $PM_{лев} < PM_{пр}$. Сразу после махов левой рукой у всех испытуемых имеет место возрастание показателей МЦР, которое более выражено слева, чем справа. Но процесс восстановления у всех испытуемых происходит по-разному: в первом случае $PM_{лев}$ резко снижается, во втором – возрастает, а в третьем изменяется в сторону уменьшения незначительно. Что касается правой стороны, то $PM_{пр}$ также изменяется у всех испытуемых по-разному. Статистический анализ относительных изменений показателей МЦР у всех 5 испытуемых показал, что при махах левой рукой изменения слева более выражены, чем справа ($\Delta PM_{лев} = 0,20 \pm 0,02$, а $\Delta PM_{пр} = 0,06 \pm 0,05$). При правых махах происходит снижение показателей МЦР ($\Delta PM < 0$), причем изменения слева также более выражены, чем справа ($\Delta PM_{лев} = -0,12 \pm 0,05$, а $\Delta PM_{пр} = -0,05 \pm 0,04$). Таким образом, результаты исследований показали, что при всех видах махов реакция $PM_{пр}$ менее выраженная, чем $PM_{лев}$.

Следующим этапом исследований явилось изучение относительных изменений показателей амплитудно-частотного спектра колебаний микрокровотока и корреляционных взаимосвязей между этими изменениями. Результаты исследований (рис. 3) показали,

что нейрогенная компонента сосудистого тонуса, как слева, так и справа, сразу после махов уменьшается, причем в большей степени слева, чем справа. Аналогичная закономерность имеет место и для миогенной компоненты сосудистого тонуса при левых махах. Сердечная компонента сосудистого тонуса при левых махах, как слева, так и справа, возрастает, а дыхательная компонента возрастает незначительно. При правых махах, в отличие от левых, миогенная компонента возрастает, причем в большей степени справа, чем слева. Сердечная и дыхательная компоненты справа возрастают, а слева обе компоненты убывают. Из рис. 3 также можно видеть, что после махов правой рукой все компоненты сосудистого тонуса правой руки, в отличие от левой, возрастают, причем довольно значительно. Результаты анализа корреляционных взаимоотношений между изменениями показателей сосудистого тонуса симметричных сторон наблюдения приведены в табл. 2; 3.

Как можно видеть из данных табл. 2, при махах левой рукой сильное влияние на изменение компонент сосудистого тонуса оказывает сердечная компонента. Значимые корреляции $\Delta C_{лев}$ имеют с показателями как левой ($\Delta PM_{лев}$, $\Delta H_{лев}$, $\Delta M_{лев}$, $\Delta D_{лев}$), так и правой ($\Delta PM_{пр}$, $\Delta H_{пр}$) стороны измерения. При махах правой рукой (табл. 3) сердечная компонента $\Delta C_{лев}$ оказывает влияние на изменение показателей $\Delta PM_{лев}$, $\Delta PM_{пр}$, $\Delta M_{пр}$ и $\Delta C_{пр}$. Сердечная компонента правой руки при левых махах оказывает влияние на изменение дыхательной компоненты слева и справа, а также $\Delta PM_{пр}$. Более сильное влияние сердечная компонента правой руки оказывает на сосудистый тонус при правых махах (значимые корреляции $\Delta C_{пр}$ имеют место с $\Delta PM_{лев}$, $\Delta PM_{пр}$, $\Delta M_{лев}$, $\Delta M_{пр}$, $\Delta H_{пр}$, $\Delta C_{лев}$). Из данных табл. 2; 3 можно видеть, что значимые корреляционные взаимосвязи имеют место не только между одноименными, но и между противоположными сторонами измерения, что является свидетельством про-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между изменениями показателей МЦР (Δ ПМ) и компонент сосудистого тонуса; нейрогенной (Δ Н), миогенной (Δ М), дыхательной (Δ Д) и сердечной (Δ С) левой и правой сторон наблюдения. Махи левой рукой

Table 2

Correlation coefficients between changes in MCR (Δ ПМ) and vascular tone components; neurogenic (Δ Н), myogenic (Δ М), respiratory (Δ Д) and cardiac (Δ С) left and right sides of the observation. Mahs left hand

Корреляция	Δ ПМ _{лев}	Δ Н _{лев}	Δ М _{лев}	Δ Д _{лев}	Δ С _{лев}	Δ ПМ _{пр}	Δ Н _{пр}	Δ М _{пр}	Δ Д _{пр}	Δ С _{пр}
Δ ПМ _{лев}	1,00*	-0,55**	-0,11*	-0,05*	0,55**	0,03*	0,51**	0,15*	-0,02*	-0,07*
Δ Н _{лев}	-0,55**	1,00*	0,89***	-0,38*	-0,97***	-0,30*	0,71***	0,71***	0,20*	0,33*
Δ М _{лев}	-0,11*	0,89***	1,00*	-0,40**	-0,83***	-0,44**	0,69***	0,95***	0,23*	0,36*
Δ Д _{лев}	-0,05*	-0,38*	-0,40**	1,00*	0,52**	-0,62***	-0,64***	-0,33*	0,48**	0,43**
Δ С _{лев}	0,55**	-0,97***	-0,83***	0,52**	1,00*	-0,61***	-0,43**	0,09*	-0,17*	-0,29*
Δ ПМ _{пр}	0,03*	-0,30*	-0,44**	-0,62***	-0,61***	1,00*	0,03*	-0,52**	-0,50**	-0,57**
Δ Н _{пр}	0,51**	0,71***	0,69***	-0,64***	-0,43**	0,03*	1,00*	0,20*	-0,46**	-0,39*
Δ М _{пр}	0,15*	0,71***	0,95***	-0,33*	0,09*	-0,52**	0,20*	1,00*	0,15*	0,28*
Δ Д _{пр}	-0,02*	0,20*	0,23*	0,48**	-0,17*	-0,50**	-0,46**	0,15*	1,00*	0,99***
Δ С _{пр}	-0,07*	0,33*	0,36*	0,43**	-0,29*	-0,57**	-0,39*	0,28*	0,99***	1,00*

Примечание: здесь и в табл. 3 * - $0 < |r| < 0,4$; ** - $0,4 \leq |r| < 0,6$; *** - $0,6 \leq |r| < 1$.

явления функциональной асимметрии показателей МЦР при исследуемых физических нагрузках. Кроме того, можно отметить наличие общих для левых и правых махов корреляций. К ним относятся сильные корреляционные связи между изменениями Δ ПМ_{пр} и Δ С_{лев}, а также между Δ М_{лев} и Δ Н_{лев}. Общими для левых и правых махов являются также корреляционные взаимосвязи между изменениями показателей одноименных сторон наблюдения $\langle \Delta$ ПМ_{лев}, Δ С_{лев} \rangle , $\langle \Delta$ ПМ_{пр}, Δ С_{пр} \rangle , $\langle \Delta$ ПМ_{пр}, Δ М_{пр} \rangle , $\langle \Delta$ М_{лев}, Δ Д_{лев} \rangle . Общие взаимосвязи, как для левых, так и для правых махов, имеют место также между показателями противоположных сторон наблюдения: $\langle \Delta$ ПМ_{лев}, Δ Н_{пр} \rangle и $\langle \Delta$ Д_{лев}, Δ Д_{пр} \rangle . В целом при махах правой рукой

общее число значимых корреляционных связей меньше, чем при левых махах (18 против 24). При махах левой рукой нами обнаружены более тесные корреляционные взаимосвязи между показателями МЦР одновременно со снижением нейрогенных влияний. Можно предположить, что при махах левой рукой более важное значение в регуляции показателей МЦР верхних конечностей имеют ауторегуляторные механизмы, которые преобладают над нейрогенными. Причем, как можно видеть из рис. 3, снижение нейрогенных влияний имеет место в большей степени для левой стороны. Изменение миогенной компоненты правой руки при левых махах также незначительное по сравнению с правыми махами, что также свиде-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между изменениями показателей МЦР (Δ ПМ) и компонент сосудистого тонуса; нейрогенной (Δ Н), миогенной (Δ М), дыхательной (Δ Д) и сердечной (Δ С) левой и правой сторон наблюдения. Махи правой рукой

Table 3

Correlation coefficients between changes in MCR (Δ ПМ) and vascular tone components; neurogenic (Δ Н), myogenic (Δ М), respiratory (Δ Д) and cardiac (Δ С) left and right sides of the observation. Mahi right hand

Корреляция	Δ ПМ _{лев}	Δ Н _{лев}	Δ М _{лев}	Δ Д _{лев}	Δ С _{лев}	Δ ПМ _{пр}	Δ Н _{пр}	Δ М _{пр}	Δ Д _{пр}	Δ С _{пр}
Δ ПМ _{лев}	1,00*	-0,39*	-0,36*	-0,33*	-0,40**	0,38*	-0,68***	-0,58**	0,37*	-0,48**
Δ Н _{лев}	-0,39*	1,00*	0,96***	0,94***	0,02*	-0,06*	0,14*	0,13*	-0,51**	0,28*
Δ М _{лев}	-0,36*	0,96***	1,00*	0,83***	-0,10*	-0,04*	0,08*	0,22*	-0,27*	0,40**
Δ Д _{лев}	-0,33*	0,94***	0,83***	1,00*	0,22*	-0,15*	0,06*	-0,12*	-0,73***	0,00*
Δ С _{лев}	-0,40**	0,02*	-0,10*	0,22*	1,00*	-0,92***	-0,23*	-0,47**	-0,39*	-0,59**
Δ ПМ _{пр}	0,38*	-0,06*	-0,04*	-0,15*	-0,92***	1,00*	0,37*	0,41**	0,09*	0,47**
Δ Н _{пр}	-0,68***	0,14*	0,08*	0,06*	-0,23*	0,37*	1,00*	0,85*	-0,33*	0,73***
Δ М _{пр}	-0,58**	0,13*	0,22*	-0,12*	-0,47**	0,41**	0,85***	1,00*	0,15*	0,97***
Δ Д _{пр}	0,37*	-0,51**	-0,27*	-0,73***	-0,39*	0,09*	-0,33*	0,15*	1,00*	0,20*
Δ С _{пр}	-0,48**	0,28*	0,40**	0,00*	-0,59**	0,47**	0,73***	0,97***	0,20*	1,00*

тельствует о преобладании ауторегуляторных механизмов в формировании динамики микрокровотока при левых махах.

Таким образом, результаты исследований выявили наличие функциональной асимметрии в регуляции параметров МЦР при асимметричных физических нагрузках на верхние конечности. Показано, что как при левых, так и при правых махах изменяются показатели МЦР как левой, так и правой стороны измерения. Причем, как правило, изменения показателей МЦР левой стороны более выражены, чем правой. Кроме того, при левых махах кровотока и слева, и справа возрастает, а при правых махах – снижается. Показано также, что правая сторона восстанавливается медленнее, чем левая. Результаты корреляционного анализа показали, что взаимосвязи между изменениями различных компонент сосудистого тонуса имеют место не только между показателями одноименных, но и противоположных сторон измерения, что также является свидетельством проявления функциональной асимметрии показателей МЦР. Реакции компонент сосудистого тонуса правой и левой сторон наблюдения также были различными как по величине, так и по направленности изменений той или иной компоненты. При левых махах сильное влияние на изменение компонент сосудистого тонуса оказывает сердечная компонента. Можно предположить, что функциональная асимметрия МЦР верхних конечностей объясняется анатомической асимметрией: слева находится сердце, и при всех физических нагрузках на верхние конечности в работу включается сердечная мышца. Несмотря на большое число исследований, посвященных изучению регуляции микрокровотока [8–13], физиологические механизмы, лежащие в основе этих регуляторных процессов, до сих пор не ясны. Подавляющее большинство этих исследований касается сосудистой системы головного мозга. Показано, что сосудистая система мозга обладает способностью к ауторегуляции – поддержанию постоянства объемной скорости кровотока в ответ на изменения давления [14]. Но хорошо известно, что руки теснейшим образом связаны не только с областью грудной клетки и левосторонним расположением сердца, но и с головным мозгом и процессами, протекающими в нем. Из медицинской практики известно [15], что при физических нагрузках на конечности у пациентов изменяются показатели не только регионарного, но и церебрального кровотока. Обнаружена тесная функциональная взаимосвязь скорости кровотока поврежденной конечности и центров контралатеральной стороны головного мозга. Поэтому механизмы ауторегуляции регионарного и церебрального кровотока при физических нагрузках носят системный характер, относящийся к сердечно-сосудистой системе в целом. В ходе настоящих исследований нами впервые обнаружена взаимосвязь между изменениями показателей МЦР симметричных сторон верхних конечностей при физических нагрузках на них. Для выяснения физиологических механизмов, лежащих в основе регуляции микрокровотока парных органов при физических нагрузках, требуются дальнейшие экспериментальные исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Михайличенко Л. А. Показатели микроциркуляции парных органов и тканей экспериментальных животных в норме // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 1 (21). – С. 164–167. [Mikhailichenko LA. Indicators of microcirculation of paired organs and tissues of experimental animals in norma. *Regionarnoe krovoobrashchenie i micrtsirkulyatsiya*. 2007;6(1):164–167. (In Russ.)].
2. Михайличенко Л. А., Мезенцева Л. В. Корреляционно-спектральный анализ регуляторных механизмов тонуса сосудов парных образований в постнатальном онтогенезе крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 9. – С. 287–292. [Mikhailichenko LA, Mezentseva LV. Correlation and spectral analysis of the regulation mechanisms of vessel tone of pair formations in postnatal ontogenesis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;158(9):287–293. (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s10517-015-2748-5.
3. Mezentseva LV, Pertsov SS, Hugaeva VK. A Comparative Analysis of the Persistence of Capillary Blood Flow Oscillations in the Left and Right Rat Kidneys. *Biophysics*. 2016;61(4):656–660. Doi: 10.1134/S0006350916040163.
4. Benedicic M, Bernjak A, Stefanovska A, Bosnjak R. Continuous wavelet transform of laser-Doppler signals from facial microcirculation reveals vasomotion asymmetry. *Microvascular Research*. 2007;74(1):45–50. Doi: 10.1016/j.mvr.2007.02.007.
5. Мезенцева Л. В. Нелинейный анализ флуктуирующей показателей микроциркуляции сосудов симметричных органов у человека на основании данных лазерной доплеровской флоуметрии // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 33–39. [Mezentseva LV. Nonlinear analysis of fluctuations of microcirculation parameters in symmetrical organs of humans by laser doppler flowmetry. *Regionarnoe krovoobrashchenie i micrtsirkulyatsiya*. 2018;67(4):33–39. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-33-38.
6. Крупаткин А. И., Сидоров В. В., Куменов И. А. Исследование информационных процессов в микрососудистых сетях с помощью вейвлет-анализа колебательных структур кровотока // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 21–31. [Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Kutepov I. A. The study of information processes in microvascular nets by wavelet-analysis of oscillatory blood flow. *Regionarnoe Krovoobrashchenie i micrtsirkulyatsiya*. 2009;8(3):21–31. (In Russ.)].
7. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук. для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. A guide for doctors / ed. A. I. Krupatkin, V. V. Sidorov. M., Medicine. 2005:256. (In Russ.)].
8. Goltsov A, Anisimova A, Zakharkina M, Krupatkin A, Sidorov V, Sokolovski S., Rafailov E. Bifurcation in Blood Oscillatory Rhythms for Patients with Ischemic Stroke: A Small Scale Clinical Trial using Laser Doppler Flowmetry and Computational Modeling of Vasomotion. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:160. Doi: 10.3389/fphys.2017.00160.
9. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010;468(7321):232–243. Doi: 10.1038/nature09613.

10. Koller A, Toth P. Contribution of Flow-Dependent Vasomotor Mechanisms to the Autoregulation of Cerebral Blood Flow. *J. Vasc. Res.* 2012;49:375–389. Doi: 10.1159/000338747.

11. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1999;46(10):1230–1239.

12. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *The Journal of Physiology.* 2002;542(3):669–683. Doi: 10.1113/jphysiol.2002.017483.

13. Penzel T, Porta A, Stefanovska A, Wessel N. Recent advances in physiological oscillations. *Physiol Meas.* 2017;38(5):E1–E7. Doi: 10.1088/1361-6579/aa6780.

14. Attwell D, Buchan AM, Charpak S et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature.* 2010;468(7321):232–243.

15. Щуров В. А. Динамика скорости кровотока по артериям костного регенерата конечностей и мозгового кровотока при выполнении функциональных проб и измене-

нии режима лечения // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 51–56. [Schurov VA. Dynamics of the speed of blood flow in the arteries of the bone regenerate of the limbs and in the brain arteries during functional tests and changes in the treatment mode. *Regionarnoe krovoobrashchenie i micrtsirkulyatsiya.* 2018;67(4):51–56. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56.

Информация об авторе

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

Author information

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

УДК [616.127-005.4+616.126.422]-089:616.132.2-004.6]-06

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-45-50

В. В. КРЫЛОВ

Сравнительная характеристика поражения коронарного русла при различной степени ишемической митральной недостаточности

Федеральное казенное учреждение «Центральный военный клинический госпиталь имени П. В. Мандрыка»

Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

107014, Россия, Москва, Большая Оленья ул., 8А

E-mail: malus5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 11.02.19; принята к печати 25.10.19

Резюме

Введение. Несмотря на активное изучение проблемы недостаточности митрального клапана и ишемического генеза, исследования ее взаимосвязи со степенью и локализацией поражения коронарного русла немногочисленны и противоречивы. **Цель** – изучить особенности поражения коронарных артерий по данным коронарографии у пациентов с ИБС и ИМН и изучить взаимосвязь степени поражения коронарного русла и выраженности митральной недостаточности ишемического генеза. **Материал и методы.** Ретроспективный анализ результатов обследования 86 пациентов с различными формами ИБС в сочетании с ИМН, прооперированных на базе кардиохирургического отделения Центра сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П. В. Мандрыка» МО РФ. **Результаты.** У 89,5 % пациентов выявлено мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарного русла, потребовавшее проведения прямой реваскуляризации миокарда; преобладающим типом коронарного кровоснабжения являлся правый (82,6 %); среднее число пораженных основных коронарных бассейнов составило $2,2 \pm 1,1$, средняя суммарная степень поражения коронарного русла – $42,3 \pm 25,1$ %. **Выводы.** 1. Четкой зависимости выраженности ИМН от степени и локализации поражения коронарного русла не выявлено. 2. Выраженность ИМН определяется, в первую очередь, прогрессированием ишемического ремоделирования левого желудочка. 3. Данные коронарографии не могут являться критерием определения тяжести ИМН, однако необходимы для определения хирургической тактики прямой реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ишемическая митральная недостаточность, коронарография

Для цитирования: Крылов В. В. Сравнительная характеристика поражения коронарного русла при различной степени ишемической митральной недостаточности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):45–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-45-50.

UDC [616.127-005.4+616.126.422]-089:616.132.2-004.6]-06

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-45-50

V. V. KRYLOV

Comparative characteristics of coronary artery damage in different degree of ischemic mitral regurgitation

P. V. Mandryka Central Military Hospital, Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

8A Bolshaya Olenya street, Moscow, Russia, 107014

e-mail: malus5@yandex.ru

Received 11.02.19; accepted 25.10.19

Summary

Introduction. Despite an active study of the problem of ischemic mitral regurgitation, studies of its connections with the degree and localization of coronary artery lesions are contradictory. **Objective.** Study the features of coronary artery lesions according to coronary angiography in patients with ischemic heart disease and ischemic mitral regurgitation and the connections between the severity of coronary artery lesions and the degree of ischemic mitral regurgitation. **Material and methods.** A retrospective analysis of the results of the examination of 86 patients with various forms of ischemic heart disease in combination with ischemic mitral regurgitation, operated in the department of cardiovascular surgery of the P.V. Mandryka Central Military Hospital. **Results.** 89,5 % of patients showed multifocal atherosclerotic coronary artery lesions, requiring direct myocardial revascularization; the predominant type of coronary blood supply was right (82,6 %); the average number of affected main coronary arteries was $2,2 \pm 1,1$, the average total degree of coronary artery lesion was $42,3 \pm 25,1$ %. **Conclusion.** 1. The connections between the degree of ischemic mitral regurgitation and the severity and localization of coronary artery lesions was not revealed. 2. The degree of ischemic mitral regurgitation determined primarily by the progression of ischemic remodeling of the left ventricle. 3. Coronary angiography data cannot be a criterion for determining the degree of ischemic mitral regurgitation, however, they are necessary for determining the surgical tactics of direct myocardial revascularization.

Keywords: ischemic heart disease, ischemic mitral regurgitation, coronary angiography

For citation: Krylov V. V. Comparative characteristics of coronary artery damage in different degree of ischemic mitral regurgitation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(4):45–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-45-50 (In Russ.).

Введение

Несмотря на растущее разнообразие патологии сердечно-сосудистой системы, 1-е место в ее структуре по-прежнему занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения [1, 2].

Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) – недостаточность митрального клапана, возникающая на фоне ИБС и являющаяся как ее осложнением (например, при инфаркте миокарда с разрывом папиллярных мышц или сухожильных хорд), так и следствием хронической ишемии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и развития его ишемического ремоделирования. Соответственно, ИМН может развиваться остро и являться жизнеугрожающей, или постепенно прогрессировать на фоне ишемического ремоделирования ЛЖ, приводя к застойной сердечной недостаточности [3–8].

По современным данным, ИМН отмечается у 55 % пациентов, страдающих ИБС. А увеличение общей продолжительности жизни, улучшение методов диагностики и совершенствование хирургических (в том числе и малоинвазивных) методов лечения ИБС приводят к закономерному росту числа таких пациентов.

Наличие ИМН у пациентов с ИБС значительно ухудшает качество жизни и снижает выживаемость в отдаленном периоде [9, 10].

Результаты исследований по изучению взаимосвязи выраженности митральной недостаточности ишемического генеза и степени и топике поражения коронарного русла немногочисленны и противоречивы. В одних исследованиях описывается четкая взаимосвязь ИМН с локализацией инфаркта миокарда [3], другие работы свидетельствуют об отсутствии таковой [11]. Большинство работ описывают преимущественно механизмы развития острой ИМН при развитии инфаркта миокарда [12], тогда как изучению хронической ИМН уделено значительно меньше внимания.

Также следует учитывать, что в зависимости от преобладающего типа коронарного кровоснабжения один и тот же участок миокарда ЛЖ может кровоснабжаться разными коронарными артериями, следовательно, различная степень и локализация поражения коронарного русла могут приводить к инфаркту или ишемической дисфункции одних и тех же сегментов ЛЖ (в том числе одной и той же папиллярной мышцы).

Цель исследования – изучить особенности поражения коронарных артерий по данным коронарографии у пациентов с ИБС и ИМН и изучить взаимосвязь степени поражения коронарного русла и выраженности митральной недостаточности ишемического генеза.

При этом у всех пациентов ИМН трактовалась как хроническая, развившаяся на фоне прогрессирования ишемического ремоделирования ЛЖ на фоне перенесенного ранее инфаркта миокарда или «злокачественного» течения ИБС.

Материал и методы исследования

Исследование включало ретроспективный анализ результатов обследования 86 пациентов с различными формами ИБС в сочетании с ИМН, прооперированных на базе кардиохирургического отделения

Центра сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П. В. Мандрыка» МО РФ за период с января 2007 г. по декабрь 2017 г.

Все пациенты были направлены в Центр сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П. В. Мандрыка» МО РФ с диагнозом «ИБС», подтвержденным на основании анамнестических данных (перенесенный инфаркт миокарда, формирование постинфарктной аневризмы ЛЖ, перенесенные операции эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда), клинических проявлений, данных инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ, нагрузочных проб, коронарографии и вентрикулографии ЛЖ, сцинтиграфии миокарда) для выполнения планового оперативного лечения, объем которого определяли после соответствующего обследования и предоперационной подготовки.

Диагноз «ИМН» устанавливали при наличии недостаточности МК, имеющей в основе ишемический генез, подтвержденный на основании анамнестических, клинических и инструментальных данных.

Степень митральной недостаточности оценивали по соотношению площади струи митральной регургитации к площади ЛП [13]:

- $S_{MP}/S_{ЛП}$ менее 10 % – легкая (1-я степень);
- $S_{MP}/S_{ЛП}$ – 10–20 % – умеренная (2-я степень);
- $S_{MP}/S_{ЛП}$ – 20–45 % – выраженная (3-я степень);
- $S_{MP}/S_{ЛП}$ более 45 % – тяжелая (4-я степень).

Также степень митральной недостаточности оценивали на основании измерения диаметра перешейка митральной регургитации (*vena contracta*) [3, 13–16]:

- *D vena contracta* менее 3 мм – легкая (1-я степень);
- *D vena contracta* 3–5 мм – умеренная (2-я степень);
- *D vena contracta* 5–8 мм – выраженная (3-я степень);
- *D vena contracta* более 8 мм – тяжелая (4-я степень).

Всем пациентам на этапе предоперационной подготовки проводилась селективная полипозиционная коронарография. При наличии аневризмы ЛЖ, диагностированной на догоспитальном этапе или выявленной на этапе предоперационной подготовки на основании инструментальных данных, также выполнялась вентрикулография ЛЖ.

Исследование выполнялось с помощью ангиографической однопроекционной системы Axiom Artis FC фирмы Siemens с электронно-оптическим преобразователем и блоком цифровой обработки изображения. Катетеризация аорты осуществлялась под местной анестезией 2 %-м раствором лидокаина правосторонним трансрадиальным или трансфemorальным доступом (в зависимости от анатомических особенностей и объема дополнительного исследования) по методике Сельдингера. В качестве рентгеноконтрастных препаратов использовались растворы Омнипак 350 и Оптирей.

Селективная коронарография выполнялась по методике М. Judkins. Регистрацию коронарограмм левой коронарной артерии выполняли в прямой, передне-правой и левой косой проекциях, ствола левой коронарной артерии – в аксиальной проекции, правой коронарной артерии – в прямой и левой косой проекциях. При оценке степени атеросклеротического поражения коронарных артерий применяли классификацию Ю. С. Петросяна и Л. С. Зингермана (1974).

Таблица 1

Исходная характеристика групп пациентов

Table 1

Initial characteristics of patient groups

Показатель	ИМН 2-й степени (n=43)	ИМН 3-4-й степени (n=43)
Возраст, лет	61,4±10,3	64,5±9,4
Пол, n (%):		
мужчины	40 (93,0)	38 (88,4)
женщины	3 (7,0)	5 (11,6)
Перенесенный ИМ, n (%)	38 (88,3)	32 (74,4)
ХСН, ФК по NYHA	2,2±0,5	2,5±0,5

В типичных случаях коронарное русло разделяли на 7 сегментов, 4 из которых относились к бассейну левой коронарной артерии (передняя межжелудочковая ветвь – ПМЖВ, диагональная ветвь – ДВ, огибающая ветвь – ОВ, ветвь тупого края – ВТК), а 3 – к бассейну правой коронарной артерии (артерия острого края – АОК, задняя межжелудочковая ветвь – ЗМЖВ, заднебоковая ветвь – ЗБВ). Гемодинамически значимым и требующим реваскуляризации считалось стенозирование просвета коронарной артерии на 75 % и более, ствола левой коронарной артерии – на 50 % и более. Тип коронарного кровоснабжения определяли по методике М. J. Schlesinger (1940). Суммарную степень поражения коронарного русла оценивали по методике Ю. С. Петросяна и Д. Г. Иоселиани [17].

Составление электронной базы данных и статистическую обработку данных проводили в программе «Microsoft® Excel 2016». Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.

Оценка статистической значимости между группами проводилась с помощью непараметрического критерия U Манна – Уитни. Статистически значимыми признавали различия при вероятности ошибки менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Средняя степень митральной недостаточности у пациентов, включенных в исследование, составила $2,5 \pm 0,5$, при этом митральная недостаточность 2-й степени диагностировалась у 50 % пациентов, 3-й степени – у 47,7 % пациентов, 4-й степени – у 2,3 % пациентов.

Для сравнения характера поражения коронарных артерий в зависимости от выраженности ИМН были составлены следующие группы:

– группа пациентов с умеренной ИМН (2-й степени) (n=43);

– группа пациентов с выраженной и тяжелой ИМН (3–4 степени) (n = 43).

Общая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов группы 1 составил $61,4 \pm 10,3$ лет. Из 43 пациентов 40 были мужского пола, 3 – женского. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 38 (88,3 %) пациентов, средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности составил $2,2 \pm 0,5$.

Средний возраст пациентов группы 2 составил $64,5 \pm 9,4$ лет. Из 43 пациентов 38 были мужского пола и 5 – женского. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе отмечался у 32 (74,4 %) больных, средний функциональный класс хронической сердечной недостаточности составил $2,5 \pm 0,5$.

Сравнительная характеристика эхокардиографических данных, полученные при трансторакальной эхокардиографии, представлена в табл. 2.

По данным трансторакальной эхокардиографии средняя ФВ ЛЖ в группе 1 составила $45,4 \pm 5,0$ %, постинфарктная аневризма ЛЖ регистрировалась у 16 (37,2 %) пациентов.

В группе 2 средняя ФВ ЛЖ составила $44,6 \pm 7,2$ %, постинфарктная аневризма ЛЖ регистрировалась у 11 (25,5 %) больных.

Таким образом, в группе пациентов с выраженной и тяжелой ИМН закономерно отмечались более низкие значения ФВ ЛЖ и более высокие значения функционального класса сердечной недостаточности, тогда как наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и эхокардиографических признаков постинфарктной аневризмы ЛЖ напрямую не коррелировало с выраженностью ИМН.

Из 86 пациентов, включенных в исследование, у 77 выявлено мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарного русла, потребовавшее

Таблица 2

Сравнительная характеристика эхокардиографических данных

Table 2

Comparative characteristics of echocardiographic data

Показатель	ИМН 2-й степени (n=43)	ИМН 3-4-й степени (n=43)
Фракция выброса ЛЖ, %	45,4±5,0	44,6±7,2
ПАЛЖ, n (%)	16 (37,2)	11 (25,5)

Результаты коронарографии у больных с ИБС и ИМН

Table 3

The results of coronary angiography in patients with ischemic heart disease and ischemic mitral insufficiency

Показатель	МН 2-й степени (n=43)	МН 3-4-й степени (n=43)
Поражение основных коронарных бассейнов, n	2,2±0,9	2,3±1,2
Тип коронарного кровоснабжения, n (%) левый сбалансированный правый	3 (7,0) 5 (11,6) 35 (81,4)	4 (9,4) 3 (6,9) 36 (83,7)
Суммарное поражение коронарного русла, %	40,4±21,8	44,2±28,1
<i>Частота поражения, n (%)</i>		
Ствол левой коронарной артерии	3 (7,0)	8 (18,6)
Передняя межжелудочковая артерия	37 (86,0)	33 (76,7)
Диагональные ветви	29 (67,4)	30 (69,8)
Огибающая ветвь	21 (48,8)	23 (53,5)
Ветви тупого края	23 (53,5)	24 (55,8)
Правая коронарная артерия	34 (79,1)	33 (76,7)
Артерия острого края	20 (46,5)	19 (44,2)
<i>Средняя степень стеноза, %</i>		
Ствол левой коронарной артерии	60,0±20,0	58,8±14,6
Передняя межжелудочковая артерия	83,1±21,2	82,7±19,3
Диагональные ветви	84,0±18,2	89,3±16,9
Огибающая ветвь	78,3±17,0	83,5±18,1
Ветви тупого края	78,5±14,6	84,4±17,0
Правая коронарная артерия	81,2±22,1	82,3±21,1
Артерия острого края	81,3±21,6	82,9±20,1

проведения прямой реваскуляризации миокарда. Преобладающим типом коронарного кровоснабжения являлся правый (82,6 %). Среднее число пораженных основных коронарных бассейнов (ствол ЛКА, ПМЖВ, ОВ, ПКА) составило 2,2±1,1, средняя суммарная степень поражения коронарного русла – 42,3±25,1 %. Следует отметить, что у пациентов, ранее перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, при отсутствии рестеноза стентов суммарное поражение коронарного русла было равно 0 %, что, однако, не исключало диагноза ИБС и свидетельствовало об ишемическом генезе митральной недостаточности. Таким пациентам, а также больным, уже имевшим в анамнезе прямую реваскуляризацию миокарда (КШ), хирургическое лечение ИБС не выполняли, и объем оперативного вмешательства ограничивался коррекцией ИМН.

У пациентов группы 1 среднее число пораженных основных коронарных бассейнов составило 2,2±0,9, средняя суммарная степень поражения коронарного русла – 40,4±21,8 %.

У пациентов группы 2 среднее число пораженных основных коронарных бассейнов составило 2,3±1,2, а средняя суммарная степень поражения коронарного русла – 44,2±28,1 %. Также у 4 пациентов, в связи с перенесенной эндоваскулярной реваскуляризацией миокарда, суммарное поражение коронарного русла составило 0 %.

Полученные данные продемонстрировали, что у пациентов с выраженной и тяжелой ИМН чаще отмечается поражение ствола левой коронарной артерии, при этом средняя степень стеноза была сопоставима в обеих группах. Суммарная степень поражения коронарного русла, а также частота и средняя степень поражения других коронарных артерий принципиально не различались. Таким образом, ИМН не зависит от характера поражения коронарного русла, а определяется, в первую очередь, особенностями течения ИБС (наличием или отсутствием ее осложнений) и характером ишемического ремоделирования ЛЖ, а более высокая частота поражения ствола левой коронарной артерии лишь свидетельствует о более тяжелой течения ИБС и, следовательно, более быстром прогрессировании ишемического ремоделирования ЛЖ с формированием тяжелой ИМН.

Данные коронарографии не могут однозначно свидетельствовать о выраженности митральной недостаточности ишемического генеза, однако являются «золотым стандартом» для определения хирургической тактики прямой реваскуляризации миокарда, выполнение которой является необходимым компонентом лечения данной группы пациентов.

В исследовании Тюменского кардиологического центра проанализированы 1570 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (1167 пациентов без ИМН и 403 пациента с умеренной или выраженной

ИМН), при этом выявлено, что тяжесть ИМН у данной группы пациентов ассоциирована преимущественно с дилатацией левых отделов сердца, высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности и асинергией миокарда ЛЖ и при этом напрямую не связана с локализацией стенозов коронарных артерий [18].

Таким образом, полученные результаты указывают на необходимость процедур, способствующих предотвращению прогрессирования ишемического ремоделирования ЛЖ – своевременной реваскуляризации миокарда ЛЖ [19]. В острой же фазе инфаркта миокарда, по современным рекомендациям [1], предпочтительным является выполнение эндоваскулярной реваскуляризации инфарктзависимой артерии), применение различных хирургических методов лечения ИБС и ее осложнений (например, резекции постинфарктной аневризмы и эндовентрикулопластики ЛЖ для восстановления его нормальной геометрии) в сочетании с хирургической коррекцией ишемической дисфункции МК.

Выводы

1. Четкой зависимости выраженности ИМН от степени и локализации поражения коронарного русла не выявлено.

2. Выраженность ИМН определяется, в первую очередь, прогрессированием ишемического ремоделирования ЛЖ.

3. Данные коронарографии не могут являться критерием определения тяжести ИМН, однако необходимы для определения хирургической тактики прямой реваскуляризации миокарда.

4. Мероприятия, направленные на предотвращение прогрессирования ишемического ремоделирования ЛЖ (в том числе и выполнение хирургической коррекции ишемической дисфункции МК) способствуют уменьшению выраженности ИМН в отдаленном периоде.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Kron IL, LaPar DJ, Acker MA et al. 2016 update to The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(5):e97–e114. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.01.031.
2. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2015. – 226 с. [Bokerija LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery – 2014. М., NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2015:226. (In Russ.)].
3. Agricola E, Oppizzi M, Maisano F et al. Ischemic mitral regurgitation: mechanisms and echocardiographic classification. *European Journal of Echocardiography*. 2007;9:207–221. Doi: 10.1016/j.euje.2007.03.034.
4. Otsuji Y, Levine RA, Takeuchi M et al. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. *Journal of Cardiology*. 2008;51:145–156. Doi: 10.1016/j.jjcc.2008.03.005.
5. Sannino A, Grayburn PA. Ischemic Mitral Regurgitation After Acute Myocardial Infarction in the Percutaneous Coro-

nary Intervention Era. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(8). Doi: 10.1161/circimaging.116.005323.

6. Болезни митрального клапана: функция, диагностика, лечение / под ред. С. Л. Дземежкевича, Л. У. Стивенсона. – 2-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.: ил. [Mitral valve disease: function, diagnosis, treatment. Eds. Dzemeshkevich S. L., Stivenson L. U. 2-e izd., dop. Moscow, GEOTAR-Media. 2015:352. (In Russ.)].

7. Лилли Л. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / пер. Д. М. Аронов. – 2-е изд., испр. – М.: Бином, 2007. – 598 с.: ил. [Lilli L. Pathophysiology of diseases of the cardiovascular system. Translated by Aronov D. M. 2-e izd., ispr. Moscow, Binom. 2007:598. (In Russ.)].

8. Руденко С. А. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности // *Клин. хир.* – 2015. – Т. 7. – С. 35–37. [Rudenko SA. Mechanisms of ischemic mitral regurgitation. *Klinicheskaja khirurgija*. 2015;7:35–37. (In Russ.)].

9. Караськов А. М., Порханов В. А., Космачева Е. Д. и др. Ишемическая дисфункция митрального клапана. – Краснодар, 2005. – 163 с. [Karaskov AM, Porhanov VA, Kosmacheva ED et al. Mitral valve ischemic dysfunction. Krasnodar. 2005:163. (In Russ.)].

10. Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Пушкарев Г. С. и др. Хроническая митральная регургитация у женщин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом // *Рос. кардиол. журн.* – 2013. – Т. 2, № 100. – С. 18–23. [Kuznecov VA, Jaroslavskaja EI, Pushkarev GS et al. Chronic mitral regurgitation in women with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;2(100):18–23. (In Russ.)].

11. Borger M, Murphy A, Patricia M et al. Chronic Ischemic Mitral Regurgitation: Repair, Replace or Rethink? *Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81:1153–1161. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.080.

12. Alajaji WA, Akl EA, Farha A et al. Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. *BMC Research Notes*. 2015;8(1):712. Doi: 10.1186/s13104-015-1704-9.

13. Рыбакова М. К., Митьков В. В., Балдин Д. Г. Эхокардиография от М. К. Рыбаковой. – М.: Видар-М, 2016. – 600 с.: ил. + 1 электрон. опт. диск (DVD). [Rybakova MK, Mitkov VV, Baldin DG. Echocardiography from M. K. Rybakova. Including 1 DVD. Moscow, Vidar-M. 2016:600. (In Russ.)].

14. Gibson MC, Zorkun C. Proximal isovelocity surface area. Available at: http://www.wikidoc.org/index.php/Proximal_isovelocity_surface_area. (accessed: 11.09.2019).

15. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 5th ed. Seattle, Washington, Elsevier Saunders. 2013:552.

16. Андрианова А. М., Саидова М. А. Ишемическая митральная недостаточность: современные критерии оценки по данным трансторакальной эхокардиографии // *Лечеб. дело.* – 2015. – Т. 3. – С. 93–102. [Andrianova AM, Saidova MA. Ischemic mitral regurgitation: modern assessment criteria according to transthoracic echocardiography data. *Lechebnoe delo*. 2015;3:93–102. (In Russ.)].

17. Петросян Ю. С., Иоселиани Д. Г. О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии.* – 2014. – Т. 37. – С. 49–55. [Petrosjan JuS, Ioseliani DG. About the assessment of the condition of the coronary artery in patients with ischemic heart disease. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*. 2014;37:49–55. (In Russ.)].

18. Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Пушкарев Г. С. и др. Митральная регургитация и локализация коронар-

- ных стенозов у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 2. – С. 55–60. [Jaroslavskaja EI, Kuznecov VA, Pushkarev GS et al. Mitral regurgitation and localization of coronary artery lesions in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Kardiologija*. 2013;53(2):55–60. (In Russ.)].
19. Drake DH, Zimmerman KG, Sidebotham DA. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(18):1771–1773. Doi: 10.1056/nejmc1503128.
20. Болезни сердца и сосудов: рук. для врачей: в 4 т. Т. 2. / под ред. Е. И. Чазова. – М.: Медицина, 1992. – 512 с.: ил. [Diseases of the heart and blood vessels. A Guide for Physicians. Chazov E. I. eds. Vol. 2. Moscow, Medicina. 1992:512. (In Russ.)].
21. Бокерия Л. А., Бершвили И. И. Анатомия сердца человека: атлас. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. – 90 с.: ил. [Bokerija LA, Berishvili II. Human heart anatomy atlas. Moscow, NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2012:90. (In Russ.)].
22. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016. – 212 с. [Bokerija LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery – 2015. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. Moscow, NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2016:212. (In Russ.)].
23. Островский Ю. П. Хирургия сердца. – М.: Медлит, 2007. – 576 с. [Ostrovskij JuP. Heart surgery. Moscow, Medlit. 2007:576. (In Russ.)].
24. Оганов Р. Г., Фомина И. Г. Болезни сердца: рук. для врачей. – М.: Литерра, 2006. – 1328 с. [Oganov RG, Fomina IG. Heart Diseases. A Guide for Physicians. Moscow, Literra. 2006:1328. (In Russ.)].
25. Основы реконструктивной хирургии клапанов сердца / под ред. Н. Н. Шихвердиева. – СПб.: Дитон, 2007. – 340 с.: ил. [Basics of reconstructive surgery of heart valves. Shihverdiev N. N. eds. Saint Petersburg, Diton. 2007:340. (In Russ.)].
26. Dominik J, Zacek P. Heart Valve Surgery. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2010:415.
27. Doty DB, Doty JR. Cardiac surgery: Operative Technique. 2nd ed. Austin, Texas, Elsevier Saunders, 2012:630.
28. Frank S, Marc R. Atlas of cardiac surgical techniques. 1st ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2010:429.
29. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Professional Edition, 8th ed. Elsevier Saunders, 2009:1464.
30. Fritz J. Baumgartner Cardiothoracic Surgery. 3rd ed. Austin, Texas, Landes Bioscience, 2003:320.
31. Gerhard Z, Axel H. Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017:1158 p.
32. Mark K. Ferguson Thoracic Surgery Atlas. 1st ed. Chicago, Illinois, Elsevier Saunders, 2007:294.
33. Narain M, Ohri SK, Wechsler AS. Cardiac Surgery Recent Advances and Techniques. NY, CRC Press, 2014:183.
34. Iaizzo PA. Handbook of cardiac anatomy, physiology and devices. Totowa, New Jersey, Humana Press, 2005:469.

Информация об авторе

Крылов Владислав Викторович – врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Центра сердечно-сосудистой хирургии, ФКУ ЦВКГ им. П. В. Мандрыка МО РФ, Москва, e-mail: malus5@yandex.ru.

Authors information

Krylov Vladislav Victorovich – cardiovascular surgeon of the cardiovascular surgery department of the Center of Cardiovascular Surgery, P. V. Mandryka Central Military Hospital, Russian Ministry of Defense, Moscow, e-mail: malus5@yandex.ru.

УДК 616-009.11

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-51-57

Е. Н. ШУРОВА, С. С. ЛЕОНЧУК, Д. А. ПОПКОВ

Исследование микроциркуляции мягких тканей в области оперативного вмешательства до и после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп у больных церебральным параличом

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия
640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6
e-mail: elena.shurova@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 06.03.19; принята к печати 25.10.19

Резюме

Введение. Одномоментная коррекция тяжелых деформаций стоп может сопровождаться негативным влиянием на трофику прилежащих мягких тканей. Однако в литературе уделено мало внимания анализу кровоснабжения мягкотканых структур в области оперативного вмешательства при коррекции сложных деформаций стоп. **Цель** – исследовать состояние микроциркуляции мягких тканей (кожи, мышц, подкожно-жировой клетчатки) в области оперативного вмешательства до и после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп за счет трехсуставного артродеза у больных церебральным параличом. **Материал и методы.** Работа основана на результатах исследования 21 больного церебральным параличом с многокомпонентными деформациями стоп. Всем пациентам выполнена одномоментная коррекция деформаций стоп с использованием погружного остеосинтеза. Было проведено исследование кровоснабжения мягких тканей (кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышечной ткани) в области оперативного вмешательства с помощью лазерной и высокочастотной доплеровской флоуметрии до и после выполнения всех этапов операции на стопе. **Результаты.** Капиллярный кожный кровоток после выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов имел тенденцию к увеличению во всех областях измерения, но достоверно увеличивался на тыльной поверхности стопы, в точках 1 (на 53,3 %, $p < 0,05$), 4 (на 69,0 %, $p < 0,05$) и в точке 6 (53,9 %, $p < 0,05$). Значения кровотока подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани после выполнения всех этапов операции и снятия жгута достоверно не отличались от дооперационного уровня. В отдаленном периоде наблюдения у обследуемых пациентов были определены хорошие клинические результаты в 81 % случаев, удовлетворительные – у 19 % больных, которые отмечали периодический умеренный болевой синдром в стопах после длительной ходьбы. Неудовлетворительных результатов не было. **Заключение.** У больных церебральным параличом после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп за счет трехсуставного артродеза в области операционной раны отсутствует снижение показателей микроциркуляторного кровотока кожи, мышц и подкожно-жировой клетчатки. Наблюдается либо стабилизация, либо увеличение перфузии этих структур.

Ключевые слова: деформация стопы, мягкие ткани, кровоснабжение, трехсуставной артродез, одномоментная коррекция

Для цитирования: Шурова Е. Н., Леончук С. С., Попков Д. А. Исследование микроциркуляции мягких тканей в области оперативного вмешательства до и после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп у больных церебральным параличом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):51–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-51-57.

UDC 616-009.11

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-51-57

E. N. SHCHUROVA, S. S. LEONCHUK, D. A. POPKOV

Study of soft tissue microcirculation in surgical intervention zone before and after single-stage correction of feet multicomponent deformities in patients with cerebral palsy

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

6 M. Ul'yanovoy street, Kurgan, Russia, 640014

e-mail: elena.shurova@mail.ru.

Received 06.03.19; accepted 25.10.19

Summary

Introduction. Simultaneous correction of severe deformities of the feet may be accompanied by a negative effect on the trophism of the adjacent soft tissues. However, the literature does not pay enough attention to the analysis of the blood supply to soft-tissue structures in the field of surgical intervention in the correction of complex deformities of the feet. The **aim** of the study is to investigate condition of soft tissues blood supply in the area of surgery before and after simultaneous correction of severe feet deformities by triple arthrodesis in patients with cerebral palsy. **Material and methods.** The article is based on the results of study of 21 cerebral palsy patients with multicomponent feet deformities. All patients underwent simultaneous correction of foot deformities with usage

of internal fixation. Patients were examined for the soft tissues blood supply (skin, subcutaneous fat, muscles) in the area of surgery using laser and high-frequency Doppler flowmetry before and after performing all phases of foot surgery. **Results.** Capillary skin blood flow after performing all stages of operation, removing tourniquet and suturing tended to increase in all areas of measurement, but significantly increased on the dorsum of the foot, at points 1 (by 53.3 %, $p < 0.05$), 4 (by 69.0 %, $p < 0.05$), and at point 6 (53.9 %, $p < 0.05$). Indicators of blood flow of subcutaneous fat and muscle tissue after performing all stages of operation and removal of tourniquet did not significantly differ from the preoperative level. In the long-term follow-up period, all examined patients showed good clinical results in 81 % of cases, satisfactory – in 19 % of patients who noted periodic moderate pain in the feet after a long walk. There were no unsatisfactory results. **Conclusion.** After simultaneous intraoperative correction of severe feet deformities by triple arthrodesis in the area of operative wound in patients with cerebral palsy, there is no decrease in the microcirculatory blood flow in soft tissues in the surgical intervention area. There is either stabilization or an increase in the perfusion of these structures.

Key words: foot deformity; soft tissues; blood supply; triple arthrodesis; occurred correction

For citation: Shchurova E. N., Leonchuk S. S., Popkov D. A. Study of soft tissue microcirculation in surgical intervention zone before and after single-stage correction of feet multicomponent deformities in patients with cerebral palsy. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(4):51–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-51-57.

Введение

Деформации стоп являются наиболее частой ортопедической проблемой у пациентов с неврологическими заболеваниями, в том числе и при церебральном параличе (ЦП) [1]. У подростков и взрослых деформации стоп сопровождаются болевым синдромом, изменением мягких тканей в области давления костных элементов, сложностями в подборе обуви.

У пациентов с ЦП по медицинским показаниям используются ортопедические пособия для одномоментной интраоперационной коррекции деформаций стоп [2, 3]. Однако следует подчеркнуть, что при одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп может возникнуть риск нарушения трофики мягких тканей. В 4–6,7 % случаев развиваются негативные изменения в мягких тканях в области оперативного вмешательства, в том числе вялая грануляция послеоперационной раны стопы [4, 5]. Какую роль в этом процессе может играть сосудистый фактор (изменение локального кровоснабжения мягких тканей)? Однако в литературе данному вопросу посвящены единичные сообщения [5]. Поэтому возникает необходимость тщательного анализа кровоснабжения мягкотканых структур в области оперативного вмешательства при коррекции сложных деформаций стоп.

Цель работы – исследовать состояние микроциркуляции мягких тканей (кожи, мышц, подкожно-жировой клетчатки) в области оперативного вмешательства до и после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп за счет трехсуставного артродеза у больных церебральным параличом.

Материал и методы исследования

Работа основана на результатах исследования 21 больного церебральным параличом (спастическая форма) с многокомпонентными деформациями стоп. Возраст пациентов находился в диапазоне от 13 до 23 лет (в среднем – $15,4 \pm 1,0$ года). 14 больных были мужского пола, 7 – женского. Больные относились к II–IV функциональному уровню согласно Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Все пациенты в данном исследовании имели выраженные артрозные изменения (2–3-й степени) среднего и заднего отделов стоп. У всех больных имелись многоплоскостные деформации стоп, среди которых преобладали деформации с вальгусной девиацией (18 больных). У 3 пациентов определялись

деформации с варусной девиацией стоп. Все обследуемые больные проходили комплексное предоперационное обследование, включая детальную рентгенометрию стопы согласно современным референтным линиям и углам сегмента [6].

Проведение данного исследования было одобрено Комитетом по этике (протокол № 2 от 17 мая 2015 г.). Оно осуществлялось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Пациенты, достигшие 18 лет, а также родители детей или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на проведение диагностических исследований и публикацию данных без идентификации личности.

Все пациенты в данном исследовании получали одномоментную коррекцию деформаций стоп за счет корригирующего трехсуставного артродеза. При наличии эквинусного компонента деформации стопы предварительно производили апоневротомию икроножных мышц голени вместо ахиллотомии. Трехсуставной артродез выполнялся через латеральный доступ в области заднего отдела стопы [7].

Во время операции на стопе выполнялась диссекция мягких тканей (рис. 1) с целью уменьшения их натяжения при ушивании раны после одномоментной коррекции многокомпонентной деформации сегмента: 1 – разрез кожи производили не прямой, а дугообразный; 2 – *retinaculum mm. extensorum inferius* мобилизовали с короткого разгибателя пальцев и рассекали П-образно, образуя несвободный смещаемый лоскут с широким основанием; 3 – *m. extensor digitorum brevis* также П-образно мобилизовали и отделяли от поверхности пяточной кости так, чтобы основание данного мышечного лоскута являлось дистальным. Оба выделенных лоскута при ушивании раны достаточно легко соединялись «край в край» без натяжения, перекрывая пространство послеоперационной раны.

После удаления суставного хряща на заинтересованных костях стопы выполняли моделирующую краевую резекцию с учетом деформации сегмента. Для остеосинтеза использовали эластичные титановые резьбовые спицы диаметром 3,0 и 4,0 мм и (или) компрессирующие винты 4,0 и 6,5 мм в диаметре (рис. 2).

Оценку клинического результата вмешательства на стопе производили с использованием критериев Angus – Cowell [9].

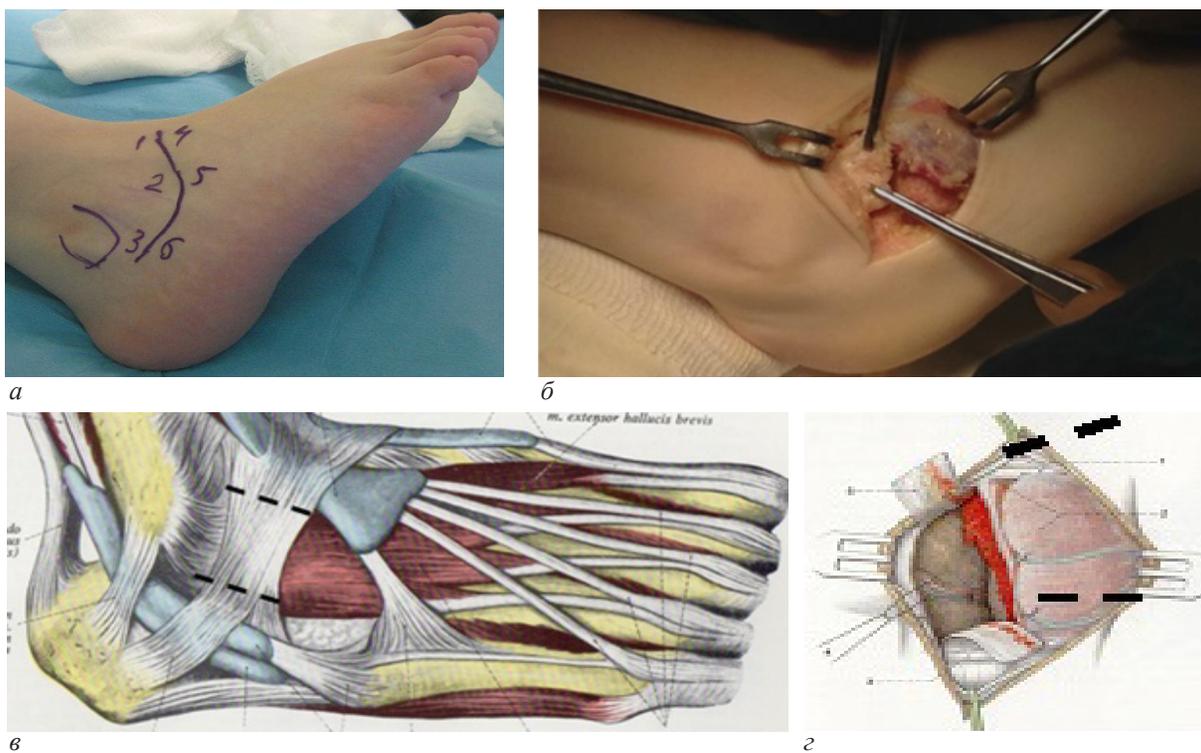


Рис. 1. Маркировка кожи, доступ и диссекция мягких тканей при трехсуставном артродезе стопы у больных ЦП: а – линия разреза, маркировка области измерения (указано стрелкой); б – вид раны на этапе диссекции; в – предложенная модернизированная схема, при которой *retinaculum mm. extensorum inferius* рассекается П-образно с основанием, обращенным кзади; г – предложенная модернизированная схема, при которой *m. extensor digitorum brevis* также П-образно мобилизуется и отделяется от пяточной кости (в, г – анатомические иллюстрации R. Bauer, F. Kerschbaumer, S. Poisel (1988) [8])

Fig. 1. Skin marking, soft tissue access and dissection for triple foot arthrodesis in patients with cerebral palsy (CP): а – cut line, marking the zone of measurement (arrow), б – wound at the stage of dissection, в – proposed modernized pattern when *retinaculum mm. extensorum inferius* is dissected in the U-shape way with the base facing bakward, г – proposed modernized pattern when *m. extensor digitorum brevis* is also U-shaped mobilized and separated from the calcaneus (в, г – anatomic illustrations by R. Bauer, F. Kerschbaumer, S. Poisel (1988) [8])



Рис. 2. Рентгенограммы пациента 13 лет с ЦП при наличии многокомпонентной деформации левой стопы. До лечения: а – прямая проекция стопы; б – боковая проекция стопы. После лечения: в – прямая проекция стопы (остеосинтез стопы резьбовыми спицами); г – боковая проекция стопы (контакт по зоне подтаранного и Шопарова суставов, состояние остеосинтеза стопы резьбовыми спицами и компрессирующим винтом)

Fig. 2. X-rays of 13-year-old patient with cerebral palsy and multicomponent left foot deformity. Before treatment: а – frontal foot view; б – lateral foot view. After treatment: в – frontal foot view (foot osteosynthesis using thread wires); г – lateral foot view (contact over the zone of the subtalar and Chopart joints, the condition of foot osteosynthesis using thread wires and compressing screw)

Показатели кожного капиллярного кровотока стопы до начала оперативных манипуляций и после выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов у больных с деформацией стоп вследствие церебрального паралича (M±m, n=21)

Table 1

Indicators of cutaneous capillary blood flow of the foot before the onset of operative manipulations and after performing all stages of the operation, removing the tourniquet and suturing in patients with foot deformation due to cerebral palsy (M±m, n=21)

Область исследования	Капиллярный кожный кровоток (мл/мин·100 г)		
	до операции	после выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов	p
Точка 1	7,7±1,6	11,8±1,5*	0,027
Точка 2	6,2±1,8	8,0±1,5	0,830
Точка 3	7,4±1,4	10,3±2,8	0,668
Точка 4	7,1±1,7	12,0±2,1*	0,0021
Точка 5	6,9±1,1	11,4±2,0	0,129
Точка 6	9,1±1,1	14,0±2,2*	0,007

Примечание: использовали критерий Шапиро – Уилка для подтверждения или отклонения гипотезы нормальности распределения. При нормальном распределении для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические методы (для анализа различий между связанными выборками – критерий Вилкоксона); * – достоверность отличия от исходного уровня, p<0,05.

В операционной после анестезиологического пособия было проведено исследование микроциркуляции тканей стопы: кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышечной ткани. Оценивали капиллярный кожный кровоток (мл/мин·100 г ткани) с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (BLF-21, *Transonic Systems, USA*) с использованием на кожного датчика. Регистрацию кровотока (3 измерения в каждой точке) производили до начала операции, после маркировки областей измерения (1–6 точки) (рис. 1, а) и после выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов (через 15,3±1,7 мин, от 8 до 25 мин после снятия жгута).

Кроме того, в область исследования попадали подкожно-жировая клетчатка, *retinaculum mm. extensorum inferior, m. extensor digitorum brevis* (рис. 1, б). Регистрацию микроциркуляторного кровотока этих структур производили с помощью высокочастотной ультразвуковой доплерографии (доплерограф «Минимакс-Допплер-К» фирмы «Ми-

нимакс», Санкт-Петербург) с применением интраоперационного датчика 20 мГц в режиме исследования микроциркуляции и перфузии мелких кровеносных сосудов. Показатели кровотока регистрировали до начала операции и после выполнения всех ее этапов и снятия жгута.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета для анализа данных «Microsoft Excel 2010» с надстройкой *Attestat* [10]. Рассчитывали среднее арифметическое значение показателей (M) и стандартную ошибку средней (m). При нормальном распределении для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона). Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что величины кожного капиллярного кровотока до начала оперативных манипуляций достоверно не различались в различных точках измерения (табл. 1). После выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов капиллярный кожный кровоток имел тенденцию к увеличению во всех областях исследования, но достоверно увеличивался только в точках 1 (на 53,3 %, p<0,05), 4 (на 69,0 %, p<0,05) и 6 (53,9 %, p<0,05). Индивидуальный подход к анализу реакций кровотока у каждого пациента показал, что в различных точках измерения наблюдалось в различной степени выраженности увеличение кровотока в 45,5–72,7 % случаев (рис. 3).

Исследование микроциркуляторного кровотока подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани показало отсутствие направленной динамики или тенденции изменений (табл. 2). Показатели кровотока после выполнения всех этапов операции и снятия

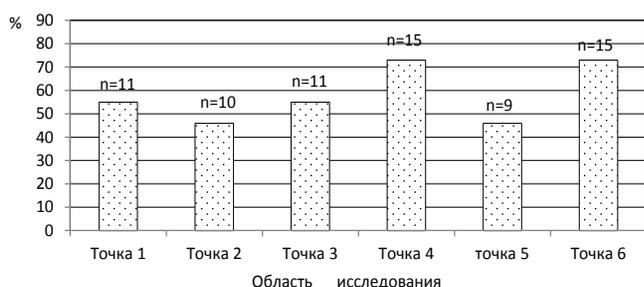


Рис. 3. Доля больных с увеличением кожного капиллярного кровотока после выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов у больных с деформацией стоп вследствие церебрального паралича, %

Fig. 3. Proportion of the patients with the increase of skin capillary blood flow after performing all the stages of surgery, tourniquet removal and suturing in patients with feet deformities due to cerebral palsy, %

Показатели микроциркуляторного кровотока тканей стопы у больных с деформацией стоп вследствие церебрального паралича ($M \pm m$, $n=21$)

Table 2

Indicators of microcirculatory blood flow of the foot tissues in patients with foot deformities due to cerebral palsy ($M \pm m$, $n=21$)

Область исследования	Показатели кровотока							
	до выполнения всех этапов операции				после выполнения всех этапов операции и снятия жгута			
	Vs, см/с	Vm, см/с	Vd, см/с	Qs, мл/мин	Vs, см/с	Vm, см/с	Vd, см/с	Qs, мл/мин
Точка 1 (подкожно-жировая клетчатка)	8,8±0,7	4,5±0,4	1,8±0,3	4,2±0,3	9,5±0,9 p=0,58	4,6±0,6 p=0,82	1,9±0,3 p=0,78	4,2±0,3 p=0,93
Точка 2 (подкожно-жировая клетчатка)	9,5±0,9	5,0±0,6	1,7±0,2	4,1±0,5	8,1±0,8 p=0,11	3,7±0,4 p=0,048	1,4±0,3 p=0,32	3,8±0,4 p=0,54
Точка 3 (подкожно-жировая клетчатка)	8,2±0,9	3,9±0,5	1,4±0,2	3,9±0,4	7,7±0,8 p=0,55	3,6±0,6 p=0,62	1,6±0,5 p=0,56	3,6±0,4 p=0,58
Точка 4 (мышечная ткань)	8,0±0,6	4,4±0,4	1,9±0,3	4,0±0,3	8,4±0,7 p=0,60	4,7±0,4 p=0,56	2,1±0,4 p=0,71	4,1±0,3 p=0,72
Точка 5 (мышечная ткань)	8,7±1,0	4,8±0,7	2,1±0,5	4,2±0,5	9,0±0,8 p=0,77	4,4±0,6 p=0,57	1,9±0,3 p=0,45	4,3±0,4 p=0,84
Точка 6 (мышечная ткань)	7,6±0,9	4,0±0,7	1,8±0,5	3,6±0,5	8,0±0,8 p=0,49	3,3±0,6 p=0,19	1,4±0,4 p=0,28	3,8±0,3 p=0,42

Примечание: Vs – максимальная систолическая скорость; Qs – объемная скорость; Vm – средняя скорость; PI – индекс пульсации (Гослинг); RI – индекс сопротивления (Пурсело). Использовали критерий Шапиро – Уилка для подтверждения или отклонения гипотезы нормальности распределения. При нормальном распределении для парных сравнений применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрические методы (для анализа различий между связанными выборками – критерий Вилкоксона).

жгута достоверно не отличались от дооперационного уровня ($p > 0,05$).

Таким образом, после одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп за счет трехсуставного артрореза у больных ЦП отсутствует снижение показателей микроциркуляторного кровотока кожи, мышц и подкожно-жировой клетчатки. Наблюдается либо стабилизация, либо увеличение перфузии этих структур.

Анализ клинических результатов в отдаленный период наблюдения (от 15 до 40 месяцев, в среднем 19 месяцев) в данной группе больных показал, что хорошие результаты зафиксированы в 81 % случаев (рис. 4), удовлетворительные – у 19 % больных,

которые отмечали периодический умеренный болевой синдром в стопах после длительной ходьбы. Неудовлетворительных результатов не было.

Известно, одной из особенностей анатомического строения стопы является плотная сопряженность мягкотканых и костных структур; несомненно, при одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций возможен риск нарушения трофики мягких тканей. В 4–6,7 % случаев развиваются негативные изменения в мягких тканях в области оперативного вмешательства, в том числе вялая грануляция послеоперационной раны стопы [4, 5]. Роль сосудистого фактора (изменение локального кровоснабжения тканей) в этом процессе остается недостаточно освещенной [5].



Рис. 4. Внешний вид стоп пациента 16 лет с церебральным параличом при наличии многокомпонентных деформаций правой и левой стопы: а – до лечения; б – через 24 месяца после лечения

Fig. 2. Appearance of the feet of a 16-year-old patient with cerebral palsy in the presence of multicomponent deformities of the right and left feet: a – before treatment; б – 24 months after treatment

В нашей работе было проведено исследование микроциркуляции кожи (с помощью лазерной доплеровской флоуметрии), подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани (высокочастотная доплеровская флоуметрия) в области оперативного вмешательства до и после выполнения всех этапов операции и снятия жгута (подкожно-жировой клетчатки, мышечной ткани) и наложения швов (кожа).

Метод лазерной доплеровской флоуметрии позволяет определить ранние признаки нарушения кровообращения при различных видах анестезии, исследовать изменения микроциркуляции различных тканей во время реконструктивно-пластических операций [11]. Высокочастотная ультразвуковая доплерография в интраоперационной оценке микроциркуляторного кровотока является наглядной и информативной. Она может оценить адекватность восстановления перфузии по микроциркуляторному звену сосудистого русла [12].

Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на достаточно большую величину одномоментной коррекции деформации стопы, отсутствует снижение показателей микроциркуляторного кровотока кожи, мышц и подкожно-жировой клетчатки стопы. Наблюдается либо стабилизация, либо увеличение перфузии этих структур.

Капиллярный кожный кровоток после выполнения всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов имел тенденцию к увеличению во всех областях исследования, но достоверно увеличивался только в точках 1 (на 53,3 %, $p < 0,05$), 4 (на 69,0 %, $p < 0,05$) и 6 (53,9 %, $p < 0,05$). Такая тенденция может быть обусловлена: 1) реакцией на травму, когда нарушение целостности кости приводит к активизации регулирующих систем на разных уровнях, в том числе увеличение вазоактивных веществ, являющихся вазодилататорами [13, 14]; 2) реактивной гиперемией после снятия жгута. С увеличением длительности периода окклюзии растет длительность реактивной гиперемии [15].

Достоверное увеличение кровотока кожи после всех этапов операции, снятия жгута и наложения швов, наблюдаемое в точках 1, 4, может быть связано с областью исследования (преимущественно тыльная поверхность стопы), где плотность функционирующих капилляров выше на 18 %, меньше толщина эпидермиса, меньше глубина залегания сосудов субкапиллярного сплетения, чем в других областях исследования [16].

Метод трехсуставного артрореза стопы позволяет восстановить и стабилизировать правильные взаимоотношения между костными элементами сегмента, восстановить опороспособность конечности, что в комплексе позволяет улучшить функциональные возможности и минимизировать риск рецидива деформации. Трехсуставной артрорез не приводит к негативной динамике микроциркуляции мягкотканых структур.

Заключение

После одномоментной коррекции многокомпонентных деформаций стоп за счет трехсуставного артрореза в области операционной раны у больных церебральным параличом отсутствует снижение показателей микроциркуляторного кровотока кожи,

мышц и подкожно-жировой клетчатки. Наблюдается либо стабилизация, либо увеличение перфузии этих структур.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

- Herring JA. Disorders of the foot. In: Herring JA ed. *Tachdjian's pediatric orthopaedics: from the Texas Scottish Rite Hospital for children. Vol 2. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2014:761-883.*
- Trehan SK, Ihekweazu UN, Root L. Long-term outcomes of triple arthrodesis in cerebral palsy patients. *J Pediatr Orthop. 2015;35:751-755. Doi: 10.1097/BPO.0000000000000361.*
- Рыжиков Д. В. Оперативное лечение эквино-плановальгусной деформации стоп у детей больных детским церебральным параличом // *Гений ортопедии*. – 2010. – № 3. – С. 95–100. [Ryzhikov DV. Surgical treatment of equino-plano-valgus foot deformities in children with cerebral palsy. *Genij Ortopedii. 2010;3:95-100. (In Russ.)*].
- Vlachou M, Dimitriadis D. Results of triple arthrodesis in children and adolescents. *Acta Orthop Belg. 2009;75:380-388.*
- Леончук С. С., Шурова Е. Н., Попков Д. А. и др. Трехсуставной артрорез для коррекции деформаций стоп и его влияние на кровоснабжение мягкотканых структур в области оперативного вмешательства у больных церебральным параличом // *Травматология и ортопедия России*. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 32–43. [Leonchuk SS, Shchurova EN, Popkov DA, Chibirov GM, Bidiamshin RR, Gatamov OI. Correction of Foot Deformities using Triple Arthrodesis and Its Effect on Soft Tissue Blood Supply at Surgical Site in Patients with Cerebral Palsy. *Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2018;24(4):32-43. (In Russ.)*]. Doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-32-43.
- Леончук С. С., Евреинова Я. В., Сазонова Н. В. Применение актуальных референтных линий и углов в диагностике и лечении патологии стопы и голеностопного сустава // *REJR*. – 2018. – № 8 (4). – С. 143–154. [Leonchuk SS, Evreinova YV, Sazonova NV. Modern referent lines and angles in diagnostic and treatment of foot and ankle pathology. *REJR. 2018;8(4):143-154. (In Russ.)*]. Doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-143-154.
- Ryerson EW. Arthrodesing operations on the feet: Edwin W. Ryerson MD (1872–1961). The 1st president of the AAOS 1932. *Clin Orthop Relat Res. 2008;466(1):5-14. Doi: 10.1007/s11999-007-0035-0.*
- Bauer R, Kerschbaumer F, Poisel S. *Voies d'abord en chirurgie orthopédique et traumatologique. Ed. Masson, 1988:327. [In French]*.
- Angus PD, Cowell HR. Triple arthrodesis. A critical longterm review. *J Bone Joint Surg. 1986;68-B:260-265.*
- Гайдышев И. П. Анализ и обработка данных: спец. справ. – СПб.: Питер, 2001. – 752 с. [Gaidyshev IP. *Data analysis and processing: a special reference book. Saint Petersburg, Piter, 2001:752. (In Russ.)*].
- Насретдинова С. М., Шарипов Р. А., Латыпов А. М. и др. Оценка анестезиологического обеспечения комбинированных операций в урологии // *Мед. вестн. Башкортостана*. – 2011. – № 6 (2). – С. 362–364. [Nasretdinova SM, Sharipov RA, Latypov AM, Pavlov VN, Sadritdinov MA, Leshkova VY. Assessment of anesthetic management in combined urological operations. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana. 2011;6(2):362-364. (In Russ.)*].

12. Бокерия Л. А., Сигаев И. Ю., Морозов К. М. и др. Интраоперационная оценка миокардиального кровотока // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 1 (21). – С. 31–34. [Bokeriya LA, Sigaev IYu, Morozov KM, Volgushev VE, Puzenko DV, Girina MB. Intraoperative evaluation of myocardial blood flow. *Regionarnoe krovoobrashtchenie i mikrocirkulyaciya*. 2007;1(21):31–34. (In Russ.)].

13. Jankovsky G. Osteoreceptive sensory system. *Latv. Zinatnu Acad. Vestis*. 1992;4:52–54.

14. Фишкин В. И., Львов С. Е., Удальцов В. Е. Регионарная гемодинамика при переломах костей. – М.: Медицина, 1981. – 184 с. [Fishkin VI, Lvov SE, Udaltsov VE. *Regional hemodynamics in bone fractures*. Moscow, Medicine, 1981: 184. (In Russ.)].

15. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: Либроком, 2013. – 496 с. [Krupatkin A, Sidоров V. *Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity: a guide for doctors*. Moscow, Librokom, 2013:496. (In Russ.)].

16. Козлов В. И., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. и др. Расстройства тканевого кровотока, их патогенез и классификация // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 1 (21). – С. 75–76. [Kozlov VI, Gurova VI, Litvin OA, Morozov FB, Ibragim RH. Disorders of tissue blood flow, their pathogenesis and classification. *Regionarnoe krovoobrashtchenie i mikrocirkulyaciya*. 2007;1(21):75–76. (In Russ.)].

Информация об авторах

Шурова Елена Николаевна – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник научной лаборатории клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: elena.shurova@mail.ru.

Леончук Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, заведующий 6 травматолого-ортопедическим отделением ФГБУ «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г. А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган, e-mail: leon4yk@mail.ru.

Попков Дмитрий Арнольдович – д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель клиники нейроортопедии ФГБУ «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. акад. Г. А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, e-mail: dpopkov@mail.ru.

Information about authors

Elena N. Shchurova – Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, e-mail: elena.shurova@mail.ru.

Sergei S. Leonchuk – Cand. Sci. (Med.), head of the 6th Orthopedic Department, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, e-mail: leon4yk@mail.ru.

Dmitrii A. Popkov – Dr. Sci. (Med.), professor of Russian Academy of Science, chief of Neuroorthopedic Division, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, e-mail: dpopkov@mail.ru.

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-58-64

Н. С. ЩЕРБАК^{1,2}, А. Г. ГУРБО², Г. Ю. ЮКИНА¹,
В. В. ТОМСОН¹, Е. В. ШЛЯХТО^{1, 2}

Влияние ишемического посткондиционирования на изменение уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах неокортекса крыс при глобальной ишемии головного мозга

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: ShcherbakNS@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.05.19; принята к печати 11.10.19

Резюме

Введение. Ишемическое посткондиционирование (ИПостК) головного мозга может рассматриваться как перспективный подход к ограничению реперфузионного повреждения в ишемизированной области мозга. **Цель** – исследовать влияние ИПостК после глобальной ишемии головного мозга на уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V неокортекса крыс в различные сроки реперфузионного периода. **Материал и методы.** У самцов крыс Wistar моделировали 10-минутную глобальную ишемию головного мозга с последующим ИПостК в виде реперфузии-ишемии по 15 с/15 с. В ранний (2 суток) и отдаленный (7 суток) реперфузионный периоды оценивали число морфологически неизменных нейронов и уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V неокортекса. **Результаты.** Показано, что применение ИПостК ко 2-м суткам реперфузии способствовало увеличению числа неизменных нейронов в слоях II и III на 25,8 и 28,2 % ($P < 0,05$), которое не сопровождалось изменением уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31, к 7-м суткам реперфузии отмечалось увеличение числа неизменных нейронов в слоях II, III и V на 19,2, 22,1, 21,4 % ($P < 0,05$), и наблюдалось понижение уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах этих слоев на 27,4, 39,4 и 16,7 % ($P < 0,05$) соответственно, при сравнении с аналогичными показателями в группах без применения ИПостК. **Выводы.** В механизмах физиологической реакции, формирующейся при применении ИПостК после ишемии головного мозга и приводящей к сохранению числа неизменных нейронов в отдаленный реперфузионный период, задействован белок PECAM-1/CD31. Это позволяет предположить, что протективный потенциал изучаемого феномена реализуется путем возможного ингибирования миграции нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и экстравазации лейкоцитов из системного кровотока в поврежденную область головного мозга, т. е. через подавление воспалительного ответа.

Ключевые слова: неокортекс, нейрон, PECAM-1/CD31, ишемия, ишемическое посткондиционирование, крысы Wistar

Для цитирования: Щербак Н. С., Гурбо А. Г., Юкина Г. Ю., Томсон В. В., Шляхто Е. В. Влияние ишемического посткондиционирования на изменение уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах неокортекса крыс при глобальной ишемии головного мозга. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):58–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-58-64.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-58-64

N. S. SHCHERBAK^{1,2}, A. G. GURBO², G. Yu. YUKINA¹,
V. V. THOMSON¹, E. V. SHLYAKHTO^{1, 2}

Effect of Ischemic Postconditioning on Change of Immunoreactivity Level to PECAM-1/CD31 in Rat Neocortex Structures after Global Brain Ischemia

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: ShcherbakNS@yandex.ru

Received 23.05.19; accepted 11.10.19

Summary

Introduction. Ischemic postconditioning (IPostC) of the brain can be considered as a promising approach to limit reperfusion injury in the ischemic area of the brain. **Objective** – to study the effect of IPostC after global cerebral ischemia on the level of immunoreactivity to PECAM-1/CD31 in the structures of layers II, III and V of the neocortex of rats at different periods of the reperfusion period. **Material and methods.** In male Wistar rats, a 10-minute global cerebral ischemia was modeled

followed by IPostC in the form of reperfusion-ischemia at 15sec/15sec. In the early (2 days) and late (7 days) reperfusion periods after damaging ischemia, the number of morphologically unchanged neurons and the level of immunoreactivity to PECAM-1/CD31 in the structures of layers II, III and V of the neocortex were estimated. **Results.** It is shown that the use of IPostC by 2 days of reperfusion contributed to the increase in the number of unchanged neurons in layers II and III of 25.8 and 28.2 % ($P < 0.05$), which was not accompanied by changes in the level of immunoreactivity to PECAM-1/CD31, to 7 days of reperfusion there was an increase in the number of unchanged neurons in layers II, III and V of 19.2, 22.1, 21.4 % ($P < 0.05$) was observed a decrease in the level of immunoreactivity to PECAM-1/CD31 in the structures of these layers of 27.4, 39.4, and 16.7 % ($P < 0.05$), respectively, when compared with similar indicators in groups without the use of IPostC. **Conclusions.** In the mechanisms of physiological reaction formed in the application of ischemic postconditioning after cerebral ischemia and leading to the preservation of the number of unchanged neurons in the late reperfusion period involved PECAM-1/CD31, which suggests that the protective potential of the phenomenon is realized by possible inhibiting the migration of neutrophils, monocytes and lymphocytes and extravasation of leukocytes from the systemic blood flow into the damaged area of the brain, i.e. through suppression of inflammatory response.

Keywords: neocortex, neuron, PECAM-1/CD31, ischemia, ischemic postconditioning, rats Wistar

For citation: Shcherbak N. S., Gurbo A. G., Yukina G. Yu., Thomson V. V., Shlyakhto E. V. Effect of ischemic postconditioning on change of immunoreactivity level to PECAM-1/CD31 in rat neocortex structures after global brain ischemia. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(4):58–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-58-64.

Введение

Новым подходом к ограничению реперфузионного повреждения в ишемизированной области головного мозга может рассматриваться феномен ишемического посткондиционирования (ИПостК). Суть ИПостК заключается в активации адаптивных реакций организма путем выполнения коротких ишемических воздействий после длительной ишемии [1, 2]. Ответные реакции различных структур головного мозга, обладающих неодинаковой чувствительностью к повреждающему действию ишемии-реперфузии, при применении ИПостК остаются малоизученными.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является физиологическим барьером между центральной нервной системой и кровеносной, его основными компонентами являются нейроны, эндотелиальные клетки капилляров, перициты и астроциты. Расширение зоны инфаркта после ишемического повреждения обусловлено нарушением микроциркуляции и селективной нейрональной уязвимостью [3]. Нарушение микроциркуляции может быть вызвано формированием капиллярного блока, повреждением ГЭБ, вазоконстрикцией, биохимическими медиаторами, такими как цитокины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, и протеолитическими энзимами [4, 5].

PECAM-1/CD31 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) – трансмембранный гликопротеин, молекула клеточной адгезии, обеспечивающая взаимодействие «клетка – клетка» или «клетка – внеклеточный матрикс», относится к надсемейству иммуноглобулинов и экспрессируется на эндотелиальных клетках, тромбоцитах, Т-лимфоцитах, нейтрофилах, моноцитах, опосредует путь трансэндотелиальной миграции нейтрофилов и является биомаркером эндотелиальной функции [6, 7]. Изменение экспрессии мРНК PECAM-1/CD31 и уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в отдельных структурах головного мозга показано при ишемии-реперфузии [1, 7, 8]. Влияние ИПостК на изменение уровня PECAM-1/CD31 при ишемическом повреждении головного мозга по-прежнему остается малоизученным [1]. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования эффектов ИПостК, позволит использовать защитные возможности этого феномена

в клинической практике и при разработке новых лекарственных препаратов.

Цель – исследовать влияние ишемического посткондиционирования после глобальной ишемии головного мозга на уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V неокортекса крыс в различные сроки реперфузионного периода.

Материал и методы исследования

Все эксперименты были проведены в соответствии с рекомендациями Этических комитетов ФГБОУ ВО «ЛСПбГМУ им. И. П. Павлова», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Постановления Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 29 августа 2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Моделирование ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга. Исследование выполнено на самцах крыс Wistar массой 230–250 г (питомник «Рапполово» РАН, Ленинградская область), содержащихся в условиях 12/12-часового светового режима и получавших стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Животных наркотизировали хлоралгидратом (450 мг/кг, внутривенно). Обратимую полную глобальную ишемию головного мозга моделировали путем 10-минутной окклюзии плечевого ствола, левой подключичной артерии и левой общей сонной артерии по методике, описанной ранее [9]. ИПостК формировали путем снятия и наложения микрохирургических зажимов на артерии непосредственно после полной ишемии мозга. Выбор протокола применения ИПостК был основан на ранее проведенных исследованиях [1, 2] – 3 ишемических воздействия по 15 с/15 с реперфузии/реокклюзии с последующим периодом реперфузии 2 и 7 суток. Аналогичные манипуляции осуществляли при проведении ложной операции, но без наложения микрохирургических зажимов на артерии. Животные случайным образом были распределены на экспериментальные группы: 1) длительность реперфузионного периода 2 суток: «ЛО2» (n=7) – ложнопериоро-

Число неизмененных нейронов в слоях неокортекса крыс в различных экспериментальных группах
($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ на 1 мм² на срезе)

Table 1

The number of unchanged neurons in the layers of the neocortex of rats in different experimental groups
($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ on 1 мм² on a cut)

Экспериментальная группа	Слой коры		
	II	III	V
ЛО2	353±11	338±11	205±11
ЛО7	365±14	356±11	199±10
Ишемия2	229±11*	209±9*	189±11
Ишемия7	208±11 ^{aa}	195±10 ^{aa}	145±12 ^a
ИПостК2	288±11 [#]	268±11 [#]	194±9
ИПостК7	248±9 ^φ	238±11 ^φ	176±8 ^φ

Примечание: различия значимы * – по сравнению с показателем в группе «ЛО2» при $P < 0,01$; ^a – по сравнению с показателем в группе «ЛО7» при $P < 0,05$; ^{aa} – при $P < 0,01$; [#] – по сравнению с показателем в группе «Ишемия2» при $P < 0,01$; ^φ – по сравнению с показателем в группе «Ишемия7» при $P < 0,05$.

ванные крысы; «Ишемия2» (n=7) – крысы с ишемией мозга; «ИПостК2» (n=6) – крысы с ишемией мозга и ИПостК; 2) длительность реперфузионного периода 7 суток: «ЛО7» (n=7) – ложнопериорированные; «Ишемия7» (n=7) – крысы с ишемией мозга; «ИПостК7» (n=6) – крысы с ишемией мозга и ИПостК. Все хирургические вмешательства проводили на термостабируемом операционном столе (TCAT-2LV controller; Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, США) при постоянном контроле ректальной температуры животных $36,5 \pm 0,5$ °C.

Гистологический анализ. После завершения реперфузионного периода для морфометрического анализа фронтальные срезы толщиной 3 мкм, соответствующие стереотаксическому атласу головного мозга крысы (брегма $-3,2 \pm 0,2$ мм) [10], окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля. На препаратах под световым микроскопом ДМ-750 (Leica, Германия) при увеличении $\times 400$ (об. 40, ок. 10) подсчитывали число морфологически неизмененных нейронов в слоях II, III и V (*occipital cortex*) окципитальной области коры головного мозга крысы [10]. Полученный показатель пересчитывали на 1 мм² слоя коры головного мозга.

Иммуногистохимический анализ. Для оценки экспрессии белка PECAM-1/CD31 использовали иммуногистохимический метод [1]. На гистологических срезах мозга проводили иммуногистохимическую реакцию с поликлональными козьими антителами к PECAM-1/CD31 (SantaCruz Biotechnology, Calif. USA, США, разводение 1:100). Анализ уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V коры затылочной области (*occipital cortex*) мозга осуществляли на основании измерения оптической плотности продукта реакции, которую выполняли на морфометрической установке, состоящей из светового микроскопа Axio Scope A1 (Carl Zeiss, Германия), цифровой камеры Baumer CX05e (Baumer Optronik, Германия), компьютера с программным обеспечением «ВидеоТест-Морфология»

(«ВидеоТест», Россия). Результаты анализа выражали в относительных единицах (отн. ед.) оптической плотности. В каждом анализируемом слое головного мозга проводили измерение оптической плотности всех PECAM-1/CD31 иммунопозитивных структур. При каждом измерении вычитали оптическую плотность фона [1].

Результаты обрабатывали статистически с использованием программ «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc.) и «Microsoft Excel 2003». После проверки распределения на нормальность значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки. Различия учитывали как значимые при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве критерия оценки нейропротективной эффективности использованного протокола ИПостК после ишемического повреждения головного мозга использовали число морфологически неизмененных нейронов в слоях II, III и V окципитальной области коры мозга крыс. Было установлено, что примененный протокол ИПостК после полной 10-минутной глобальной ишемии головного мозга на изученном уровне брегма $-3,2 \pm 0,2$ мм способствует значимому увеличению числа неизмененных нейронов в слоях II и III неокортекса на 25,8 и 28,2 % ($P < 0,05$) соответственно в ранний реперфузионный период и в слоях II, III и V на 19,2, 22,1, 21,4 % ($P < 0,05$) соответственно – в отдаленный, при сравнении с аналогичными показателями у крыс без применения ИПостК (табл. 1). Результаты работы согласуются с результатами, полученными ранее при применении этого же протокола ИПостК для уровня фронтального среза мозга, соответствующего стереотаксическому атласу головного мозга крысы на уровне брегма $-3,6 \pm 0,2$ мм [2, 10]. Цитопротективный эффект других протоколов ИПостК показан в ряде экспериментальных исследований при различных

Уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев неокортекса крыс в различных экспериментальных группах

The level of immunoreactivity to PECAM-1 / CD31 in the structures of the layers of the rat neocortex in various experimental groups

Экспериментальная группа	Слой неокортекса		
	II	III	V
ЛО2	0,052±0,005*	0,083±0,004	0,078±0,005
ЛО7	0,053±0,004*	0,083±0,003	0,079±0,004
Ишемия2	0,066±0,003 ^a	0,115±0,003 ^a	0,091±0,003 ^a
Ишемия7	0,086±0,004 ^β	0,156±0,004 ^β	0,122±0,005 ^β
ИПостК2	0,071±0,005	0,120±0,005	0,093±0,004
ИПостК7	0,068±0,005 ⁺	0,112±0,004 ⁺	0,105±0,004 ⁺

Примечания: различия значимы * – по сравнению с показателями в слоях коры внутри группы при $P < 0,05$; ^a – по сравнению с показателями в группе «ЛО2» при $P < 0,05$; ^β – по сравнению с показателями в группе «Ишемия2» при $P < 0,01$; ⁺ – по сравнению с показателями в группе «Ишемия7» при $P < 0,05$.

видах ишемического повреждения головного мозга [11, 12].

В группах ложнопериорированных крыс «ЛО2» и «ЛО7» в структурах слоев II, III и V коры головного мозга были обнаружены различные уровни иммунореактивности к PECAM-1/CD31 (табл. 2). При этом в обеих группах в слое II неокортекса отмечался значимо меньший уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 по сравнению с аналогичными показателями в слоях III и V ($P < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об особенностях протекания метаболических процессов в каждом слое коры головного мозга крысы, которые могут зависеть от нейроглиального коэффициента и разветвленности микроциркуляторного русла. В других исследованиях также при помощи иммуногистохимического метода в неишемизированной коре головного мозга и в слоях полей и зубчатой извилины гиппокампа были обнаружены PECAM-1/CD31-позитивные структуры у крыс линии Sprague – Dawley и у песчанок монгольских (*Meriones unguiculatus*) [1, 8, 13, 14]. Кроме того, в проведенном нами ранее исследовании на песчанках монгольских было показано, что самый низкий уровень иммунореактивности PECAM-1/CD31 отмечался в структурах слоя III коры головного мозга [1]. Различия в уровне иммунореактивности к PECAM-1/CD31 структур отдельных слоев неокортекса у двух видов грызунов могут объясняться видовыми особенностями анатомического строения кровеносной системы головного мозга. У животных, имеющих видовую принадлежность к *Meriones unguiculatus*, кровоснабжение мозга осуществляется посредством незамкнутого виллизиева круга, а также передних и задних коммуникантных артерий с анастомозами между ними [15].

Ко 2-м суткам реперфузионного периода после 10-минутной глобальной ишемии головного мозга у крыс группы «Ишемия2» в структурах слоев II, III и V коры наблюдалось значимое увеличение уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 на 27,8,

38,6 и 16,8 % ($P < 0,05$) соответственно, при сравнении с аналогичными показателями в группе «ЛО2» (табл. 2). Наибольшее нарастание иммунореактивности к PECAM-1/CD31 было установлено в структурах слоев II и III неокортекса, для которых ко 2-м суткам реперфузии отмечалось значимое снижение числа жизнеспособных нейронов. С одной стороны, это может объясняться наличием корреляции между уровнем иммунореактивности к PECAM-1/CD31 и степенью уязвимости нейронов к действию ишемии, показанной в нескольких исследованиях. Так, 7-минутная ишемия переднего мозга у песчанок монгольских в ранний реперфузионный период способствовала увеличению уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 только в структурах слоев II и III коры мозга, в которых отмечалась гибель нейронов [1]. В другом исследовании, проведенном также на песчанках монгольских, было показано, что уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в микрососудах поля CA1, наиболее уязвимого для 5-минутной ишемии, был выше, чем в структурах полей CA2 и CA3 гиппокампа [8]. С другой стороны, в ранний реперфузионный период для слоя V неокортекса крысы уменьшения числа морфологически неизмененных нейронов не было обнаружено, но в этом слое также отмечалось значимое увеличение иммунореактивности к PECAM-1/CD31. Аналогичное отсутствие взаимосвязи между уязвимостью нейронов и нарастанием экспрессии белка PECAM-1/CD31 в структуре головного мозга, подвергшейся ишемическому повреждению, отмечалось в другом исследовании. Так, 5-минутная глобальная ишемия мозга у песчанок монгольских к 4-м суткам реперфузионного периода не приводила к гибели нейронов в полях CA2 и CA3 гиппокампа, однако в данной области отмечалось достоверное увеличение иммунореактивности к PECAM-1/CD31 при сравнении с ложнопериорированными животными [8]. Полученные результаты и сведения литературы позволяют предположить, что увеличение иммунореактивности к PECAM-1/CD31

различной степени может свидетельствовать об особенностях восприимчивости структур головного мозга к ишемическому повреждению. Кроме того, это может носить компенсаторно-восстановительный характер и объясняться определенной степенью автономизации отдельной области мозга в ответ на повреждающее действие, позволяющей сохранить структуру мозга в целом.

К 7-м суткам реперфузионного периода в группе «Ишемия7» уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V значимо нарастал и был выше на 62,3, 87,5 и 54,2 % ($P < 0,01$) соответственно, при сравнении с таковой группой «ЛЮ7» (табл. 2). Сведения литературы о корреляции между PECAM-1/CD31 и длительностью реперфузионного периода после повреждающей ишемии противоречивы. Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований, демонстрирующих нарастание экспрессии PECAM-1/CD31 при увеличении реперфузионного периода после повреждающей ишемии [1, 14, 16]. Так, при иммуногистохимическом анализе в коре поврежденной гемисферы было обнаружено увеличение уровня белка PECAM-1/CD31 уже через 6 и 24 ч с последующим нарастанием на 3-й, 7-й и 21-й день реперфузии после 30-минутной фокальной ишемии головного мозга у мышей [16]. Еще в одном исследовании [14] также было обнаружено увеличение уровня белка PECAM-1/CD31, выявленного иммуногистохимическим методом и при помощи Вестерн-блоттинга в молекулярном, полиморфном и слое гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа на 4-е сутки после моделирования 5-минутной глобальной ишемии у песчанок монгольских. Однако существует исследование, показывающее, что 5-минутная ишемия головного мозга у песчанок монгольских через 12 ч реперфузии не способствует увеличению иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в полиморфном, пирамидном и молекулярном слоях полей CA1, CA2 и CA3 гиппокампа. При этом уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в этих областях значительно увеличивался к 4-м суткам реперфузионного периода и к 5-м суткам значимо снижался [8].

Ко 2-м суткам реперфузионного периода при применении ИПостК после 10-минутной глобальной ишемии в группе «ИПостК2» уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V неокортекса был сопоставим с таковым в группе «Ишемия2» (табл. 2). При этом для слоев II и III в группе «ИПостК2» отмечалось увеличение числа неизмененных нейронов по сравнению с группой «Ишемия2» (табл. 1). В отдаленный реперфузионный период после применения ИПостК у крыс группы «ИПостК7» уровень иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V был значимо ниже на 27,4, 39,4 и 16,7 % ($P < 0,05$), соответственно, по сравнению с аналогичным показателем в группе «Ишемия7». В группе «ИПостК7» отмечалось достоверное увеличение числа морфологически неизмененных нейронов в слоях II, III и V по сравнению с группой «Ишемия7» (табл. 1). Цитопротективный эффект примененного протокола

ИПостК после глобальной ишемии головного мозга у крыс в отдаленный реперфузионный период сопровождался изменением уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев II, III и V неокортекса, в отличие от раннего реперфузионного периода. Следовательно, в механизмах физиологической реакции, формирующейся при применении ишемического посткондиционирования после ишемии головного мозга и приводящей к сохранению числа неизмененных нейронов в отдаленный реперфузионный период, задействован белок PECAM-1/CD31. Результаты, полученные в данном исследовании, проведенном на крысах Wistar, согласуются с результатами, полученными ранее при применении этого же протокола ИПостК у песчанок монгольских, только для отдаленного реперфузионного периода [1]. Различие в изменении уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах слоев неокортекса в ранний реперфузионный период может объясняться неодинаковой реакцией в ответ на примененный протокол ИПостК, что, вероятно, обусловлено особенностями формирования адаптивно-приспособительных реакций в нервной ткани у двух видов грызунов со своим типом церебрального кровообращения при ишемическом повреждении.

Известно, что использование протективного потенциала ИПостК в клинической практике сдерживается не только малоизученностью данного феномена, но и отсутствием исследований, демонстрирующих воспроизводимость полученных результатов на различных экспериментальных моделях, видах животных, а также в зависимости от пола и возраста [17]. В данном исследовании было изучено влияние разработанного нами ранее протокола ИПостК [1] на изменение иммунореактивности к PECAM-1/CD31 при глобальной ишемии головного мозга у крыс. Эффект при применении одного и того же протокола ИПостК на уровень экспрессии PECAM-1/CD31 в структурах слоев неокортекса в отдаленный реперфузионный период после 10-минутной глобальной ишемии у крыс и 7-минутной ишемии переднего мозга у песчанок монгольских является односторонним. Это свидетельствует о том, что у животных, принадлежащих к разным систематическим группам, видовые различия касаются лишь степени выраженности, но не направленности адаптивных физиологических реакций, формирующихся при применении ИПостК.

PECAM-1/CD31 обладает существенными молекулярно-биологическими свойствами и, вследствие этого, играет значительную роль во многих физиологических функциях организма. Известно, что PECAM-1/CD31 в процессе воспаления обеспечивает экстравазацию лейкоцитов и усиливает миграцию нейтрофилов и лейкоцитов [6]; ингибирует апоптоз путем активации или подавления синтеза белков сигнальных путей [18]; участвует в сигнальной трансдукции и регулирует работу ионных каналов [19]. Кроме того, развивающиеся и зрелые клетки эндотелия сосудов экспрессируют PECAM-1/CD31, поэтому этот белок часто рассматривают как биомаркер ангиогенеза кровеносных сосудов [7]. Однако

использование этой методологии имеет некоторое ограничение, поскольку неясно, наблюдаемое увеличение экспрессии PECAM-1/CD31 связано с развитием новых сосудов, или повышенная экспрессия происходит в клетках эндотелия исходных сосудов. Кроме того, недавно показано участие PECAM-1/CD31 в регулировании функционирования иммунных клеток и в ингибировании тромбоцитов, что негативно отражается на тромбопоэзе [19].

Выводы

1. Структуры в различных слоях коры головного мозга крыс Wistar обладают различным уровнем иммунореактивности к PECAM-1/CD31.

2. Полная 10-минутная глобальная ишемия головного мозга у крыс Wistar приводит к гибели нейронов слоев II, III и V коры, которая нарастает в отдаленный реперфузионный период и сопровождается увеличением уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах этих слоев коры головного мозга.

3. Цитопротективный эффект ИПостК для слоев II, III и V коры головного мозга у крыс Wistar в отдаленный реперфузионный период сопровождается снижением уровня иммунореактивности к PECAM-1/CD31 в структурах этих слоев.

Таким образом, основываясь на результатах, полученных в представленном исследовании проведенном на крысах Wistar, и данных нашего недавнего исследования, проведенного на песчанках монгольских с применением идентичного протокола ИПостК [1], а также учитывая основные возможные механизмы реализации нейропротективного эффекта ИПостК головного мозга [20] и функциональную роль PECAM-1/CD31, можно предположить, что протективный потенциал изучаемого феномена в отдаленный реперфузионный период после глобальной ишемии головного мозга для слоев II, III и V коры неокортекса реализуется путем возможного ингибирования миграции нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и экстравазации лейкоцитов из системного кровотока в поврежденную область головного мозга, т. е. через подавление воспалительного ответа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Щербак Н. С., Русакова А. Г., Галагудза М. М. и др. Морфофункциональная характеристика микроциркуляторного русла и нейронов неокортекса после ишемического посткондиционирования // *Морфология*. – 2016. – Т. 49, № 5. – С. 21–27. [Shcherbak NS, Rusakova AG, Galagudza MM, Yukina GYu, Barantsevich ER, Tomson VV, Shlyakhto EV. Morphofunctional Characteristics of the Microcirculatory Bed and Neurons in the Neocortex after Ischemic Postconditioning. *Morfologiya*. 2016;49(5):21–27. (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s11055-016-0318-6.

2. Щербак Н. С., Овчинников Д. А., Галагудза М. М. и др. Влияние ишемического посткондиционирования на экспрессию белка Bcl-2 в нейронах неокортекса при глобальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс // *Трансляц. медицина*. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 63–72. [Shcherbak NS,

Ovchinnikov DA, Galagudza MM, Yukina GYu, Barantsevich ER, Thomson VV, Shlyakhto EV. Influence Ischemic Postconditioning on Bcl-2 protein expression of neocortex neurons in global cerebral ischemia-reperfusion. *Translyacionnaya medicina*. 2016;3(1):63–72. (In Russ.)].

3. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36(4):557–565. Doi: 10.1002/ana.410360404.

4. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2017. – Т. 16, № 1 (61). – С. 4–15. [Vasina LV, Petrishchev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regionarnoe krovoobrašenie i mikrocirkulaciã*. 2017;16(1(61):4–15. (In Russ.)].

5. Ge H, Wen Y, Yang G, Betz AL. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 in mouse focal cerebral ischemia model. *Chin Med J*. 2000;113(1):75–79.

6. Newman PJ. The biology of PECAM-1. *J Clin Invest*. 1997;99(1):3–8. Doi: 10.1172/JCI119129.

7. Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, Risau W. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol*. 2000;156(3):965–976. Doi: 10.1016/S0002-9440(10)64964-4.

8. Hwang IK, Kim DW, Yoo KY, Jung BK, Song JH, Jung JY, Choi SY, Kang TC, Lee JY, Kwon YG, Won MH. Ischemia-induced changes of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in the hippocampal CA1 region in gerbils. *Brain Res*. 2005;1048(1–2):251–257. Doi: 10.1016/j.brainres.2005.04.049.

9. Щербак Н. С., Галагудза М. М., Кузьменков А. Н. и др. Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2011. – Т. 152, № 11. – С. 592–595. [Shcherbak NS, Galagudza MM, Kuzmenkov AN et al. A new rat model of reversible global cerebral ischemia. *Exp Biol Med*. 2012 Mar;152(5):656–658. (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s10517-012-1600-4.

10. Paxinos G, Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. N.Y. Academic Press, 1998:474.

11. Ding ZM, Wu B, Zhang WQ, Lu XJ, Lin YC, Geng YJ, Miao YF. Neuroprotective Effects of Ischemic Preconditioning and Postconditioning on Global Brain Ischemia in Rats through the Same Effect on Inhibition of Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(5):6089–6101. Doi: 10.3390/ijms13056089.

12. Xing B, Chen H, Zhang M, Zhao D, Jiang R, Liu X, Zhang S. Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. *Stroke*. 2008;39(8):2362–2369. Doi: 10.1161/STROKEAHA.107.507939.

13. Otsuka S, Sakakima H, Sumizono M, Takada S, Terashi T, Yoshida Y. The neuroprotective effects of preconditioning exercise on brain damage and neurotrophic factors after focal brain ischemia in rats. *Behav Brain Res*. 2016;303:9–18. Doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.049.

14. Yoo KY, Hwang IK, Kim YS, Kwon DY, Won MH. Change in platelet endothelial cell adhesion molecule-1 immunoreactivity in the dentate gyrus in gerbils fed a folate-deficient diet. *Genes Nutr*. 2008;2(4):331–336. Doi: 10.1007/s12263-007-0064-z.

15. Seal JB, Buchh BN, Marks JD. New variability in cerebrovascular anatomy determines severity of hippocampal injury following forebrain ischemia in the Mongolian gerbil. *Brain Res*. 2006;1073–1074:451–459. Doi: 10.1016/j.brainres.2005.12.024.

16. Deddens LH, van Tilborg GA, van der Toorn A, de Vries HE, Dijkhuizen RM. PECAM-1-targeted micron-sized particles of iron oxide as MRI contrast agent for detection of

vascular remodeling after cerebral ischemia. Contrast Media Mol Imaging. 2013;8(5):393–401. Doi: 10.1002/cmml.1536.

17. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, Lo EH; STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke. 2009;40(6):2244–2250. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.541128.*

18. Brown S, Heinisch I, Ross E, Shaw K, Buckley CD, Savill J. Apoptosis disables CD31-mediated cell detachment from phagocytes promoting binding and engulfment. *Nature. 2002;418(6894):200–203. Doi: 10.1038/nature00811.*

19. Feng YM, Chen XH, Zhang X. Roles of PECAM-1 in cell function and disease progression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(19):4082–4088.*

20. Ma XD, Song JN, Zhang M, An JY, Zhao YL, Zhang BF. Advances in research of the neuroprotective mechanisms of cerebral ischemic postconditioning. *Int J Neurosci. 2015 Mar;125(3):161–169. Doi: 10.3109/00207454.2014.917413.*

Сведения об авторах

Шербак Наталия Сергеевна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru.

Гурбо Анна Геннадьевна – лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, e-mail: rusak.92.92@mail.ru.

Юкина Галина Юрьевна – канд. биол. 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.

Томсон Владимир Викторович – д-р мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: nic.spb@mail.ru.

Шляхто Евгений Владимирович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru.

Authors information

Shcherbak Natalia S. – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher Urgent Cardiology Laboratory of Institute of Cardiovascular Diseases First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Leading Researcher Nanotechnology Laboratory of Institute Experimental Medicine Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ShcherbakNS@yandex.ru.

Gurbo Anna G. – researcher of Laboratory of microcirculation and metabolism of the myocardium of Institute Experimental Medicine Almazov National Medical Research Centre, e-mail: rusak.92.92@mail.ru.

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

Thomson Vladimir V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Research Center Pavlov State Medical University, St. Petersburg, e-mail: nic.spb@mail.ru.

Shlyakhto Eugeny V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of Almazov National Medical Research Centre, Head of the department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics with a clinic First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru.

УДК [616.8-005 + 616-005.4]

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-65-71

В. О. МУРОВЕЦ, М. В. ЛЕНЦМАН

Нейропротекторная эффективность креатин-аминокислотного комплекса в модели ишемического инсульта у крыс

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

Статья поступила в редакцию 05.04.19; принята к печати 11.10.19

Резюме

Введение. По данным ВОЗ, инсульт и его последствия занимают 2-е место по смертности после ишемической болезни сердца. Сотни клинических исследований дали лишь одно разрешенное к применению средство – внутривенное введение рекомбинантного активатора плазминогена, т. е. средство для реканализации. Средства для эффективной нейропротекции, несмотря на огромное число исследований, так и остаются не найденными. **Цель работы** – *in vivo* изучение нейропротекторного действия нового амида креатина (АС-PfA) в отношении неврологических и когнитивных нарушений в модели ишемического инсульта у крыс. **Материал и методы.** Модель инсульта (ФИМ) воспроизводили путем окклюзии проксимального участка средней мозговой артерии. Неврологические нарушения оценивали по латентности инициации движения (ЛИД), для исследования когнитивных нарушений использовалась пространственная версия водного теста Морриса. В исследовании использованы 4 группы животных: (1) негативного контроля (ФИМ с в/б-введением физиологического раствора); (2) позитивного контроля (ФИМ с управляемой гипотермией); (3) исследуемого вещества (ИВ, ФИМ с в/б-введением АС-PfA) и (4) ложнооперированных животных. **Результаты.** По сравнению с негативным контролем животные, получавшие АС-PfA, демонстрировали более низкую латентность инициации движений уже через день после ФИМ, что свидетельствует о лучшем функциональном состоянии базальных ганглиев и ассоциативных областей коры. Гипотермия во время ФИМ полностью устраняла эффект увеличения ЛИД. В водном тесте Морриса животные, получавшие АС-PfA, в отличие от группы негативного контроля, демонстрировали снижение времени поиска платформы по ходу обучения, а в пробной попытке статистически достоверно отличались по таким показателям, как время на периферии и число пересечений места локализации платформы. Гипотермия не была столь эффективна – животные этой группы обучались медленнее, хотя в пробную попытку уже не отличались от группы с ИВ. **Выводы.** Новое производное креатина – его комплексное соединение с аминокислотами – обладает выраженной лечебной эффективностью в отношении когнитивных нарушений, а также улучшает функциональное состояние систем контроля двигательной активности животных после инсульта. При этом по силе положительного воздействия оно превосходит или приближается к воздействию гипотермии, известной как эффективный нейропротекторный прием.

Ключевые слова: инсульт, прижизненные модели инсульта, крысы, нейропротекция, креатин, аналоги креатина

Для цитирования: Муровец В. О., Ленцман М. В. Нейропротекторная эффективность креатин-аминокислотного комплекса в модели ишемического инсульта у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):65–71. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-65-71.

UDC [616.8-005 + 616-005.4]

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-65-71

V. O. MUROVETS, M. V. LENTSMAN

Neuroprotective efficiency of creatine-aminoacid complex compound in the model of ischemic stroke in rats

Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, Russia, St. Petersburg
6 nab. Makarova, St. Petersburg, Russia, 199034
e-mail: MLensman@yandex.ru

Received 05.04.19; accepted 11.10.19

Summary

Introduction. According to WHO data, stroke and its consequences rank second in mortality after coronary heart disease. Hundreds of clinical trials have yielded only one tool that can be used – intravenous administration of recombinant plasminogen activator, i.e. recanalization agent. The means for effective neuroprotection, despite the huge number of studies, remain not found. The **aim** of the work was *in vivo* study of neuroprotective effect of creatine amide (AC-PfA) on neurological and cognitive impairment in a model of ischemic stroke in rats. **Material and methods.** The model of stroke (FCI) was reproduced by occlusion of middle cerebral artery proximal segment. Neurological deficits were assessed by the latency of movement initiation (LMI), cognitive impairments – by a spatial version of Morris water maze. Four groups of animals were used: (1) negative control (FCI with administration of saline), (2) positive control (FCI with controlled hypothermia), (3) test substance (FCI with administration of AC-PfA) and (4) sham-operated animals. **Results.** Compared with negative control group, animals

treated with AC-PfA showed lower latency of movement initiation a day after FCI, what indicates a better functional state of the basal ganglia and associative areas of the cortex. Hypothermia during FCI completely eliminated the effect of increasing LMI. In Morris water maze, animals treated with AC-PfA, in contrast to the negative control group, showed a decrease in platform search time during training, and in a probe trial differed statistically significantly in peripheral searching time and the number of crossings of the platform localization site. Hypothermia was not so effective, although not statistically significantly differs from the group with AC-PfA. **Conclusions.** A new derivative of creatine has a pronounced therapeutic efficacy in relation to cognitive impairment, and improves the functional state of the systems, controlling the motor activity of animals. At the same time, it exceeds or approaches the effects of hypothermia, known as an effective neuroprotective technique.

Keywords: stroke, in-vivo stroke models, rats, neuroprotection, creatine, creatine analogs

For citation: Mourouvs V. O., Lentsman M. V. Neuroprotective efficiency of creatine-aminoacid complex compound in the model of ischemic stroke in rats. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2019;18(4):65–71. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-65-71.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения [1], инсульт и его последствия занимают второе место по смертности, уступая лишь ишемической болезни сердца. С 1990 г. наблюдается неуклонный рост встречаемости заболевания [2]. Когнитивные и неврологические нарушения, сопровождающие инсульт, являются причиной тяжелой инвалидизации и требуют многомиллиардных затрат на лечение и последующую реабилитацию, зачастую не вполне успешную [3]. Предлагаемые методы лечения инсульта можно подразделить на две категории – (а) реканализацию, т. е. оперативное восстановление кровотока в пенумбре – области, пока еще необратимо не затронутой ишемическим поражением, и (б) – нейропротекцию, направленную на защиту нейронов от гибели во время ишемии [4, 5]. Интенсивные поиски в течение последних трех десятилетий, включавшие сотни контролируемых многоцентровых клинических исследований, дали лишь одно разрешенное FDA (в 1996 г.) средство – внутривенное введение рекомбинантного активатора плазминогена, т. е. средство для реканализации [6–8]. Наряду с реканализацией, в клинической практике апробируется использование терапевтической гипотермии для нейропротекции [9, 10]. Фармацевтические же средства нейропротекции, несмотря на огромное число исследований, так и остаются не найденными [6, 7, 11]. Таким образом, поиск эффективных нейропротекторных средств по-прежнему остается одной из самых актуальных задач экспериментальной и клинической неврологии.

Одним из ключевых факторов «ишемического каскада», от которого зависит степень нейрональных повреждений, является энергетический статус клеток мозга. Ишемия приводит к истощению запасов высокоэнергетических соединений в клетках мозга, в частности, фосфокреатина (ФКр) и АТФ, что заканчивается их гибелью. В связи с этим нами была предложена рабочая гипотеза о том, что системное введение креатина способно увеличивать мозговое содержание высокоэнергетических фосфатов и ослаблять степень ишемических поражений. Гипотеза получила подтверждение в исследованиях на срезах мозга *in vitro*, в которых аппликация креатина (Кр) повышала уровень ФКр и АТФ в среде и защищала нейроны от аноксического повреждения, а также на прижизненной модели глобальной ишемии мозга у крыс, у которых интрацеребровентрикулярное (ИЦВ) введение Кр оказывало выраженное противоишемическое действие, как по гистологическим параметрам

нейрональных поражений, так и на основе данных расширенного неврологического и поведенческого тестирования [12–14]. ИЦВ-введение, однако, малопригодно для клинического использования.

Критически важной проблемой успешной нейропротекции в клинике является доставка препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [15]. Сам Кр является сильно поляризованной молекулой и через ГЭБ даже при системном введении проникает медленно и ограниченно [16]. В связи с этим возникла необходимость поиска, разработки и синтеза производных Кр с хорошей проницаемостью ГЭБ. Дальнейшие исследования подтвердили правильность выбранного подхода. Ранее нами были исследованы бензиловый эфир Кр [17], а также комплексные соединения Кр и КрФ с ацетатом магния (Cr/PCr-Mg-CPLX) [18], которые показали их способность проникать через ГЭБ, высокую эффективность при аноксии *in vitro*, а также высокую нейропротекторную эффективность *in vivo* [19, 20, 16].

Для доставки Кр через ГЭБ в ткань мозга при парентеральном введении нами совместно с сотрудниками Института высокомолекулярных соединений РАН были разработаны, синтезированы и химически охарактеризованы новые вещества на основе амидов Кр, сохраняющие сродство к креатинкиназе и характеризующиеся улучшенной способностью проникать через ГЭБ [21–25].

Целью работы было *in vivo* изучение нейропротекторного действия амида креатина креатинил-фенилаланина (AC-PfA), перспективного по данным предыдущих исследований *in vitro*, а также показанной ранее способностью уменьшать объем повреждения мозга по морфологическим критериям *in vivo* [26], в отношении неврологических и когнитивных нарушений в модели инсульта у крыс.

Материал и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с принципами Базельской декларации под контролем Комиссии по биоэтике Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. В работе использованы половозрелые самцы белых крыс линии Вистар-Киото массой 300–350 г, выращенные в виварии ИФ РАН (ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН», Программа по сохранению и развитию биоресурсных коллекций ФАНО России). Животные содержались в клетках типа Т4 по 4–5 при регулируемом световом (12/12 ч) и температурном режиме (22±1 °С), имели свободный доступ к пище (гранулированный корм, «Волосов») и воде. Модель перманентной фокальной ишемии мозга (ФИМ) вос-

производилась согласно [27] под комбинированным наркозом (Золетил/Домитор, внутривенно, в/б) путем окклюзии высокочастотной электрокоагуляцией (аппарат ЭХВЧ-25-1-С, «Медия», Россия) проксимального участка средней мозговой артерии (СМА) на протяжении 1,5–2,5 мм под контролем операционного микроскопа (МТ-2, ЛОМО, Россия). Процедура имитации ФИМ (ложная операция) была аналогичной, но без электрокоагуляции СМА. Температура тела животного в ходе операции поддерживалась на уровне $38 \pm 0,5$ °С с помощью электрогрелки, управляемой ректальным термодатчиком. У животных группы с гипотермией в течение 180 мин после индуцирования ишемии поддерживалась пониженная температура тела 33 – 34 °С. Через 2 недели после операции производилась эвтаназия.

Неврологические нарушения оценивали по латентности инициации движения (ЛИД-тест) в интерпретации [28], путем измерения времени, затрачиваемого животным на то, чтобы выйти за пределы квадрата 20×20 см, расположенного в центре стандартной установки открытого поля ($1 \times 1 \times 0,5$ м). Тестирование проводили за 1 день до и через 1, 3, 7 и 14 дней после ишемии.

Для исследования когнитивных нарушений использовалась пространственная версия водного теста Морриса (ВТМ) [29] – стандартного теста для исследования процессов обучения и памяти [30]. Установка ВТМ представляла из себя бассейн диаметром 145 см и высотой 50 см, заполненный на 25 см водой $t=24$ °С, замутненной добавлением небольшого количества мела, в центре одного из квадрантов (так называемый целевой квадрант) которого располагалась скрытая платформа (диаметр – 12 см, заглубление – 1 см). Помещение с установкой освещалось рассеянным светом двух 250 Вт ламп накаливания. Обучение в ВТМ проводили начиная с 7 дня после ФИМ в течение пяти дней. Ежедневная серия состояла из четырех 60-секундных попыток на поиск платформы из разных стартовых точек. Как показатель обучения использовали среднее время поиска (латентность) в блоке из четырех попыток. В 30-секундные интервалы между попытками крыса находилась в стандартной клетке вне помещения с установкой. На 5-й день через 0,5–1 ч после последней попытки платформу из бассейна изымали и проводили так называемую пробную попытку продолжительностью 60 с для оценки «успешности» освоения теста, при которой с помощью телекамеры, размещенной над бассейном, производилась видеорегистрация поискового поведения животного. Последующий анализ видеозаписи производился с использованием программы для приложения «ИМАQ Vision», в среде LabVIEW 7 (National Instruments, USA), позволяющей выделить характеристики пространственного обучения: длину траектории поиска, число пересечений места платформы, время поиска в целевом квадранте и на периферии у стенок бассейна (в пределах так называемого аннулюса – полосы шириной 20 % от диаметра бассейна).

В исследовании использованы 4 группы животных: (1) негативного контроля (ФИМ с в/б-введением физиологического раствора, $n = 12$); (2) позитивного

контроля (ФИМ с управляемой гипотермией, $n=9$); (3) исследуемого вещества (ФИМ с в/б-введением АС-PfA, $n = 9$) и (4) ложнопериоперированных животных ($n=9$). Исследуемое вещество (АС-PfA в 0,9 % растворе хлорида натрия (растворение непосредственно перед введением; 150 мг/кг/введение) и вещество негативного контроля (0,9 % раствор хлорида натрия) вводились в/б через 20–30, 90 и 150 мин после ФИМ. Доза и режим введения ИВ выбраны на основе результатов расчетов биодоступности, а также пилотных экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Выбор гипотермии в качестве позитивного контроля обосновывается тем, что на данный момент гипотермия – единственное эффективное и клинически апробированное средство нейропротекции. Поскольку в работе исследовалось потенциально нейропротективное средство, гипотермия была включена в качестве контроля. Подробнее обоснование выбора позитивного контроля описано ниже.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ «Statistica 7.0» (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Все результаты представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней. Анализ данных ЛИД-теста и по ходу обучения в ВТМ проводился с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Данные пробных попыток в ВТМ анализировали с использованием однофакторного ANOVA; во всех случаях множественные парные сравнения осуществляли по критерию Фишера наименьшей значимой разницы (критерий Фишера НЗР). Был принят уровень значимости различий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

ЛИД-тест (рис. 1) показал различия между группами, связанные с разной временной динамикой восстановления двигательной активности ($p < 0,01$, ANOVA с повторными измерениями); при этом группа негативного контроля значимо отличалась от остальных (при $p < 0,02$ и ниже, критерий Фишера НЗР). Группа негативного контроля сразу после ФИМ демонстрировала резкий рост латентности инициации движения, которая возвращалась к базовому уровню только через 7 дней после операции ($p < 0,001$). Ложнопериоперированные животные день ото дня увеличивали время выхода из центрального квадрата (первый и последний тесты значимо отличаются при $p < 0,05$), что, вероятно, отражает габитуацию к однообразной окружающей обстановке. Гипотермия во время ФИМ полностью устраняла эффект увеличения ЛИД. Комплекс креатина с аминокислотами (АС-PfA) также оказывал положительный эффект на функциональное состояние животных с ФИМ: по сравнению с негативным контролем животные, получавшие ИВ, демонстрировали статистически значимо более низкую ЛИД через день после ФИМ ($p < 0,01$, критерий Фишера НЗР). Кроме того, поскольку группы не отличались на 7-й день после ФИМ, можно заключить, что к началу обучения в ВТМ физиологические системы моторного контроля у всех групп восстанавливались.

В ВТМ все группы с ФИМ показали достоверно большую латентность поиска платформы, чем

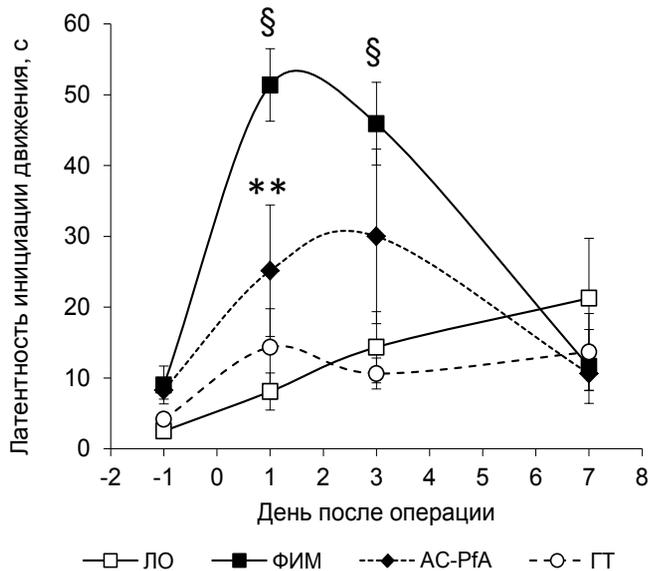


Рис. 1. Неврологические нарушения в тесте на латентность инициации движения. Символами обозначены статистически значимые межгрупповые отличия, выявленные с использованием критерия Фишера LSD: ** – $p < 0,01$ – между группой с ИВ и негативным контролем; § – $p < 0,05$ и ниже – отличия негативного контроля от ЛЮ, гипотермии

Fig. 1. Neurological disturbances in the movement initiation test. Statistical significant between group differences evaluated with Fisher LSD test are marked with: ** – $p < 0,01$ – between AC-PfA and negative control groups; § – $p < 0,05$ and less – between negative control and sham or hypothermic group. Horizontal axis – Day after focal cerebral ischemia; Vertical axis – Latency to initiate movement (s)

ложнооперированные, в течение всего периода обучения (при $p < 0,05$ и ниже, критерий Фишера НЗР). При этом у группы негативного контроля ФИМ полностью нарушала обучение в тесте (попытки статистически не отличаются друг от друга), в то время как группы, подвергнутые гипотермии или получавшие ИВ, демонстрировали обучение (рис. 2, а). Группа, получавшая ИВ, значительно отличалась от группы негативного контроля в последние 2 дня обучения ($p < 0,05$, критерий Фишера НЗР) и фактически среди групп с ФИМ демонстрировала самые низкие латентности поиска платформы в течение всего обучения. Гипотермия не была столь эффективна, хотя статистически значимо не отличалась от группы с ИВ. Анализ пробных попыток (рис. 2, б–г) показал, что все группы с ФИМ имели нарушения долговременной пространственной памяти (отличия от ложнооперированных с $p < 0,02$, однофакторная ANOVA). Независимо от воздействия, все они показали уменьшение времени поиска в секторе платформы, однако по таким показателям, как время на периферии и, особенно, число пересечений места локализации платформы, животные, получавшие ИВ, статистически значимо отличались от группы негативного контроля ($p < 0,05$), а группы, подвергнутые гипотермии, отличались с пограничной вероятностью.

Полученные результаты свидетельствуют, что новое производное креатина – АС-PfA – оказывает выраженное положительное действие на функциональное состояние животных с ФИМ: по сравнению с негативным контролем животные, получавшие ИВ, демонстрировали статистически значимо более низкую латентность инициации движений уже через день после ФИМ (рис. 1). Данная комплексная

задача оценивает эффективность работы мозговых систем, отвечающих за планирование и выполнение двигательных (локомоторных) реакций, а также уровень ориентировочно-исследовательской мотивации животного, что в целом хорошо характеризует функциональное состояние животного. Нарушения инициации движения связывают, прежде всего, с расстройствами деятельности нигрострионигральной системы допаминовых рецепторов [31]. В нашем случае, когда известно, что хроническая ФИМ вызывает морфологические нарушения базальных ганглиев и ассоциативных областей коры [32, 33], снижение времени, необходимого животному для инициации горизонтальной ориентировочно-исследовательской локомоторной активности, свидетельствует о лучшем функциональном состоянии данных систем.

В водном тесте Морриса животные, получавшие ИВ, в отличие от группы негативного контроля, демонстрировали обучение. Группа, получавшая ИВ, значительно отличалась от группы негативного контроля в последние 2 дня обучения ($p < 0,05$, критерий Фишера НЗР) и фактически среди групп с ФИМ демонстрировала самые низкие латентности поиска платформы в течение всего обучения (рис. 2, а). В то же время гипотермия не была столь эффективна, хотя статистически значимо животные не отличались от группы с ИВ. Анализ пробных попыток показал (рис. 2, б–г), что все группы с ФИМ имели нарушения долговременной пространственной памяти. Независимо от воздействия, все они показали уменьшение времени поиска в секторе платформы, однако по таким показателям, как время на периферии и, особенно, число пересечений места локализации платформы, животные, получавшие ИВ, статистически достоверно отличались от группы негативного контроля, а группы, подвергнутые гипотермии, отличались с пограничной вероятностью.

Таким образом, применение амида креатинил-фенилаланина по силе положительного воздействия по разным показателям превосходило или приближалось к воздействию гипотермии – известного нейропротекторного приема. Эффективность гипотермии как средства протекции от травмирующих агентов в широком смысле известна очень давно, высокая эффективность уже показана в клинике травматических поражений головного мозга [34]. Относительно недавно гипотермия была испытана для лечения ишемического поражения головного мозга [9, 35]. В частности, высокая эффективность гипотермии была подтверждена на моделях острого инсульта [36]. Основные сведения о влиянии гипотермии в разных моделях ФИМ получены морфологическими методами, в ряде работ использовались простые неврологические шкалы, и почти нет данных о влиянии гипотермии на когнитивные нарушения при перманентной ФИМ. Для обеих моделей ФИМ (преходящей и перманентной) имеются данные об эффективности гипотермии в отношении неврологических нарушений [37]. Результаты клинического применения также указывают на высокую эффективность гипотермии, в том числе против функциональных нарушений [9, 35].

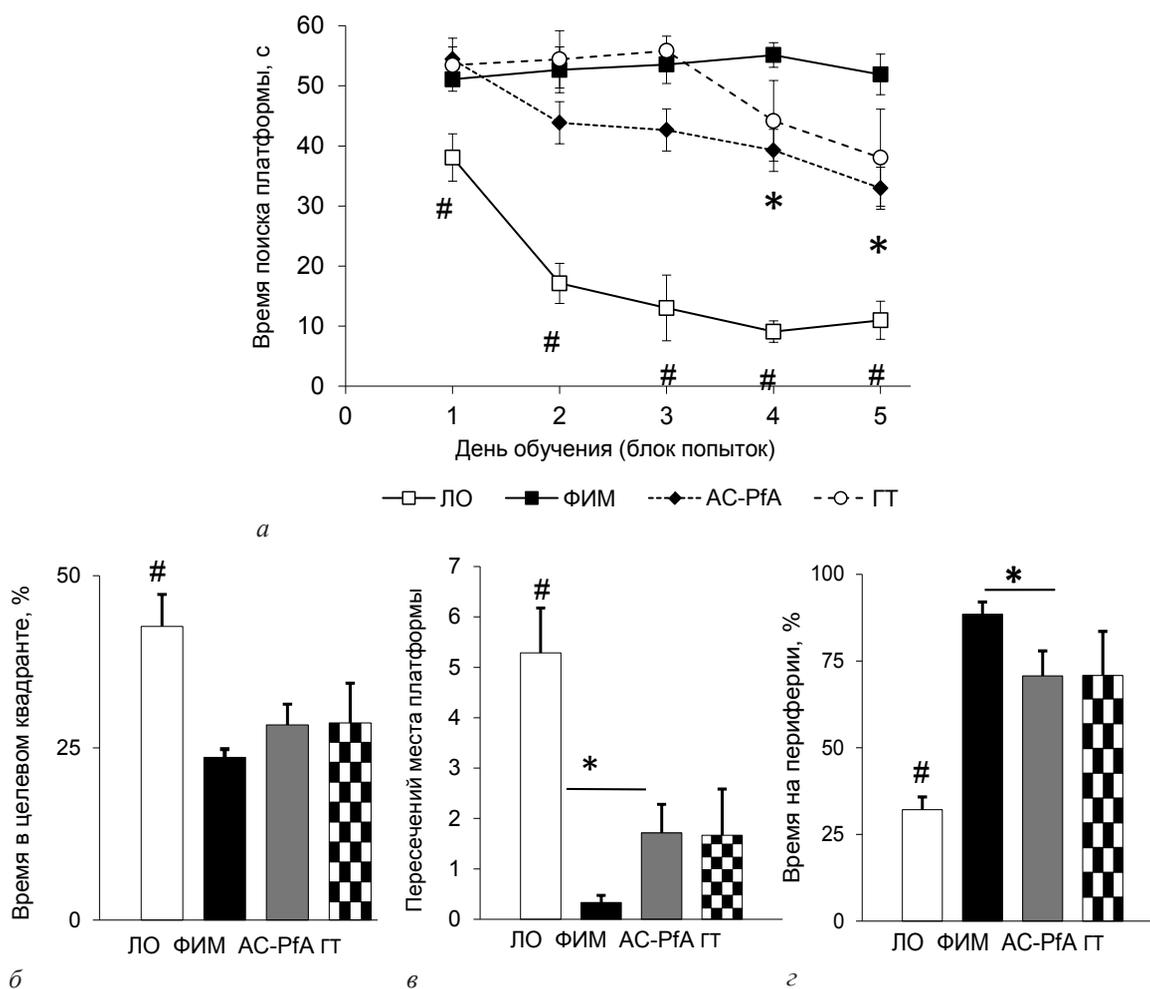


Рис. 2. Когнитивные нарушения в водном тесте Морриса (а) и пробных попытках после окончания теста (б–г) у крыс после ФИМ: а – сравнение групп ложнооперированного контроля (ЛО, белые квадратики), негативного контроля с ФИМ (ФИМ, черные квадратики), ФИМ с ИВ AC-PfA (AC-PfA, черные ромбики) и ФИМ с гипотермией (ГТ, незаполненные кружки); б – время поиска в целевом секторе (%); в – число пересечений места локализации платформы; г – поиск на периферии (%). Символами обозначены статистически значимые межгрупповые отличия, выявленные с использованием критерия Фишера НЗР: * – $p < 0,05$ между группой с ИВ и негативным контролем; # – $p < 0,05$ и ниже – между ЛО и всеми остальными; § – $p < 0,05$ и ниже – отличия негативного контроля от ЛО, гипотермии, AC-PfA

Fig. 2. Cognitive disturbances during Morris water maze task acquisition (a) and probe trial after test (б–г) after focal cerebral ischemia: а – task acquisition in the sham group (open squares), negative control (black squares), AC-PfA (black rhomb) and hypothermia (open circles) group. Horizontal axis – day of learning (test block); Vertical axis – latency to find a hidden platform (s); б – time to search in target quadrant (s); в – platform crossings; г – periphery time (s). Horizontal axis – groups: sham (open bars), negative control (black bars), AC-PfA (grey bars) and hypothermia (checked bars). Statistical significant between group differences evaluated with Fisher LSD test are marked with: * – $p < 0.05$ – between AC-PfA and negative control groups; # – $p < 0.05$ and less – between sham and all others group

В нашей работе получены данные о наличии положительного влияния гипотермии в отношении когнитивных и неврологических расстройств, вызванных перманентной ФИМ. Таким образом, она может быть хорошим позитивным контролем для исследуемых лекарств. Тот факт, что ИВ показало сходную или даже более высокую эффективность, свидетельствует в пользу правильности выбранного подхода.

Заключение

Производное креатина – его комплексное соединение с аминокислотами – обладает выраженной лечебной эффективностью в отношении когнитивных нарушений, а также улучшает функциональное состояние систем контроля двигательной активности животных при ишемии. При этом по силе положительного воздействия на восстановление когнитивных нарушений оно превосходит, а по эффективности снижения неврологических нарушений приближается к воздействию

гипотермии, хорошо известного нейропротекторного приема. Результаты представляемой работы, наряду с данными тестирования других синтезированных аналогов, служат основой для дальнейшего целенаправленного поиска оптимальных стратегий модификации молекулы креатина. Конечной целью является разработка принципиально нового, патогенетического подхода к терапии и профилактике инсультов и ишемии мозга в категории нейропротекции за счет устранения дефицита энергетического статуса ткани. В перспективе такие препараты смогут заполнить существующий на данный момент пробел в специфической терапии инсультов, а также существенно дополнить комплекс мероприятий для профилактики инсульта у пациентов, относящихся к «группе риска».

Благодарности

Работа выполнена при поддержке программы «Интегративная физиология» Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН.

Исследуемое вещество было синтезировано и передано для настоящего исследования в Институте высокомолекулярных соединений РАН доктором медицинских наук С. В. Буровым с коллегами.

Acknowledgements

Study was supported by «Integrative Physiology» program of Department of physiology and fundamental medicine Russian Academy of Sciences.

Tested compound was synthesized and provided for study by Sergey V. Burov and colleagues, Institute of High Molecular Compounds, Russian Academy of Sciences.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. World Health Organization Global Health Observatory (GHO) data; Mortality and global health estimates. Available at: https://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/ (accessed: 04.06.2019).
2. Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, Taylor S, Naghavi M, Forouzanfar MH, Nguyen G, Johnson CO, Vos T, Murray CJ, Roth GA; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990–2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190–202. Doi: 10.1159/000441098.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, de Ferranti SD et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;35(10):e146–e603. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke part I: Recanalization strategies. *Circulation*. 2002;106:1563–1569. Doi: 10.1161/01.cir.0000030406.47365.26.
5. Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke part II: Neuroprotection and medical management. *Circulation*. 2002;106:1736–1740. Doi: 10.1161/01.cir.0000030407.10591.35.
6. Furlan AJ. Challenges in acute ischemic stroke clinical trials. *Curr. Cardiol. Rep.* 2012;14(6):761–766. Doi: 10.1007/s11886-012-0311-9.
7. Neuhaus AA, Rabie T, Sutherland BA, Papadakis M, Hadley G, Cai R, Buchan AM. Importance of preclinical research in the development of neuroprotective strategies for ischemic stroke. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):634–639. Doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6299.
8. Bhaskar S, Stanwe P, Cordato D, Attia J, Levi C. Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era? *BMC Neurology*. 2018;18(1):8. Doi: 10.1186/s12883-017-1007-y.
9. Hong JM, Lee JS, Song HJ, Jeong HS, Choi HA, Lee K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:134–140. Doi: 10.1161/strokeaha.113.003143.
10. Gu LJ, Xiong XX, Ito T, Lee J, Xu BH, Krams S, Steinberg GK, Zhao H. Moderate hypothermia inhibits brain inflammation and attenuates stroke-induced immunodepression in rats. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(1):67–75. Doi: 10.1111/cns.12160.
11. Chamorro A. Neuroprotectants in the Era of Reperfusion Therapy. *Journal of Stroke*. 2018;20(2):197–207. Doi: 10.5853/jos.2017.02901.
12. Rebaudo R, Melani R, Carita F, Rosi L, Picchio V, Ruggeri P, Izvarina N, Balestrino M. Increase of cerebral phosphocreatine in normal rats after intracerebroventricular administration of creatine. *Neurochemical Research*. 2000;25(11):1493–1495. Doi: 10.1023/A:1007628226044.
13. Balestrino M, Lensman M, Parodi M, Perasso L, Rebaldo R, Melani R, Polenov S, Cupello A. Role of Cr and PCr in neuronal protection from anoxic and ischemic damage. *Amino Acids*. 2002;23(1–3):221–229. Doi: 10.1007/s00726-001-0133-3.
14. Lensman M, Korzhevskii D, Mourouets V, Kostkin V, Izvarina N, Perasso L, Gandolfo C, Otellin V, Polenov S, Balestrino M. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat. *Brain Res*. 2006;1114(1):187–194. Doi: 187-194. /10.1016/j.brainres.2006.06.103.
15. Pardridge WM. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development. *Molecular Interventions*. 2003;3(2):90–105. Doi: 10.1124/mi.3.2.90.
16. Perasso L, Lunardi GL, Risso F, Pohvozheva AV, Leko MV, Gandolfo C, Florio T, Cupello A, Burov SV, Balestrino M. Protective effects of some creatine derivatives in brain tissue anoxia. *Neurochemical Research*. 2008;33(5):765–775. Doi: 10.1007/s11064-007-9492-9.
17. Vennerstrom JL, Miller DW. Creatine ester pronutrient compounds and formulations. Patent. Patent number WO0222135. USA, 2002.
18. Wheelwright DC, Ashmead SD. Bioavailable chelates of creatine and essential metals. Patent. Patent number US 6.114.379. 2000.
19. Заявка РФ, МПК 7 А61К 31/661/2. Противоишемический препарат / Применение бензилового эфира креатина в качестве противоишемического препарата / С. А. Поленов, М. В. Леңцман, В. О. Муровец и др.; приоритет 02.04.06. [Polenov SA, Lencman MV, Murovec VO, Izvarina NL, Burov SV, Pohvoshheva AV. Patent application RU, МПК 7 А61К 31/661/2. Anti-Ischemic Drug / Administration of creatine benzyl ester as the anti-ischemic drug. Priority 02.04.06. (In Russ.)].
20. Lunardi G, Parodi A, Perasso L, Pohvozheva AV, Scaroni S, Adriano E, Florio T, Gandolfo C, Cupello A, Burov SV, Balestrino M. The creatine transporter mediates the uptake of creatine by brain tissue, but not the uptake of two creatine-derived compounds. *Neuroscience*. 2006;142(4):991–997. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.06.058.
21. Burov S, Leko M, Dorosh M, Dobrodumov A, Veselkina O. Creatinyl amino acids – new hybrid compounds with neuroprotective activity. *J. Pept. Sci.* 2011;17:620–626. Doi: 10.1002/psc.1379.
22. Патент 2428414 РФ. Способ получения амидов креатина / С. В. Буров, О. С. Веселкина, М. В. Лeko; заявл. 11.03.2009; опубл. 10.09.2011. [Burov SV, Veselkina OS, Leko MV. Method of producing creatine amides. Patent. Patent number RU 2428414. 11.03.2009. (In Russ.)].
23. Заявка WO2010074591A1 РФ. Амиды креатина, способ их получения, средство, обладающее нейропротекторным действием / С. В. Буров, А. Н. Хромов; опубл. 01.07.2010; приоритет 24.12.2008. [Burov SV, Khromov AN. Creatine amides, a method for the production thereof and an agent exhibiting a neuroprotective action. Patent. Patent number WO2010074591A1. Priority 24.12.2008. (In Russ.)].
24. Burov SV, Khromova NV, Khromova AA, Khromov PA. Amides of creatine, method of their preparation, and remedy possessing a neuroprotective activity. Patent. Patent number US 8.350.077 B2. 08.01.2013.
25. Burov SV, Veselkina OS, Leko MV. Process for preparing creatine amides. Patent. Patent number US 8.735.623 B2. 27.05.2014.

26. Власов Т. Д., Чефу С. Г., Байса А. Е. и др. Амиды креатина: перспективы нейропротекции. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2011. – Т. 97, № 7. – С. 708–717. [Vlasov TD, Chefu SG, Bajsa AE, Leko MV, Burov SV, Veselkina OS. Amidy kreatina: perspektivy nejroprotekcii. *Russian Journal of Physiology*. 2011;97(7):708–717. (In Russ.)].
27. Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke*. 1986;17:472–476. Doi: 10.1161/01.STR.17.3.472.
28. Golani I, Wolgin DL, Teitelbaum P. A proposed natural geometry of recovery from akinesia in the lateral hypothalamic rat. *Brain Res*. 1979;164(1–2):237–267. Doi: 10.1016/0006-8993(79)90019-2.
29. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*. 1981;12(2):239–260. Doi: 10.1016/0023-9690(81)90020-5.
30. Vorhees CV, Williams MT. Value of water mazes for assessing spatial and egocentric learning and memory in rodent basic research and regulatory studies. *Neurotoxicology and Teratology*. 2014;45(A):93–108. Doi: 10.1016/j.ntt.2014.07.003.
31. Hauber W. Impairments of movement initiation and execution induced by a blockade of dopamine D1 or D2 receptors are reversed by a blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience*. 1996;73(1):121–130. Doi: 10.1016/0306-4522(96)00036-x.
32. Markgraf CG, Green EJ, Hurwitz BE, Morikawa E, Dietrich WD, McCabe PM, Ginsberg MD, Schneiderman N. Sensorimotor and cognitive consequences of middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res*. 1992;575(2):238–246. Doi: 10.1016/0006-8993(92)90085-n.
33. Yonemori F, Yamada H, Yamaguchi T, Uemura A, Tamura A. Spatial memory disturbance after focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1996;16(5):973–980. Doi: 10.1097/00004647-199609000-00022.
34. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. *Brain Res*. 2016;1640(A):94–103. Doi: 10.1016/j.brainres.2015.12.034.
35. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29(12):2461–2466. Doi: 10.1161/01.str.29.12.2461.
36. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1987;7:729–738. Doi: 10.1038/jcbfm.1987.127.
37. Worp HB van der, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2007;130(12):3063–3074. Doi: 10.1093/brain/awm083.

Информация об авторах

Муровец Владимир Олегович – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, e-mail: mourovets@mail.ru.

Леншман Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, e-mail: mlensman@yandex.ru.

Authors information

Murovets Vladimir O. – PhD, senior research scientists, Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, e-mail: mourovets@mail.ru.

Lentsman Mikhail V. – MD, PhD, senior research scientists, Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, e-mail: mlensman@yandex.ru.

УДК 616-003.93

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-72-80

ИВАНОВ А. Н., ПОПЫХОВА Э. Б., СТЕПАНОВА Т. В.,
ПРОНИНА Е. А., ЛАГУТИНА Д. Д.

Изменение показателей микроциркуляции при аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на фоне экспериментального сахарного диабета у крыс

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Саратов, Россия
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
e-mail: lex558452@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 12.04.19; принята к печати 18.10.19

Резюме

Введение. Микро- и макроангиопатии существенно снижают продолжительность и качество жизни пациентов с сахарным диабетом, что определяет актуальность разработки новых способов их коррекции, включая немедикаментозные. Одним из таких методов является аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ), оказывающая дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию. **Цель** – изучение влияния АТПКЛ на микроциркуляцию при аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс. **Материал и методы.** Исследования проводились на 60 самцах белых беспородных крыс, разделенных на следующие группы: контрольная, группа сравнения (крысы с аллоксановым диабетом), опытная группа, состоящая из животных с аллоксановым диабетом, которым выполнялась АТПКЛ. Микроциркуляцию кожи тыльной поверхности стопы изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** Аллоксановая инсулиновая недостаточность вызывала нарушение микроциркуляции у крыс, что проявлялось снижением перфузии кожи тыльной поверхности стопы в ассоциации с уменьшением амплитуд эндотелиальных и нейрогенных колебаний. У животных, которым выполнялась АТПКЛ на фоне аллоксанового диабета, на 42-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое ($p=0,000001$) увеличение показателя перфузии относительно группы сравнения на 43 %, что свидетельствовало об улучшении состояния микроциркуляции. При этом отмечалась нормализация механизмов модуляции кровотока в микроциркуляторном русле, что проявлялось статистически значимым повышением нормированных амплитуд эндотелиальных (на 44 %, $p=0,000047$) и нейрогенных (на 20 %, $p=0,019515$) колебаний относительно группы сравнения. **Выводы.** Полученные экспериментальные данные позволяют заключить, что АТПКЛ оказывает положительный эффект на состояние микроциркуляции в конечности при нарушениях углеводного обмена у крыс за счет улучшения тканевой перфузии и активности ее модуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, аллоксановый диабет, аутотрансплантация полнослойного кожного лоскута

Для цитирования: Иванов А. Н., Попыхова Э. Б., Степанова Т. В., Пронина Е. А., Лагутина Д. Д. Изменение показателей микроциркуляции при аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на фоне экспериментального сахарного диабета у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):72–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-72-80.

UDC 616-003.93

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-72-80

IVANOV A. N., POPYHOVA E. B., STEPANOVA T. V.,
PRONINA E. A., LAGUTINA D. D.

Changes in microcirculation induced by autotransplantation of skin flaps in experimental diabetes mellitus rats

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Russia, Saratov
112 Bolshaya Kazachya street, Saratov, Russia, 410012
e-mail: lex558452@rambler.ru

Received 12.04.19; accepted 18.10.19

Summary

Introduction. Micro- and macroangiopathies significantly reduce the duration and quality of life for diabetes mellitus (DM) patients, which determines the relevance of developing new ways to treat them, including non-drug ones. One of such methods is the autotransplantation of full-thickness skin flap providing a distant stimulating effect on microcirculation. The **aim** of the study was to investigate the influence of skin flap autotransplantation on microcirculation at alloxan insulin deficiency in white rats. **Material and methods.** The studies were carried out on 60 male scrub rats divided into the following groups:

the control group, the comparison group (alloxan diabetes rats), the experimental group consisting of alloxan diabetes animals which had skin flap autotransplantations performed on them. Skin microcirculation (MC) of the dorsum of the feet was studied by laser Doppler flowmetry. **Results.** Alloxan insulin deficiency caused a violation of the MC in rats which manifested by a decrease in perfusion of the skin of the dorsum of the foot in association with a decrease in the amplitudes of endothelial and neurogenic oscillations. On the 42nd day of the experiment in alloxan diabetes animals which had skin flap autotransplantations performed on them the statistically significant increase ($p=0.000001$) in the perfusion index by 43 % was observed attesting to microcirculation improvement. This was accompanied by an increase in the normalized amplitudes value of endothelial (by 44 %, $p=0.000047$) and neurogenic (by 20 %, $p=0.019515$) perfusion fluctuations relative to rats of the comparison group. **Conclusions.** It can be concluded that skin flap autotransplantation has a positive effect on the state of MC in the feet in experimental diabetes rats due to the improvement of tissue perfusion and modulation of its activity.

Keywords: microcirculation, laser Doppler flowmetry, alloxan diabetes, skin flap autotransplantation

For citation: Ivanov A. N., Popyhova E. B., Stepanova T. V., Pronina E. A., Lagutina D. D. Changes in microcirculation induced by autotransplantation of skin flaps in experimental diabetes mellitus rats. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2019;18(4):72–80. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-72-80.

Введение

Ключевой функцией микроциркуляторного русла является обеспечение трофики тканей за счет реализации транскапиллярного обмена. Функционирование микроциркуляции тесно сопряжено с метаболической активностью клеток и динамически изменяется, обеспечивая гомеостатические приспособительные реакции. Кроме того, микроциркуляторные нарушения являются неотъемлемым патогенетическим звеном в возникновении и развитии различных заболеваний, а также играют решающую роль для саногенеза, обеспечивая трофическую поддержку репаративных процессов. Системные дисметаболические нарушения, такие как нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, оказывают выраженное негативное влияние на состояние микроциркуляторного русла, что, в свою очередь, приводит к усугублению метаболических нарушений в органах и тканях. Индуцированные гипергликемией нарушения микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом лежат в основе развития ретинопатии, нефропатии, быстрого прогрессирования атеросклероза с поражением коронарных, церебральных и периферических сосудов [1, 2]. Кроме того, было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного обмена, в частности, нарушение толерантности к глюкозе, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Профилактика ангиопатий требует разработки дополнительных методов коррекции кровотока при сахарном диабете, а учитывая большое число фармакологических препаратов, которые данная категория пациентов получает в связи с основным и сопутствующими заболеваниями, особую актуальность приобретают исследования возможностей немедикаментозных методов регуляции микроциркуляции.

В физиологических и патологических условиях в качестве основного локального регулятора кровотока выступают собственные ткани организма, которые выделяют большое количество биологически активных веществ, регулирующих микроциркуляцию. Попадание этих соединений в системный кровоток в ряде случаев способно оказывать выраженное влияние на микроциркуляцию в других областях сосудистого русла. На этом принципе, в частности, основаны технологии дистантного прекондиционирования миокарда [3].

Регенерация тканей представляет собой сложный комплекс процессов, координация которых происходит за счет большого числа гуморальных факторов,

многие из которых имеют и ангиотропные эффекты [3, 4]. Регенераторный потенциал и, соответственно, интенсивность продукции вазоактивных веществ у разных тканей организма различны. Так, было продемонстрировано ускорение репаративных процессов под влиянием препаратов на основе плаценты [4]. Аллотрансплантация других тканей организма, таких как бесклеточная амниотическая мембрана, печень, кожа, костный мозг, стекловидное тело, также обладает способностью стимулировать репаративные процессы [5]. В некоторых случаях при аллотрансплантации тканей наблюдаются не только локальные, но и системные стимулирующие эффекты, связанные с выделением биологически активных веществ из зоны активной регенерации в системный кровоток [5].

Использование аллотканей связано с необходимостью проведения соответствующей предварительной обработки, консервации, а также риском развития инфекционных и иммунных осложнений. В связи с этим более перспективным методом является биостимуляция аутоканями, так как она позволяет избежать указанных недостатков. В литературе имеются сведения о том, что аутоотрансплантация жировой ткани оказывает выраженный стимулирующий эффект на кровоток в микроциркуляторном русле, в частности, известны методики аутоотрансплантации большого сальника при ишемических поражениях сосудов конечностей [6]. Аутоотрансплантаты жировой ткани способны оказывать влияние не только на микроциркуляцию, но и вызывать системные изменения метаболических процессов. Так, в эксперименте на крысах было показано, что аутоотрансплантация невисцерального жира защищает от снижения толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину и предотвращает накопление триацилглицерина в печени. При этом гистологические изменения трансплантационной ткани, проявляющиеся снижением размеров адипоцитов, инфильтрацией клетками макрофагального ряда и ее васкуляризацией, сопровождаются изменением концентрации в крови провоспалительных цитокинов [7, 8].

Ткани всех слоев кожи, включая жировую ткань подкожной клетчатки богаты различными биологически активными веществами, обладают высоким регенераторным потенциалом и способны оказывать биостимулирующее действие [9, 10]. Кроме того, в состав клеточных популяций различных слоев кожи входят различные виды лейкоцитов, являющиеся

продуцентами широкого спектра различных регуляторов регенерации [11]. В условиях эксперимента был продемонстрирован дистантный стимулирующий эффект аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ) в межлопаточной области на микроциркуляцию конечности в условиях сохраненной иннервации и при перерезке седалищного нерва у белых крыс [12]. Необходимо отметить, что аутотрансплантация кожного лоскута, ввиду его поверхностного расположения, имеет меньший риск развития побочных эффектов по сравнению с приведенными выше методами биостимуляции. Реализация эффекта АТПКЛ на микроциркуляцию в конечности при перерезке седалищного нерва у крыс ассоциирована с клеточными реакциями зоны трансплантации, пролонгацией продукции ростовых факторов и изменением баланса в крови вазоактивных биогенных аминов [13].

Учитывая патогенетическую значимость микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете и социальную значимость его осложнений, не только научный, но и практический интерес представляет собой возможность реализации дистантного стимулирующего эффекта АТПКЛ на микроциркуляцию в условиях системных нарушений углеводного обмена.

В связи с этим **целью** исследования было изучить влияние аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на микроциркуляцию при аллоксановой инсулиновой недостаточности у белых крыс.

Материал и методы исследования

Исследования проводили на 60 самцах белых беспородных крыс, массой 200–250 г, разделенных случайным образом на следующие группы: контрольная, которая включала 20 интактных крыс; группа сравнения – 20 животных с аллоксановым диабетом; опытная группа, состоящая из 20 животных, которым на фоне аллоксанового диабета выполняли АТПКЛ. На протяжении эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями Этического комитета СГМУ (протокол № 1 от 05 февраля 2019 г.).

За 10 мин до проведения манипуляций животных наркотизировали путем внутримышечного введения препаратов «Телазол» (*Zoetis Inc*, Испания) в дозе 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг веса животного.

Для моделирования нарушений углеводного обмена у крыс был использован аллоксан, введение которого позволяет формировать нарушения углеводного обмена, характерные для пациентов с сахарным диабетом I типа [14]. Диабет у крыс вызывали подкожным введением натощак 5 %-м раствора аллоксана в 9 %-м растворе NaCl в дозе 100 мг/кг веса животного [15].

АТПКЛ выполняли после достижения стойких нарушений углеводного обмена на 21-е сутки после

введения аллоксана. Так как, по данным литературы [16] стабилизация нарушений углеводного обмена у крыс с аллоксановым диабетом отмечается в период 10–21 суток.

При выполнении АТПКЛ в межлопаточной области на депилированном участке кожи иссекали полнослойный кожный лоскут размером 0,1 % от площади поверхности тела. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле, предложенной М. Lee (1929) в модификации Н. И. Кочетыгова (1964): $S = K \cdot W^{0,66}$, где S – поверхность тела, см²; K – 9,1 (постоянный коэффициент); W – масса тела животного в граммах. Средняя площадь кожного лоскута у животных опытной группы составила 30 (25; 37) мм². Для удаления разрушенных клеток и дезинфекции кожный лоскут последовательно обрабатывали в 3 %-м растворе перекиси водорода, 70 %-м этиловом спирте и физиологическом растворе. В межлопаточной области в ране, образованной при иссечении лоскута, между кожей и собственной фасцией формировали карман. Обработанный лоскут помещали в сформированный карман. Рану ушивали послойно наглухо [17].

Микроциркуляцию исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием анализатора «ЛИАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Регистрацию ЛДФ-грамм проводили у животных опытной группы на 21-е сутки после АТПКЛ (42-е сутки эксперимента), в связи с тем, что ранее был выявлен дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию в условиях нормальной иннервации в течение 2 недель, а в условиях нарушенной – в течение 3 недель [17]. Для получения сопоставимых результатов в группе сравнения регистрацию ЛДФ-грамм осуществляли так же, как и в опытной группе, на 42-е сутки эксперимента. В качестве контроля использованы 20 ЛДФ-грамм интактных животных. Запись ЛДФ-грамм осуществляли путем фиксации световодного зонда на коже тыльной поверхности стопы (дистального отдела задней конечности) животного. Длительность регистрации сигнала составляла 8 мин. Определяли показатель перфузии M в перфузионных единицах (пф. ед.) и его среднеквадратическое отклонение. С помощью вейвлет-анализа определяли нормированные по СКО амплитуды (A) эндотелиальных (0,01–0,076 Гц), нейрогенных (0,076–0,2 Гц), миогенных (0,2–0,74 Гц), дыхательных (0,74–2,0 Гц) и пульсовых (2,0–5,0 Гц) колебаний. Расчет нормированных амплитуд колебаний в каждом диапазоне проводили по формуле: $(A/3СКО) \cdot 100$ [18].

Для установления диабетического статуса у животных определяли в сыворотке концентрацию глюкозы, а в цельной крови – уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) с использованием реактивов фирмы *Diagnostic Systems GmbH* (Германия) на анализаторе *Sapphire 400 (Hirose Electronic System, Япония)*.

Проявление хронического воспаления оценивали по концентрации в сыворотке крови С-реактивного (СРБ), который определяли с помощью наборов реактивов фирмы *DiaSys Diagnostic Systems GmbH* (Германия) на анализаторе *Sapphire-400 (Hirose Electronic System, Япония)*.

Изменения перфузии и нормированных амплитуд колебаний кровотока у животных при аутотрансплантации полнослойного кожного лоскута на фоне экспериментального диабета

Table 1

Changes in perfusion and normalized amplitudes of blood flow oscillations in animals during autotransplantation of a skin graft on the background of experimental diabetes

Показатель	Контроль	Группа сравнения (СД)	Опытная группа (СД + АТПКЛ)
М, пф. ед.	12,7 (12,0; 13,0)	9,6 (9,1; 10,1) $p_1=0,000120$	13,7 (13,0; 14,4) $p_1=0,001728$, $p_2=0,000001$
А/ЗСКОэ, усл. ед.	17,7 (14,0; 20,0)	9,5 (8,5; 10,9) $p_1=0,001931$	13,7 (12,3; 15,4) $p_1=0,144869$, $p_2=0,000047$
А/ЗСКОн, усл. ед.	11,2 (10,3; 14,3)	10,0 (7,7; 11,3) $p_1=0,042626$	12,0 (10,1; 14,7) $p_1=0,982640$, $p_2=0,019515$
А/ЗСКОм, усл. ед.	10,3 (9,9; 10,5)	10,3 (8,0; 12,2) $p_1=0,905072$	11,3 (6,7; 13,1) $p_1=0,586447$, $p_2=0,987659$
А/ЗСКОд, усл. ед.	8,8 (7,7; 11,5)	6,7 (4,5; 9,0) $p_1=0,152407$	8,3 (4,8; 10,0) $p_1=0,446305$, $p_2=0,467252$
А/ЗСКОс, усл. ед.	6,6 (5,5; 9,3)	5,8 (3,9; 6,9) $p_1=0,371094$	6,6 (4,0; 7,5) $p_1=0,429757$, $p_2=0,792595$

Примечание: здесь и далее в каждом случае приведены медиана и интерквартильный размах; p_1 – по сравнению с контролем; p_2 – относительно группы сравнения.

Состояние ангиогенеза оценивали по концентрации в сыворотке крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), определяемой методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «VEGF Rat» (*RnD Systems*, США), регистрацию показателей осуществляли на автоматическом микропланшетном спектрофотометре «EpochBioTek Instruments» (*Bio-Tek Instruments, Inc.*, США).

Для оценки морфологических изменений зоны АТПКЛ мягкие ткани, включая кожу, подкожную клетчатку и трансплантированный лоскут, иссекали единым блоком и фиксировали в 10 %-м растворе нейтрального формалина. Ткани подвергали спиртовой гистологической проводке и заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия). Микроскопию препаратов проводили при помощи микровизора проходящего света серии μ Vizo-103 (ООО «ЛОМО ФОТОНИКА», Россия).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы «Statistica 10» (*StatSoft*, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения полученных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что у животных группы сравнения на

42-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое снижение М по сравнению с животными в контрольной группе (табл. 1), что свидетельствовало о снижении тканевого кровотока. Это сопровождалось перераспределением вклада активных механизмов модуляции микроциркуляции. Нормированные амплитуды колебаний, обусловленные действием активных механизмов, вызывающих вазомоции, а именно – эндотелиальных и нейрогенных – на 42-е сутки эксперимента значимо снижались. Значения амплитуд миогенных осцилляций, а также параметров пассивных колебаний (дыхательных и сердечных) статистически значимо не изменялись (табл. 1).

Результаты биохимических исследований свидетельствуют, что уровень глюкозы в крови у животных с аллоксановым диабетом на 42-е сутки эксперимента имел тенденцию к увеличению, которая, однако, не достигала статистической значимости. При этом отмечался значимо увеличенный уровень гликированного гемоглобина у животных данной группы по сравнению с интактными крысами группы контроля (табл. 2). Уровень СРБ в сыворотке крови животных группы сравнения на 42-е сутки эксперимента был выше, чем в контрольной группе (табл. 3). При иммуноферментном анализе выявлено, что введение аллоксана вызывает у крыс статистически значимое увеличение концентрации в крови VEGF (табл. 3).

У животных, которым выполняли АТПКЛ на фоне аллоксанового диабета, на 42-е сутки эксперимента наблюдалось статистически значимое увеличение показателя перфузии М относительно группы срав-

Изменение показателей гликемии при немедикаментозной коррекции экспериментального СД

Table 2

Changes in blood glucose indices during non-pharmacological correction of experimental diabetes mellitus

Показатель	Контроль	Группа сравнения (аллоксановый СД)	Опытная группа (СД + АТПКЛ)
Глюкоза, ммоль/л	15,7 (14,2; 17,4)	16,5 (15,8; 17,8) $p_1=0,068896$	13,0 (11,8; 21,3) $p_1=0,238030$, $p_2=0,086732$
HbA1c, %	5,5 (5,4; 6,0)	9,3 (8,0; 10,7) $p_1=0,000061$	6,7 (5,2; 7,1) $p_1=0,190228$, $p_2=0,000426$

нения на 43 % (табл. 1), что свидетельствовало об улучшении состояния микроциркуляции. При этом отмечалась нормализация механизмов модуляции кровотока в микроциркуляторном русле, что проявлялось статистически значимым повышением нормированных амплитуд эндотелиальных (на 44 %) и нейрогенных (на 20 %) колебаний относительно группы сравнения. Статистически значимых отличий величин нормированных амплитуд колебаний во всех регуляторных диапазонах у животных опытной группы на 42-е сутки эксперимента от контроля не выявлено (табл. 1).

На 42-е сутки эксперимента у животных опытной группы уровень глюкозы в сыворотке крови имел тенденцию к снижению относительно группы сравнения, однако его высокая вариабельность во всех группах животных не позволяла констатировать статистическую значимость различий (табл. 2). Вместе с тем концентрация HbA1c в крови у животных опытной группы на 42-е сутки эксперимента была значимо ниже, чем у крыс группы сравнения, и не имела различий с контролем (табл. 2). АТПКЛ вызывала снижение содержания СРБ в крови у животных к 42 суткам эксперимента, однако его концентрация оставалась высокой по сравнению с группой контроля (табл. 3). У животных опытной группы также наблюдалась повышенная относительно контрольных значений концентрация VEGF, которая не имела значимых различий с таковой у животных группы сравнения (табл. 3).

В ходе морфологического анализа препаратов было обнаружено, что в перифокальной зоне ауто-трансплантата сосуды артериального и венозного русла полнокровны. Ауто-трансплантат был окружен рыхлой соединительной тканью с большим числом фибробластических элементов. Соединительная ткань, окружающая ауто-трансплантат, содержала множество тонкостенных полнокровных сосудов, в ее составе обнаруживались располагающиеся диффузно небольшие скопления лейкоцитов. Лейкоцитарная инфильтрация перифокальной зоны трансплантата была представлена преимущественно лимфоцитами, гистиоцитами и макрофагами. В отдельных полях зрения отмечались единичные эозинофилы.

Через 21 сутки после оперативного вмешательства (к 42-м суткам эксперимента) ауто-трансплантат истончился. У 20 % животных данной группы в нем от-

сутствовал эпидермис. У 80 % животных эпидермис ауто-трансплантата был сохранен, но резко истончен. Толщина гиподермы резко сокращалась у всех животных. Толщина дермы ауто-трансплантата в препаратах значительно варьировала. В дерме и гиподерме наблюдались полнокровные сосуды артериального и венозного русла. В составе дермы обнаруживались дегенерирующие или неизменные волосяные фолликулы. Дерма ауто-трансплантата содержала большое число фибробластов, в отдельных участках была умеренно инфильтрирована лейкоцитами. В составе лейкоцитарной инфильтрации преобладали лимфоциты, клетки макрофагального ряда. В гиподерме ауто-трансплантата также отмечалось увеличение числа фибробластов, и лейкоцитарная, в основном лимфоцитарная, инфильтрация.

Полученные данные свидетельствуют, что АТПКЛ способна оказывать дистантный стимулирующий эффект на микроциркуляцию в условиях развития нарушений углеводного обмена. Это соответствует ранее полученным данным, характеризующим дистантное стимулирующее влияние ауто-трансплантата на кровоток в микроциркуляторном русле в условиях нормального углеводного обмена при сохраненной и нарушенной иннервации [17]. Полученные данные, касающиеся изменения механизмов модуляции микроциркуляции, свидетельствуют о выраженном влиянии АТПКЛ на нейрогенный компонент сосудистого тонуса, что согласуется с ранее полученными результатами, характеризующими нейропротекторные эффекты АТПКЛ, а также ее влияние на активность симпатoadренальной системы [19]. Вместе с тем отмечаются различия в реализации вазодилатирующего эффекта АТПКЛ. Так, влияния АТПКЛ на эндотелийзависимый компонент тонуса сосудов микроциркуляторного русла не наблюдалось у интактных животных и крыс с нейрорафией, выполненной непосредственно после перерезки седалищного нерва [17]. Данные настоящего исследования свидетельствуют, что при аллоксановом сахарном диабете АТПКЛ восстанавливает нарушенную эндотелийзависимую дилатацию сосудов микроциркуляторного русла, оказывая эндотелийпротекторный эффект.

Сопоставляя результаты гистологического исследования у животных с аллоксановым диабетом с полученными ранее данными [13], следует отметить, что общими чертами структурных изменений зоны

Изменение показателей воспаления и ангиогенеза при немедикаментозной коррекции экспериментальной модели сахарного диабета

Table 3

Changes in the indices of inflammation and angiogenesis in non-pharmacological correction on the background of an experimental model of diabetes mellitus

Показатель	Контроль	Группа сравнения (аллоксановый СД)	Опытная группа (СД + АТПКЛ)
СРБ, мг/л	18,6 (18,5; 19,3)	20,6 (19,9; 22,0) $p_1=0,000600$	19,3 (19,3; 20,4) $p_1=0,025348$, $p_2=0,043976$
VEGF, пг/мл	9,4 (7,3; 15,7)	85,2 (79,6; 97,5) $p_1=0,000453$	83,3 (78,9; 86,3) $p_1=0,001033$, $p_2=0,286423$

АТПКЛ являются деградация эпидермиса, истончение дермы и гиподермы аутоотрансплантата, умеренная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов и макрофагов. Деградация отдельных компонентов аутоотрансплантата и лейкоциты, его инфильтрирующие, могут обуславливать выделение в кровотоке широкого спектра биологически активных веществ, обладающих вазомоторной активностью [20]. Вместе с тем у животных с аллоксановым сахарным диабетом не выявлено большого числа эозинофилов в дерме аутоотрансплантата, как было обнаружено в предыдущих исследованиях [13]. При этом следует отметить, что накопление эозинофилов в аутоотрансплантате, с одной стороны, представляет собой источник ростовых факторов и, в частности, VEGF [21], с другой – является индикатором дегрануляции тучных клеток, которые выделяют различные вазоактивные соединения [11]. Было продемонстрировано, что введение аллоксана крысам значительно снижает число тучных клеток в коже [22]. В этой связи, вероятно, что малое число эозинофилов в составе аутоотрансплантата у крыс с аллоксановым диабетом обусловлено снижением интенсивности дегрануляции тучных клеток.

В качестве механизма реализации дистантного стимулирующего действия в условиях нормального углеводного обмена ранее была описана способность АТПКЛ пролонгировать продукцию ростовых факторов, в частности, VEGF, выделяемого различными клетками, включая эозинофилы [20]. В настоящем исследовании не выявлено значимых изменений концентрации VEGF в крови у животных, что согласуется с особенностями клеточных реакций аутоотрансплантата. Также следует отметить высокий уровень данного фактора в крови у животных группы сравнения, обусловленный, вероятно, системной alterацией эндотелия гипергликемией [23, 24]. В этой связи, вероятно, по механизму отрицательной обратной связи происходит блокирование его продукции клетками аутоотрансплантата.

Таким образом, механизм реализации дистантного стимулирующего действия аутоотрансплантации на микроциркуляцию в условиях аллоксанового диабета у крыс имеет особенности, которые связаны с регуляцией эндотелийзависимого компонента тонуса

сосудов, клеточным составом и выделением биологически активных веществ аутоотрансплантата. Комплекс процессов, лежащих в основе дистантного стимулирующего действия АТПКЛ на микроциркуляцию в условиях нарушенного углеводного обмена, требует дальнейшего изучения.

Согласно данным литературы [25, 26] патофизиологическое воздействие аллоксана определяется, с одной стороны, диабетогенным влиянием на β -клетки поджелудочной железы, а с другой – токсическим, вызывающим их дегенеративное повреждение и гибель. Белок – переносчик глюкозы GLUT2 воспринимает аллоксан как аналог глюкозы и транспортирует его через мембрану в цитоплазму β -клеток, где он накапливается и оказывает токсическое действие, способствуя образованию активных форм кислорода и свободных радикалов. Диабетогенный эффект аллоксана связан с его способностью ингибировать, стимулированную глюкозой, секрецию инсулина, что обусловлено окислением тиоловой группы глюкокиназы – фермента, участвующего в превращении глюкозы. Аллоксан широко используется для индукции экспериментального сахарного диабета различной степени тяжести у животных, таких как кролики, крысы, мыши и собаки [27]. Тяжесть развивающегося диабета зависит от дозы аллоксана. Используемая в нашей работе дозировка 100 мг/кг вызывает среднюю степень тяжести нарушений углеводного обмена, что позволяет избежать гибели животных [27]. Развитие аллоксанового диабета характеризуется фазными колебаниями уровня глюкозы в раннем периоде, а стабильность нарушений углеводного обмена достигается в период 10–21 суток [16]. В этой связи для оценки нарушений углеводного обмена был использован уровень HbA1c в крови, который у человека характеризует уровень гликемии за последние 2–3 месяца и коррелирует с развитием осложнений сахарного диабета [28]. Учитывая, что продолжительность жизни эритроцитов крысы по сравнению с человеком вдвое меньше и составляет, по разным данным, от 49 до 55 дней [29], то период гликемии, характеризуемый HbA1c в крови, также сокращается до 1–1,5 месяцев и соответствует общей продолжительности эксперимента. При этом нами выявлены значимые различия в концентрации HbA1c в крови

у животных опытной и сравнительной групп. Нормализация концентрации HbA1c в крови у животных опытной группы характеризует уменьшение уровня и периода гипергликемии, что позволяет выделить метаботропный эффект АТПКЛ. Данный эффект АТПКЛ может обуславливать восстановление кровотока в микроциркуляторном русле, то есть ее дистантное стимулирующее действие.

Аллоксановая модель диабета, согласно данным литературы, характеризуется развитием обратимых нарушений углеводного обмена. Так, показано, что через 2 месяца после индукции диабета средней дозой аллоксана секреция инсулина восстанавливается примерно на 45,4 %, а иммуномодуляция фталгидразидом натрия способна значительно улучшить результат – до 59,5 % [30]. Ранее были описаны прорегенеративные эффекты АТПКЛ [19], поэтому механизм метаботропного антигипергликемического действия может быть связан со стимуляцией восстановления островкового аппарата поджелудочной железы. Наличие иммуномодулирующего действия АТПКЛ подтверждает обнаруженное в данной работе снижение концентрации СРБ в сыворотке крови у животных опытной группы относительно группы сравнения.

Ограничения настоящего исследования касаются однократной регистрации ЛДФ-грамм у животных на 42-е сутки эксперимента, так как реализация метода у крыс сопряжена с введением наркоза, а многократная наркотизация животных и увеличение дозы для более продолжительной анестезии могут оказать влияние на показатели кровотока в микроциркуляторном русле. Кроме того, для оценки развития аллоксанового диабета обычно используют уровень глюкозы, однако это требует 12-часового голодания, что сопровождается дополнительным стрессом у животных, ассоциированным с неизбежной активацией симпатoadреналовой оси, оказывающей выраженное влияние на состояние микроциркуляции, нежелательное при проведении данной работы. Представленные данные свидетельствуют, что отсутствие 12-часового периода голодания перед забором крови характеризуется значительной вариабельностью уровня глюкозы во всех группах, включая интактных животных, поэтому мониторинг концентрации глюкозы в сыворотке крови при проведении настоящей работы менее информативен по сравнению с определением уровня HbA1c.

Таким образом, реализация дистантного стимулирующего действия АТПКЛ на микроциркуляцию взаимосвязана с ее метаботропным эффектом, проявляющимся снижением уровня и продолжительности гипергликемии. Дальнейшее исследование метаботропного и иммуномодулирующего эффектов АТПКЛ при нарушениях углеводного обмена обуславливает новые перспективы развития терапевтических стратегий, направленных на сохранение остаточной секреции инсулина у больных сахарным диабетом I типа, а также у лиц с нарушением толерантности к глюкозе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровождающемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0).

Acknowledgements

The study was performed in the framework of the state assignment of the «Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia «Development of technologies for drug and non-drug correction of microcirculatory disorders in diabetes mellitus, accompanied by absolute insulin deficiency, in experimental conditions» (registration number АААА-А19-119021190053-0).

Литература / References

1. Hammes H-P. Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. *J Diabetes and its Complications*. 2003; 17(2):16–19.
2. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;23(355):i5953. Doi: 10.1136/bmj.i5953.
3. Феномены пре- и посткондиционирования: от старого принципа к новой стратегии терапии / С. Г. Журавский, М. М. Галагудза, М. С. Просвирина, С. А. Иванов // Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 5. – С. 17–29. [Zhuravsky SG, Galagudza MM, Prosvirina MS, Ivanov SA. Pre- and postconditioning phenomena: from old principle to a new therapeutic strategy. *Byulleten` federal`nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V. A. Almazova*. 2012;5:17–29. (In Russ.)].
4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Волков А. Ю. и др. Элементный состав препарата Лаеннек и его ключевая роль в фармакологическом воздействии препарата // Пласт. хир. и косметология. – 2010. – № 4. – С. 1–7. [Gromova OA, Torshin IYu, Volkov Ayu et al. The elemental composition of the drug Laennec and it's key role in the pharmacological effects of the drug. *Plastic surgery and cosmetology*. 2010;4:1–7. (In Russ.)].
5. Галимова В. У., Камиллов Ф. Х., Газдалиева Л. М. Влияние хирургического лечения посттравматической субатрофии глаза на уровень оксида азота в плазме крови и слезной жидкости // Вестн. Оренбург. гос. ун-та. – 2007. – № 78. – С. 58–60. [Galimova VU, Kamilov FH, Gazdaliev LM. Influence of surgical treatment of post-traumatic subatrophy of the eye on the level of nitric oxide in the plasma of the tear and tear fluid. *Vestnik Orenburgskogo gos. un-ta*. 2007;78:58–60. (In Russ.)].
6. Султанов Д. Д., Каримов Т. Н. Реваскуляризация при дистальных поражениях артерий верхних конечностей // Вестн. Авиценны. – 2012. – № 2 (51). – С. 167–173. [Karimov TN, Sultanov DD. Revascularization in distal lesions of upper extremities arteries. *Vestnik Avicenny*. 2012;2(51):167–173. (In Russ.)].
7. Foster MT, Shi H, Softic S et al. Transplantation of non-visceral fat to the visceral cavity improves glucose tolerance in mice: investigation of hepatic lipids and insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2011;54(11):2890–2899. Doi: 10.1007/s00125-011-2259-5.
8. Hocking SL, Stewart RL, Brandon AE. Subcutaneous fat transplantation alleviates diet-induced glucose intolerance

and inflammation in mice. *Diabetologia*. 2015;58(7):1587–1600. Doi: 10.1007/s00125-015-3583-y.

9. Гистофармакологическое исследование кожи (наш опыт) / В. И. Ноздрин, Т. А. Белоусова, В. И. Альбанова, О. И. Лаврик. – М., 2006. – 376 с. [Nozdryn VI, Belousova TA, Albanova VI, Lavrik OI. *Histopharmacological studies of the skin (our experience)*. Moscow, 2006:376. (In Russ.)].

10. Park D, Kim Y, Kim H. Hyaluronic Acid Promotes Angiogenesis by Inducing RHAMM-TGF β Receptor Interaction via CD44-ПКС δ . *Mol Cells*. 2012;33(6):563–574. Doi: 10.1007/s10059-012-2294-1.

11. Храмова Ю. С., Арташян О. С., Юшков Б. Г. и др. Влияние тучных клеток на репаративную регенерацию тканей с разной степенью иммунологической привилегированности // *Цитология*. – 2016. – № 58 (5). – С. 356–363. [Khramtsova YS, Artashyan OS, Yushkov BG, Volkova YL, Nezgovorova NY. *The influence of mast cells on reparative regeneration of tissues characterized by various degrees of immune privilege*. *Cell and Tissue Biology*. 2016;10(5):378–386. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S1990519X16050060.

12. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А. Н. Иванов, А. А. Гречихин, И. А. Норкин, Д. М. Пучиньян // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2014. – № 13 (4). – С. 4–11. [Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchinyan DM. *Methods of endothelial dysfunction diagnosis*. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(4):4–11. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-4-4-11.

13. Клеточные механизмы дистантного стимулирующего влияния аутоотрансплантационного кожного лоскута на микроциркуляцию / А. Н. Иванов, О. В. Матвеева, И. Е. Шутров, Д. Д. Лагутина // *Вестн. новых мед. технологий*. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 72–78. [Ivanov AN, Matveeva OV, Shutrov IE, Lagutina DD. *Cellular mechanisms of the distant stimulating effect of an autografted skin flap on microcirculation*. *Bulletin of new medical technologies*. 2016;23(2):72–78. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/20428.

14. Гвазава И. Г., Роговая О. С., Борисов М. А. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах // *АСТА NATURAE*. – 2018. – Т. 10, № 1 (36). – С. 25–35. [Gvazava IG, Rogovaya OS, Borisov MA. *Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and experimental models in laboratory rodents*. *ASTA NATURAE*. 2018;10(1):25–35. (In Russ.)].

15. Бухтиярова И. П., Дрогозов С. М., Щекина Е. Г. Исследование гипогликемических свойств ралейкина на модели аллоксанового диабета у крыс // *Вестн. КазНМУ*. – 2014. – № 4. – С. 301–304. [Buxtiyarova IP, Drogovoz SM, Shhekina EG. *The study of the hypoglycemic properties of raleukin on the model of alloxan diabetes in rats*. *Vestnik KazNMU*. 2014;4:301–304. (In Russ.)].

16. Джафарова Р. Э. Сравнительное исследование различных моделей аллоксан-индуцированного сахарного диабета // *Казан. мед. журн.* – 2013. – Т. 94, № 6. – С. 915–919. [Jafarova RE. *A comparative study of various models of alloxan-induced diabetes mellitus*. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):915–919. (In Russ.)].

17. Иванов А. Н., Шутров И. Е., Норкин И. А. Аутоотрансплантация полнослойного кожного лоскута как способ биостимуляции микроциркуляции в условиях нормальной и нарушенной иннервации // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2015. – № 14 (3). – С. 59–65. [Ivanov AN, Shutrov IE, Norkin IA. *Skin flap autografting as a method of microcirculation biostimulation in the conditions of normal and impaired innervation*. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2015;14(3):59–65. Doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-3-59-65. (In Russ.)].

18. Humeau A, Koïtka A, Abraham P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats. *Phys Med Biol*. 2004;49(5):843–857. Doi: 10.1088/0031-9155/49/5/014.

19. Влияние аутоотрансплантации кожного лоскута и прямой электростимуляции седалищного нерва на регенерацию нервных волокон / А. Н. Иванов, И. Е. Шутров, В. Г. Нунель, Г. А. Коршунова // *Цитология*. – 2017. – Т. 59, № 7. – С. 489–497. [Ivanov AN, Shutrov IE, Ninel VG, Korshunova GA. *The effect of autotransplantation of the skin flap and direct electrical stimulation of the sciatic nerve on the regeneration of nerve fibers*. *Cell and Tissue Biology*. 2017;59(7):489–497. (In Russ.)].

20. Иванов А. Н., Лагутина Д. Д., Гладкова Е. В. и др. Механизмы дистантного стимулирующего действия аутоотрансплантации кожного лоскута при повреждении периферического нерва // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2018. – Т. 104, № 11. – С. 1313–1324. [Ivanov AN, Lagutina DD, Gladkova EV, Matveeva OV, Mamonova IA, Shutrov IE, Andronova TA, Ulyanov VYu, Norkin IA. *Mechanisms of distant stimulatory action of skin autotransplantation in cases of peripheral nerve injury*. *Rus J Physiol*. 2018;104(11):1313–1324. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S0869813918110055.

21. Guo LB, Liu S, Zhang F, Mao GS, Sun LZ. The role of eosinophils in stroke: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3643–3648.

22. Carvalho VF de, Campos LV, Farias-Filho FA, Florim LT. Suppression of allergic inflammatory response in the skin of alloxan-diabetic rats: relationship with reduced local mast cell numbers. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(3):246–254. Doi: 10.1159/000142049.

23. Mironidou-Tzouveleki M, Tsartsalis S, Tomos C. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of diabetic nephropathy of type 1 diabetes mellitus. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):107–114. Doi: 10.2174/138945011793591581.

24. Mahdy RA, Nada WM, Hadhoud KM, El-Tarhony SA. The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye*. 2010;24:1576–1584. Doi: 10.1038/eye.2010.86.

25. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Ч. I. Аллоксановый диабет // *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та*. – 2013. – № 3. – С. 26–29. [Mozheyko LA. *Experimental models for studying diabetes mellitus. Part I. Alloxan diabetes*. *Zhurn. Grodnenskogo gos. med. un-ta*. 2013;3:26–29. (In Russ.)].

26. Ighodaro OM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*. 2017;53:365–374. Doi: 10.1016/j.medici.2018.02.001.

27. Tripathi V, Verma J. Different models used to induce diabetes: a comprehensive review. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2014;6(6):29–32.

28. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95–104. Doi: 10.4137/BMI.S38440.

29. Belcher EH, Harriss EB. Studies of red cell life span in the rat. *J Physiol*. 1959;146(2):217–234. Doi: 10.1113/jphysiol.1959.sp006190.

30. Danilova IG, Bulavintceva TS, Gette IF, Medvedeva SY. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhydrazide in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:103–110. Doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.117.

Информация об авторах

Иванов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, зав. отделением лабораторной диагностики, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Попыхова Эра Борисовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: PopyhovaEB@mail.ru.

Степанова Татьяна Вячеславовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Пронина Елена Александровна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Лагутина Дарья Дмитриевна – лаборант-исследователь Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Authors information

Ivanov Alexey N. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Laboratory Diagnostics, Leading Researcher of the Department of Fundamental and Clinical Experimental Research of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Head of the Central Scientific Research Laboratory of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Popyhova Era B. – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: PopyhovaEB@mail.ru.

Stepanova Tat'yana V. – Research Assistant of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Pronina Elena A. – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail:cnil-sgmu@mail.ru

Lagutina Darya D. – Laboratory Assistant of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

УДК 616.092.9-005.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-81-88

Д. Р. ФАЙЗУЛЛИНА¹, В. В. ГРЫЗУНОВ¹, А. Е. БЕРКОВИЧ²

Изменение кожного кровотока при HIFU-индуцируемой дегрануляции тучных клеток

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 автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия
195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 2
E-mail: lasmed@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 11.08.19; принята к печати 25.10.19

Резюме

Введение. Одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний является высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU). Генерируемое излучателями акустическое поле порождает механотермические эффекты, значимость которых еще окончательно не оценена, и их изучение позволит изменить тактику терапии. Для анализа их роли были выбраны клеточные периваскулярные регуляторы локального кровотока – тучные клетки (ТК). Изменения микрогемодиализаторного русла (МЦР) позволяют судить о морфофункциональном состоянии ТК. **Цель** – оценка состояния перифокального тканевого кровотока кожи крыс и морфофункциональных свойств ТК после воздействия HIFU. **Материал и методы.** Использовали взрослых крыс-самцов линии Wistar. Животных разделили на 3 группы: контроль, бесконтактный локальный нагрев кожи и воздействие HIFU. Для HIFU использовали экспериментальную установку, состоящую из вогнутого излучателя Н-148 S/N 010 с центральной частотой генерации колебаний 1,4 МГц. В усредненном интерференционном пятне интенсивность излучения составляла 8,2 кВт/см². Длительность воздействия – от 150 до 700 мс. Глубина фокусирования – около 1 мм. Для оценки МЦР использовали лазерный доплеровский флуометр. Взятие материала для изготовления пленочных препаратов ТК производили в месте воздействия по стандартной методике. Подсчет ТК осуществляли с использованием программного обеспечения «МультиМедиа Каталог» с учетом их морфофункциональных характеристик. **Результаты.** Воздействие HIFU приводило к значимому усилению кровотока в коже крыс при времени экспозиции 250 мс и более ($p < 0,01$). Максимальное увеличение перфузии отмечено при 400 мс. Наибольшее усиление тканевого кровотока при локальном нагреве наблюдалось при 45 °С ($p < 0,001$). HIFU-воздействие приводило к значимому снижению плотности ТК в подкожно-жировой клетчатке кожи крыс по сравнению с контролем при времени экспозиции 250 мс и более ($p < 0,05$), а также к значимому снижению относительного числа клеток I типа, и нарастанию II и III типов, что свидетельствует о дегрануляции ($p < 0,05$). Похожее изменение числа и морфофункциональных характеристик ТК наблюдали и в серии опытов с локальным нагревом, однако изменения были не столь значимы. **Выводы.** При HIFU-индуцированном воздействии отмечается усиление МЦР в перифокальных зонах, сопровождающееся процессами морфофункциональной перестройки ТК, что свидетельствует о сочетанном механотермическом возмущении в зоне фокуса, формирующем пространственно-временной континуум тепловое поля.

Ключевые слова: HIFU-терапия, микроциркуляция, кожа, тучные клетки, лазерная доплеровская флуометрия

Для цитирования: Файзуллина Д. Р., Грызунов В. В., Беркович А. Е. Изменение кожного кровотока при HIFU-индуцируемой дегрануляции тучных клеток. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(4):81–88. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-81-88.

UDC 616.092.9-005.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-81-88

D. R. FAIZULLINA¹, V. V. GRIZUNOV¹, A. E. BERKOVICH²

Blood flow modification attached to HIFU exposure mast cell degranulation

¹ Pavlov University, Russia, St. Petersburg

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

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Russia, St. Petersburg

2 Polytechnicheskaya street, St. Petersburg, Russia, 195251

E-mail: lasmed@yandex.ru

Received 11.08.19; accepted 25.10.19

Summary

Introduction. One of the promising methods of treating oncological diseases is high-frequency focused ultrasound (HIFU). The high-frequency acoustic field generated by the emitters induces mechanothermal effects whose significance has not yet been

fully assessed and their study will change the tactics of therapy. To analyze their role, we selected cellular perivascular regulators of local blood flow – mast cells (MCs). Changes in the microcirculation (MCT) allow us to judge the morphofunctional state of the MC. The aim of the study is to assess the state of the rat's skin periphocal tissue blood flow and MCs morphofunctional properties after HIFU-exposure. **Material and methods.** Adult male Wistar rats were used. Animals were divided into 3 groups: control, non-contact local heating of the skin and HIFU-induced exposure. For HIFU, an experimental setting was used, consisting of a concave emitter H-148 S / N 010 with a central oscillation frequency of 1.4 MHz. In the averaged interference spot, the radiation intensity was 8.2 kW/cm². The exposure duration from 150 to 700 ms. Depth of focus is about 1 mm. To assess the MCT, a laser doppler flowmeter was used. Material for the manufacture of film preparations of MCs was taken at the site of exposure and according to the standard method. MCs calculation was carried out using the software «Multimedia Catalog» taking into account their morphofunctional characteristics. **Results.** HIFU exposure led to a significant increase in blood flow in rat's skin at an exposure time of 250 ms or more ($p < 0.01$). The maximum increase in perfusion was noted at 400 ms. The highest increase in tissue blood flow with local heating was observed at 45°C ($p < 0.001$). HIFU-exposure led to a significant decrease in the density of MCs in the subcutaneous fat tissue of rat's skin compared with the control at an exposure time of 250 ms or more ($p < 0.05$) and a significant decrease in the relative number of type I cells, and an increase in type II and III, which indicates degranulation ($p < 0.05$). Similar changes in the amount and morphofunctional characteristics of MCs were observed in a series of experiments with local heating, but the changes were not so significant. **Conclusions.** With HIFU-induced exposure, increased MCT in the peripheral zones is observed, accompanied by processes of morphofunctional rearrangement of the MCs, which indicates a combined mechanothermal disturbance in the focus zone, which forms the spatiotemporal continuum of the thermal field.

Keywords: HIFU-therapy, microcirculation of the skin, mast cells, laser doppler flowmetry

For citation: Faizullina D. R., Grizunov V. V., Berkovich A. E. Blood flow modification attached to HIFU exposure mast cell degranulation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(4):81–88. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-4-81-88.

Введение

В последние годы в хирургическую практику широко внедряются высокотехнологичные методы лечения, призванные существенно ограничить инвазивность манипуляций, один из которых основан на использовании высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)). Биологическое действие HIFU обусловлено трансдукцией акустической энергии в тепловую и механическими возмущениями в биотканях. Оба этих фактора действуют совместно, однако, в зависимости от интенсивности и условий воздействия, один из них может превалировать над другим.

Наибольшую значимость метод HIFU приобрел при лечении онкологических больных, так как обладает рядом существенных преимуществ – неинвазивность, повторяемость и т. д. [1–3]. Лечебный эффект фокусированного ультразвука при воздействии на новообразование основан на локальном нагревании тканей в зоне фокуса [4]. Помимо прямого термического воздействия на биологические структуры, что широко используется в хирургической практике, высокоинтенсивный ультразвук порождает и не прямые механические возмущения, роль которых в механизме действия в наблюдаемых эффектах остается малоизученной [5, 6].

В механизме противоопухолевого действия HIFU большое значение придается нарушениям кровотока, однако особенности влияния остаются недостаточно изученными. Одним из факторов опухолевого роста является интенсивность кровотока в новообразовании, в данной работе мы изучали реакцию микрососудов в коже экспериментальных животных при воздействии HIFU в перифокальных зонах. В литературе описаны измерения кровотока в опухолевой ткани до и после HIFU, полученные методом лазерной доплеровской флуометрии: локализованного рака предстательной железы, СТ-26-иницированной опухоли у мышей в присутствии пегилированного липосомального доксорубина, во всех исследованиях было показано снижение кровотока после лечения [7, 8].

Однако в большинстве работ цель применения данного терапевтического метода в достижении абляции патологической ткани с магнитно-резонансной или ультразвуковой констатацией отсутствия кровотока в месте воздействия. Предлагаемая зональная схема оценки состояния кровотока дает возможность учитывать не только прямое термическое повреждение в фокальной области, но и проявления механических возмущений, вызванных фокусированным ультразвуком в окружающих тканях, значимость которых еще окончательно не определена и не описана подробно в литературе.

В данной работе мы рассматривали в качестве триггера сосудистой реакции тучные клетки (ТК). В последние годы ТК рассматриваются не только как регуляторы тканевого гомеостаза и участники аллергических реакций, но и в качестве иммунных ингибиторов опухолевого роста совместно с Т-регуляторными клетками [9], индукторов ангиогенеза [10], регуляторов постишемической нейтрофильной инфильтрации [11]. Участие же ТК в вазомоторных процессах, изменении проницаемости сосудистой стенки и скорости кровотока основано, в первую очередь, на высвобождении гистамина из гранул, причем данный эффект является NO-зависимым [12]. Исследования по влиянию ультразвука на ТК начались в 1980-х гг., когда показали, что ультразвук может инициировать дегрануляцию клеток, однако было бы некорректно оценивать полученные в те годы результаты в связи со значительным расхождением параметров воздействия [13]. Исследований, посвященных HIFU и ТК, крайне мало. В одной из работ методом проточной цитометрии определяли число ТК в опухолевой ткани после воздействия фокусированного ультразвука с микропузырьками (MB-FUS): в первые 24 ч отмечали увеличение числа ТК на 3-и и 18-е сутки – снижение по сравнению с контролем [14]. Также есть данные о снижении общего количества и дегранулировавших ТК в тканях гениталий крыс после воздействия фокусированным ультразвуком в течение 2

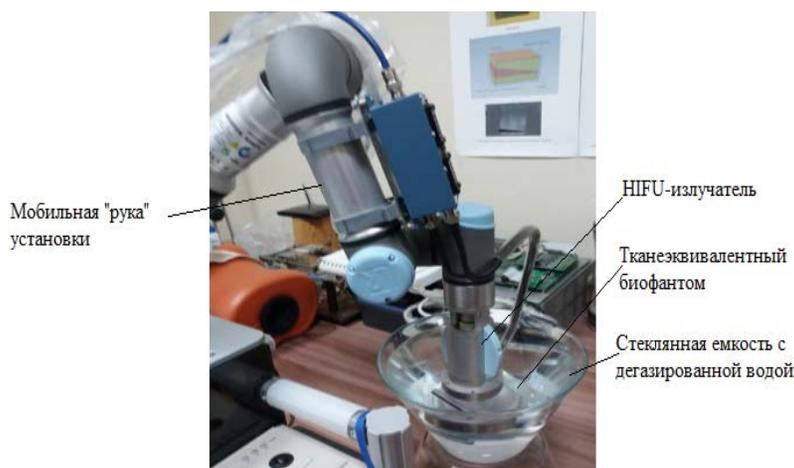


Рис. 1. Мобильная экспериментальная установка для генерации и фокусировки ультразвука высокой интенсивности

Fig. 1. Mobile experimental setup for the generation and focusing of high intense ultrasound

недель на модели склероатрофического лишена [15]. Интересна работа на мышах по сравнительной оценке непрерывного и импульсного фокусированного ультразвука (сFUS и рFUS соответственно), через 10 ч после воздействия в гистологических препаратах сухожилий определяли общее число ТК и деградировавших клеток, оба параметра были выше в группе, подвергшейся непрерывному излучению [16]. Сочетанный механотермический эффект ультразвука лежит в основе реакций немедленного и отсроченного типов у ТК, предположительно, ультразвук может приводить к формированию кавитационных микропузырьков внутри мембран ядра, митохондрий и эндоплазматического ретикулума, таким образом, приводя к повреждению данных органелл [17].

Цель работы – оценка состояния тканевого кровотока кожи крыс и морфофункциональных свойств ТК в перифокальных зонах после воздействия HIFU.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на крысах-самцах линии Wistar весом $261 \pm 1,6$ г (питомник лабораторных животных «РАППОЛОВО»). Крысы содержались в обычных условиях вивария. Все эксперименты *in vivo* выполнены в соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» [18], составленным на основе Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Перед началом эксперимента животных наркотизировали путем внутривенного введения препаратов Золетил 50 (VIRBAC, Франция) и Ксила (De Adelaar B.V., Нидерланды) в равных объемах в дозе 0,5 мл/кг. Затем крысу помещали на термостатируемый столик TSCAT-2 (Physitemp, США) с постоянным поддержанием ректальной температуры в пределах $37,0\text{--}37,5$ °С. Кожу спины очищали от шерсти механическим путем. Маркером по трафарету с учетом костных ориентиров на коже спины отмечали место воздействия и зону оцен-

ки кожного кровотока, которая составляла $0,78$ см². Температуру кожи в ходе эксперимента измеряли бесконтактным инфракрасным термометром (A&D, Япония), исходное значение – $36,5 \pm 0,2$ °С. Температуру в подкожной клетчатке животных измеряли с использованием цифрового многоканального термографа (Т-8, Россия). Перед началом эксперимента под кожу вводили 4 микротермосенсора.

Животных разделили на 3 группы: контроль (n=6); группа, в которой осуществляли локальный нагрев кожных покровов крыс (n=20), и группа с воздействием HIFU (n=16). Для локальной бесконтактной гипертермии кожи крыс использовали прибор с нагреваемым округлым латунным элементом площадью 2 см². Передачу энергии нагреваемому объекту осуществляли в течение 5 мин.

Воздействие на кожу HIFU животных 3-й группы производили с использованием экспериментальной установки, состоящей из вогнутого излучателя H-148 S/N 010 (Sonic Concepts Inc., США) с центральной частотой генерации колебаний 1,4 МГц, интенсивностью $8,2$ кВт/см² в усредненной зоне фокуса, активным диаметром 64 мм и центральным отверстием 20 мм (рис. 1). С целью достижения разной температуры в зоне фокуса изменяли длительность экспозиции от 150 до 700 мс. Фокусирование ультразвуковых колебаний выполнялось на расчетную глубину около 1,0 мм и диаметром пятна до 0,6 мм. Перед воздействием на исследуемый участок кожи наносили Аквагель (Десмо, Россия).

Для оценки кровотока в коже до и сразу после воздействия использовали флуометр Laser Doppler Monitor BLF21 (Transonik Systems Inc., США), подключенный к компьютеру с программным обеспечением для анализа полученных данных. Мощность диодного источника излучения с длиной волны 780 нм не превышает 2,0 мВт. Флуометр позволяет регистрировать тканевую перфузию от 0 до 100 мл/мин на 100 г ткани. Результаты приводятся в перфузионных единицах (пф. ед.).

Взятие материала для изготовления пленочных препаратов ТК производилось в месте воздействия по стандартной методике, сразу после измерения кровотока. Препараты окрашивали толуидиновым

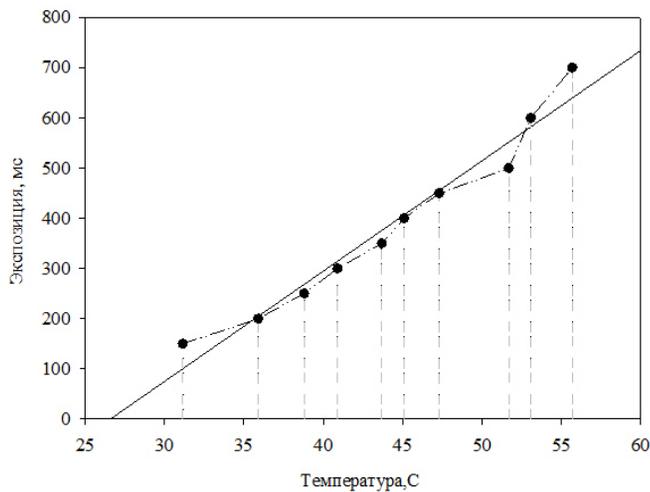


Рис. 2. Изменения перифокальной подкожной температуры в зависимости от экспозиции воздействия HIFU

Fig. 2. Changes in perifocal subcutaneous temperature depending on HIFU exposure dose

синим с добавлением активатора (*БиоВитрум*, Россия) и заключали в среду Био Маунт (*Bio-Optica*, Италия). Подсчет ТК производили на микроскопе «Микмед-5» (*ЛОМО*, Россия), с объективом $\times 40$, прибор оснащен цифровой видеокамерой BR-6601HC-UF (*НПК ЕС-экспертс*, Россия). Программное обеспечение «МультиМедиа Каталог» (*ММС*, Россия) позволило производить автоматический подсчет ТК, а также разделить их на три группы в зависимости от степени дегрануляции. Подсчет клеток производился в полях зрения 50 с последующим пересчетом на 10 полей зрения при увеличении $\times 400$.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с использованием стандартного пакета программ («Statistica 7.0 Stat Soft for Windows», «Sigma Plot 12.5»). Вид распределения количественных признаков проводили по критерию Шапиро – Уилка. Данные в случае нормально

распределенных признаков описаны средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), а параметры, не имеющие нормального распределения, – медианой (Me), нижним и верхним квартилем [Q25 %; Q75 %]. Оценку значимости различий показателей проводили с применением двухфакторного анализа ANOVA, U-критерия Манна – Уитни. Для оценки силы связи между изучаемыми переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Значимость различий определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Тепловой эффект в перифокальной зоне HIFU-воздействия оценивали по данным, полученным при подкожном введении микротермосенсоров многоканального компьютерного термографа Т-8 и измерении инфракрасным термометром кожи крыс. Средние значения температуры кожи крыс до воздействия при измерении инфракрасным термометром составили $36,35 \pm 0,04$ °C, а сразу после HIFU-воздействия – $34,85 \pm 0,11$ °C. Снижение температуры, вероятно, связано с охлаждающим влиянием Аквагеля, необходимого для использования HIFU. В перифокальной зоне в подкожной клетчатке, по данным компьютерного термографа, несмотря на наличие индивидуальных колебаний у животных, была выявлена общая закономерность, которая проявлялась в том, что при увеличении экспозиции воздействия HIFU температура в ближней зоне фокуса пропорционально возрастала, а шаговый прирост температуры при росте времени действия составил в среднем $2,79$ °C (рис. 2). Была выявлена очень высокая положительная корреляция между временем экспозиции и температурой подкожной клетчатки ($\rho = 0,98$; $p = 0,001$)

С помощью лазерного флуометра регистрировали тканевой кровотока в коже спины у контрольных крыс, который составил $4 [3,6; 5,6]$ пф. ед. Данная величина стала отправным показателем при проведении сравнительного анализа.

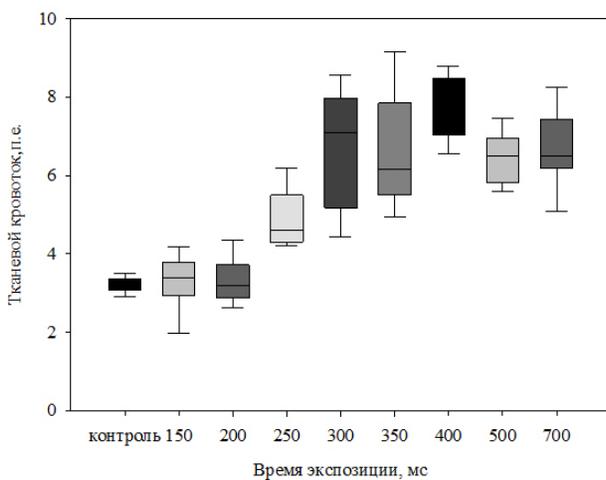


Рис. 3. Изменения перифокального тканевого кровотока кожи крыс после однократного воздействия HIFU с разной экспозицией: * – статистически значимые различия, сравнение с контролем (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

Fig. 3. Changes in the perifocal tissue blood flow of rat's skin after a single HIFU impact with different exposure doses: * – statistically significant differences, comparison with control (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$)

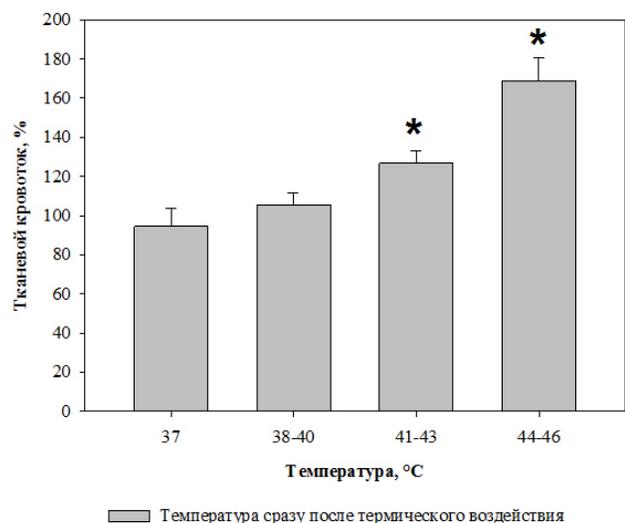


Рис. 4. Диаграмма изменения тканевого кровотока кожи крыс сразу после локального нагрева, в % относительно исходных значений: * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными

Fig. 4. Diagram of changes in tissue blood flow in the rat's skin immediately after local heating, in percent relative to the initial values: * – $p < 0,001$ in comparison with the initial data

Параллельно с ростом температуры в перифокальных зонах при воздействии HIFU отмечалось увеличение перфузии в коже наркотизированных крыс. Установлено, что с увеличением времени воздействия фокусированным ультразвуком пропорционально возрастала величина кровотока (рис. 3). Была выявлена высокая положительная корреляция между уровнем тканевого кровотока и временем экспозиции ($\rho=0,707$; $p=0,0374$). При анализе динамики роста перфузии и увеличения времени воздействия выявлен порог времени экспозиции, составивший 250 мс, при котором отмечали значимое усиление кровотока в коже крыс по сравнению с контролем ($p<0,001$). Максимальное увеличение тканевой перфузии отмечено при длительности воздействия в 400 мс (7,6 [7,12; 8,35] пф. ед.). Интересно, что при 500 и 700 мс не происходило дальнейшего усиления кровотока, он оставался на уровне 6,5 [6,05; 6,8] и 6,5 [6,32; 7,3] пф. ед. соответственно и был значимо выше контрольных значений ($p=0,009$, $p=0,005$).

Обращает на себя внимание наибольшее значение тканевой перфузии при фокусированном ультразвуковом воздействии с временем экспозиции 400 мс и зарегистрированной подкожной температурой 45 °С. Это совпадает с результатами проведенной серии экспериментов с локальным нагревом. В этой серии экспериментов измерения температуры кожи проводили инфракрасным термометром. Данные о влиянии локальной гипертермии на кровоток показаны на рис. 4. В интервале от 38 до 46 °С отмечалась высокая положительная корреляция уровня перфузии кожи и температуры нагрева ($\rho=0,83$; $p=0,000589$). Сразу после нагрева отмечалось значимое усиление кровотока относительно исходных значений в диапазонах 41–43 и 44–46 °С ($p<0,001$). Наибольшее его усиление наблюдалось при нагреве кожных покровов до 45 °С до 8,7 [8,4; 9,95] пф. ед. Полученные результаты согласуются с данными литературы [19].

Учитывая, что в качестве одного из гуморальных триггеров регуляции тканевого кровотока в коже крыс выступают ТК, изучали их количественные и качественные характеристики. Установлено, что после воздействия фокусированным ультразвуком со временем экспозиции 250 мс в перифокальных зонах наблюдается значимое снижение общего числа ТК в подкожно-жировой клетчатке кожи крыс до 94,7 [90,2; 95,8] в пересчете на 10 полей зрения по сравнению с контролем 119,7 [118,4; 120,7] ($p=0,026$). В дальнейшем при увеличении времени воздействия отмечали пропорциональную зависимость между экспозицией и количеством ТК ($\rho=0,98$; $p<0,001$). При достижении экспозиции 700 мс данный показатель достигал 85,5 [72,5; 93,3] ($p=0,015$).

Также при данных параметрах было отмечено значимое снижение относительного количества клеток I типа, которые характеризуются сравнительно небольшим размером, округлой, овальной или неправильной формой с четкими контурами ядра и цитоплазмы и нарастание числа клеток II и III типа – округлой или овальной формы с эксцентрично расположенными ядрами и крупной зернистостью в цитоплазме с признаками нарушения целостности

и полностью разрушенных клеток с выходом метаболитических гранул в окружающее межклеточное вещество (рис. 5–7) ($p<0,05$). В контроле это соотношение составляло 52,8, 27,4 и 19,8 % соответственно. При 700 мс – 9,4, 32,7 и 50,3 %. Значимых корреляций между тканевым кровотоком и числом ТК или преобладающим типом выявлено не было.

Похожие изменения числа и морфофункциональных характеристик ТК наблюдали и в серии опытов с локальным нагревом, однако преобладали клетки второго типа. Так, при нагревании до 46 °С соотношение типов клеток было следующим: I тип – 35,4 %, II – 43,1 %, III – 21,5 %.

ТК являются высокочувствительными триггерами регуляции местного кровотока, что проявляется изменением их морфофункциональных свойств и снижением числа в ранние сроки после HIFU-индуцированного воздействия. Особенностью данного метода терапии является высокая точность фокусирования ультразвука и сочетание двух основных эффектов – термического и акустического. Современные установки позволяют достигать высокой точности воздействия HIFU, что особенно важно в клинической медицине, однако конечный терапевтический эффект будет зависеть не только от абляции, но и от реакции окружающих тканей, клеток и сосудов, находящихся в перифокальных зонах.

В качестве пускового механизма процесса выброса биологически активных веществ из гранул ТК можно рассматривать формирование акустического поля, порождающего в суспензионной и коллоидной средах вибропотенциал, который по своей величине сопоставим с мембранным потенциалом клетки. В условиях снижения электросопротивления мембраны это приводит к липидному «пробою» мембран гранул и клетки. В результате снижения электросопротивления биомембраны и индуцированного вибропотенциала создаются условия для частичной и тотальной дегрануляции ТК, снижения их числа. С другой стороны, часть энергии фокусированного ультразвука передается биологическим структурам в виде механического импульса, способного породить ударные волны, импульсы давления, вызывающие акустические течения, которые генерируют образование вихревых микропотоков. Они способны вызвать трансмембранные «разрывы» и инициировать дестабилизацию кинетики массопереноса, что также отражается на морфофункциональных характеристиках ТК. Результатом активации выброса vasoактивных веществ в периваскулярное пространство тканей, богатых ТК, в частности, рыхлой соединительной ткани подкожной жировой клетчатки крыс, в сочетании с другими синергичными процессами является усиление тканевого кровотока сосудов МЦР кожи в ответ на проводимое воздействие. Динамика кровотока после воздействия HIFU позволяет оценить фазность процесса дегрануляции ТК, которая инициируется сразу после воздействия фокусированным ультразвуком в течение первых нескольких минут [20]. Для уточнения влияния выброса биологически активных веществ из гранул ТК целесообразно продолжить данное направление исследований с использованием различных блокаторов дегрануляции естественного или искусственного

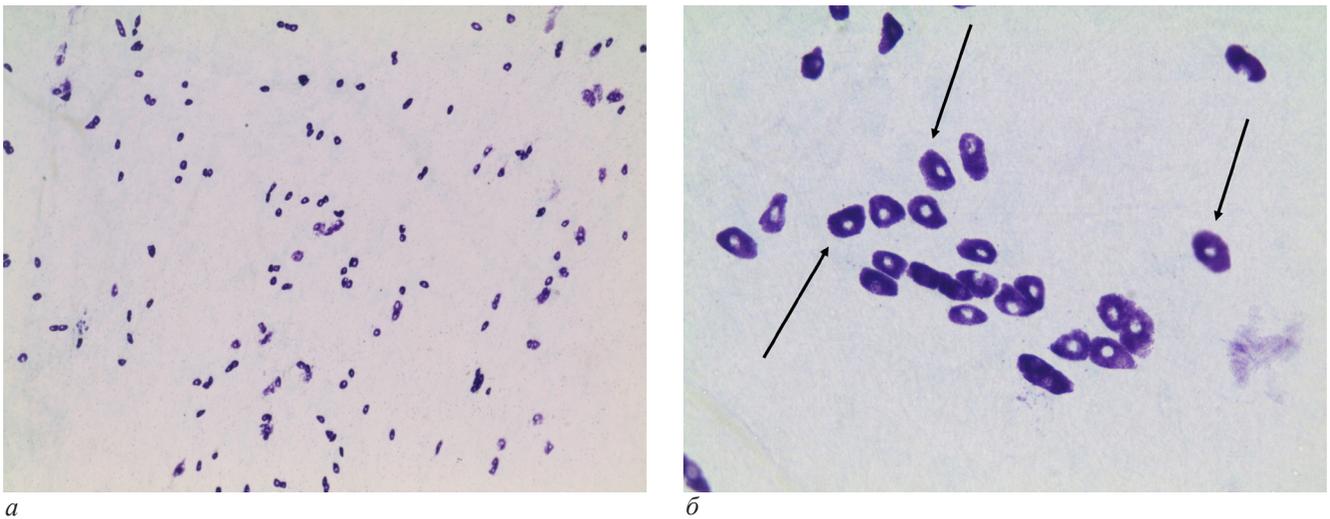


Рис. 5. Пленочные препараты тучных клеток крыс после HIFU-воздействия, время экспозиции – 150 мс, окраска толуидиновым синим: *а* – ув. $\times 100$ (об. $\times 10$, ок. $\times 10$); *б* – ув. $\times 400$ (об. $\times 40$, ок. $\times 10$). Стрелками показаны клетки I типа

Fig. 5. Rat's mast cell film preparations after HIFU impact, exposure time 150 ms, toluidine blue staining: *a* – h. 100 (about $10\times$ approx. 10); *б* – h. 400 (about $40\times$ approx. 10). Arrows indicate type I cells

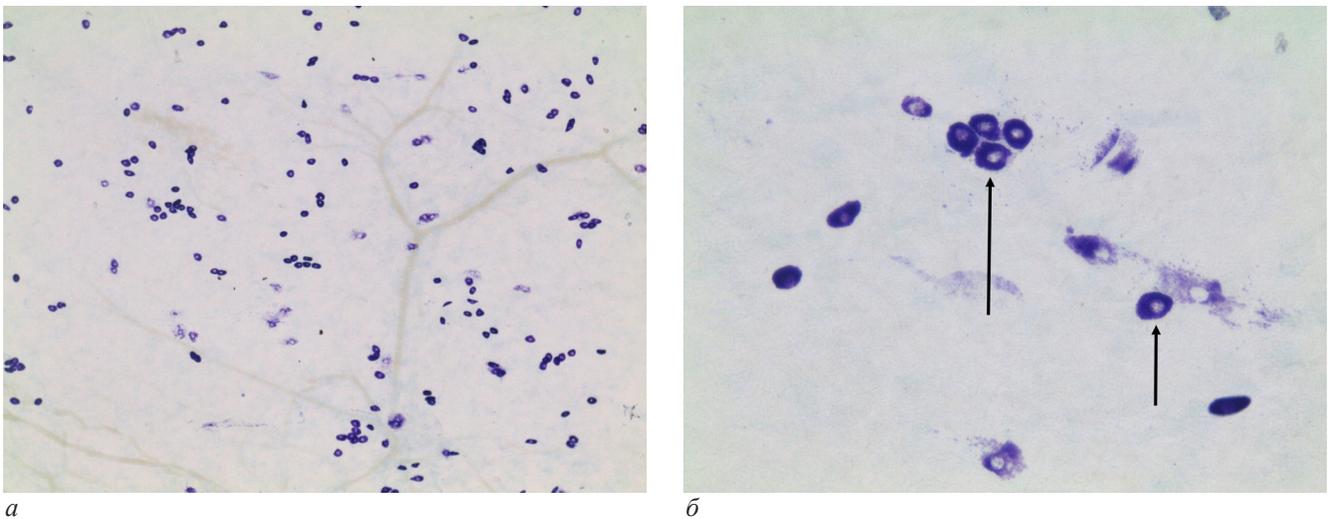


Рис. 6. Пленочные препараты тучных клеток крыс после HIFU-воздействия, время экспозиции – 350 мс, окраска толуидиновым синим: *а* – ув. $\times 100$ (об. $\times 10$, ок. $\times 10$); *б* – ув. $\times 400$ (об. $\times 40$, ок. $\times 10$). Стрелками показаны клетки II типа

Fig. 6. Rat's mast cell film preparations after HIFU impact, exposure time 350 ms, toluidine blue staining: *a* – h. 100 (about $10\times$ approx. 10); *б* – h. 400 (about $40\times$ approx. 10). Arrows indicate type II cells

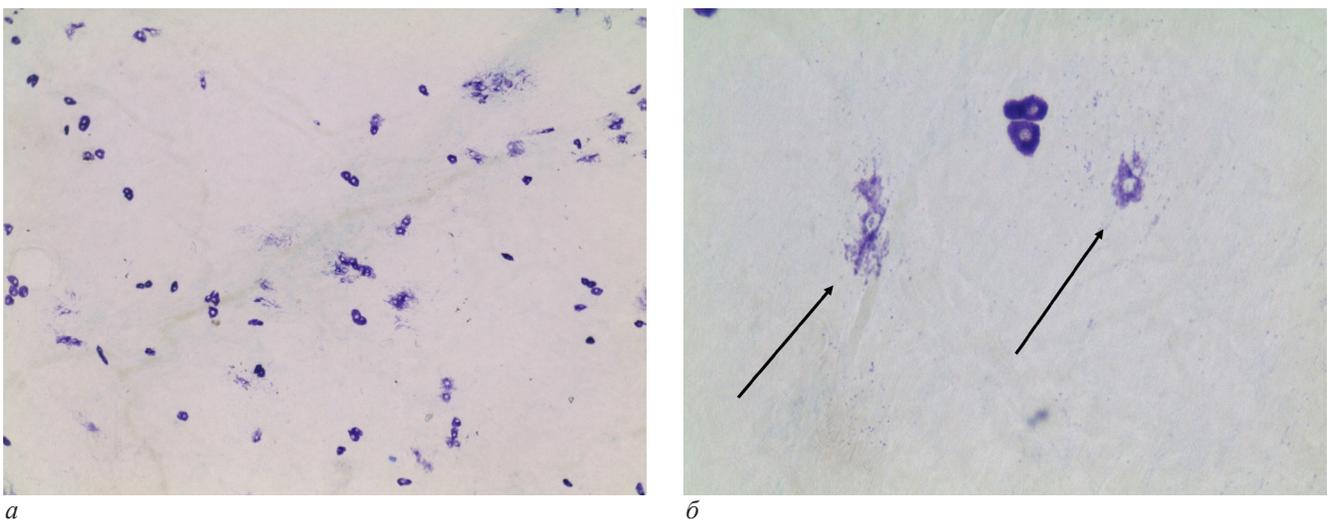


Рис. 7. Пленочные препараты тучных клеток крыс после HIFU-воздействия, время экспозиции – 700 мс, окраска толуидиновым синим: *а* – ув. $\times 100$ (об. $\times 10$, ок. $\times 10$); *б* – ув. $\times 400$ (об. $\times 40$, ок. $\times 10$). Стрелками показаны клетки III типа

Fig. 7. Rat's mast cell film preparations after HIFU impact, exposure time 700 ms, toluidine blue staining: *a* – h. 100 (about $10\times$ approx. 10); *б* – h. 400 (about $40\times$ approx. 10). Arrows indicate type III cells

происхождения (флавоноиды, кумарины, ингибиторы фосфодиэстеразы) относительно новых лекарственных препаратов опосредованного действия (JAK1/JAK2-ингибиторы, ингибиторов тирозинкиназ и др.) или хорошо изученных H_1 -блокаторов [21]. Или с использованием мышей, дефицитных по ТК, с мутациями в генах *Kit* или *Stem Cell Factor* ($Kit^{W/W-v}$, Kit^{W-sh} , and Sl/Sl^d) [22]. Дальнейшие исследования позволят уточнить взаимосвязь между ТК и сосудами МЦР кожи крыс при воздействии HIFU, разделить вклад нервной системы, прежде всего антидромной стимуляции, гуморальных факторов (оксида азота, простаглицина, семейства эндотелиальных факторов, которые вызывают гиперполяризацию и расслабление гладких мышц, эндотелина-1 и др.), а также оценить вклад содержимого гранул ТК в динамику вазомоторных процессов.

Таким образом, можно высказать предположение, что в основе процессов снижения числа ТК, их дегрануляции лежат процессы дестабилизации клеточной мембраны, вызванные механическими возмущениями в биологической среде при HIFU. Кроме того, данный вид воздействия имеет свои отличительные особенности по сравнению с термическим воздействием на сосуды МЦР и ТК кожи крыс. Поэтому целесообразно говорить не только о тепловом эффекте фокусированного ультразвука, а о механотермическом возмущении в тканях, вызванным высокоинтенсивными ультразвуковыми колебаниями, значимость которых еще предстоит уточнить.

Заключение

При HIFU-индуцированном воздействии в перифокальных зонах кожи отмечаются усиление микрогемодинамики, морфофункциональная перестройка ТК со снижением их количества, что является свидетельством сочетанного механотермического возмущения биологических тканей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности

Работа выполнена при поддержке поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Уникальный идентификатор проекта – RFMEFI57818X0263.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Unique identifier of the project – RFMEFI57818X0263.

Литература / References

1. Chaussy CG, Thüroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a review. *J. Endourol.* 2017;31(S1):S30–S37. Doi: 10.1089/end.2016.0548.
2. Zhu B, Li J, Diao L, Ma K, Fan Y, Yang W. High-intensity focused ultrasound ablation for advanced pancreatic cancer. *J. Cancer Res. Ther.* 2019;15(4):831–835. Doi: 10.4103/jcrt.JCRT_408_18.
3. Suleimanov EA, Filonenko EV, Moskvicheva LI, Kaprin AD, Kostin AA, Samsonov YV, Isaev AR. The possibility

of HIFU therapy at the present stage. *Res. Pract. Med. J.* 2016;3(3):76–82. Doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8.

4. Guan L, Xu G. Destructive effect of HIFU on rabbit embedded endometrial carcinoma tissues and their vascularities. *Oncotarget.* 2017;8(12):19577–19591. Doi: 10.18632/oncotarget.14751.

5. Lin CKS, Oehm L, Liebler M, Brehm H, Jenderka K-V, Majschak J-P. Heating of polymer films induced by High-Intensity Focused Ultrasound: study of acoustic and thermal effects. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2019. Doi: 10.1109/TUFFC.2019.2940380.

6. Zilonova EM, Solovchuk M, Sheu TWH. Simulation of cavitation enhanced temperature elevation in a soft tissue during high-intensity focused ultrasound thermal therapy. *Ultrason. Sonochem.* 2019;53:11–24. Doi: 10.1016/j.ultsonch.2018.12.006.

7. Lin CY, Tseng HC, Shiu HR, Wu MF, Chou CY, Lin WL. Ultrasound sonication with microbubbles disrupts blood vessels and enhances tumor treatments of anticancer nanodrug. *Int. J. Nanomedicine.* 2012;7:2143–2152. Doi: 10.2147/IJN.S29514.

8. Оценка состояния микроциркуляторного русла до и после проведения сеанса HIFU-терапии в лечении локализованного рака предстательной железы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и цветового доплеровского картирования / В. П. Левин, А. И. Неймарк, М. А. Тачалов, Г. А. Липиц // Фундам. иссл. – 2015. – № 1. – С. 1861–1863. [Levin VP, Neimark AI, Tachalov MA, Lipii GA. Assessment of microcirculation before and after the session of hifu therapy in the course of treatment for localized prostate cancer using laser doppler flowmetry and color doppler mapping. *Fundamental research.* 2015;1:1861–1863. (In Russ.)].

9. Khazaie K, Blatner NR, Khan MW, Gounari F, Gounaris E, Dennis K, Bonertz A, Tsai FN, Strouch MJ, Cheon E, Phillips JD, Beckhove P, Bentrem DJ. The significant role of mast cells in cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30(1):45–60. Doi: 10.1007/s10555-011-9286-z.

10. Amani S, Shahrooz R, Mortaz E, Hobbenaghi R, Mohammadi R, Khoshfetrat AB. Histomorphometric and immunohistochemical evaluation of angiogenesis in ischemia by tissue engineering in rats: Role of mast cells. *Vet. Res. Forum.* 2019;10(1):23–30. Doi: 10.30466/vrf.2019.34311.

11. Strbian D, Karjalainen-Lindsberg ML, Tatlisumak T, Lindsberg PJ. Cerebral mast cells regulate early ischemic brain swelling and neutrophil accumulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006;26(5):605–612. Doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600228.

12. Javed S, Mitchell K, Sidsworth D, Sellers SL, Reutens-Hernandez J, Massicotte HB, Egger KN, Lee CH, Payne GW. *Inonotus obliquus* attenuates histamine-induced microvascular inflammation. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220776. Doi: 10.1371/journal.pone.0220776.

13. Dyson M, Luke DA. Induction of Mast Cell Degranulation in Skin by Ultrasound. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 1986;33(2):194–201. Doi: 10.1109/TUFFC.1986.26814.

14. Liu HL, Hsieh HY, Lu LA, Kang CW, Wu MF, Lin CY. Low-pressure pulsed focused ultrasound with microbubbles promotes an anticancer immunological response. *J. Transl. Med.* 2012;10(221):1–14. Doi: 10.1186/1479-5876-10-221.

15. Yang H, Tang H, Fan Y, Li C. Effects of focused ultrasound on expression of PAR2, SP and NK1-R in genital skin of SD rats with vulvar lichen simplex chronicus. *J Ther Ultrasound.* 2018;6(2). Doi: 10.1186/s40349-018-0110-x.

16. Burks SR, Ziadloo A, Kim SJ, Nguyen BA, Frank JA. Noninvasive pulsed focused ultrasound allows spatiotemporal control of targeted homing for multiple stem cell types in murine skeletal muscle and the magnitude of cell homing

can be increased through repeated applications. *Stem Cells*. 2013;31(11):2551–2560. Doi: 10.1002/stem.1495.

17. Izadifar Z, Babyn P, Chapman D. Mechanical and biological effects of ultrasound: a review of present knowledge. *Ultrasound Med. Biol.* 2017;43(6):1085–1104. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.023.

18. Белозерцева И. В., Беспалов А. Ю., Большаков О. П. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 57 с. [Belozerceva IV, Bepalov AJu, Bol'shakov OP. Guidance on the use of laboratory animals for scientific and educational purposes in SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova. Saint Petersburg, Izd-vo SPbGMU, 2003:57. (In Russ.)].

19. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr. Physiol.* 2014;4(1):33–89. Doi: 10.1002/cphy.c130015.

20. Abraham SN, John AL St. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(6):440–452. Doi: 10.1038/nri2782.

21. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br. J. Pharmacol.* 2013;170(1):23–37. Doi: 10.1111/bph.12138.

22. Silva EZM da, Jamur MC, Oliver C. Mast Cell Function: A New Vision of an Old Cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014;62(10):698–738. Doi: 10.1369/0022155414545334.

Сведения об авторах

Файзулина Динара Рафаэлевна – ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Грызун Владимир Викторович – д-р мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Беркович Александр Ефимович – зав. лабораторией ультразвуковых технологий ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», e-mail: berkovich_ae@spbstu.ru.

Author information

Faizullina Dinara R. – Assistant of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Grizunov Vladimir V. – Dr. 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: lasmed@yandex.ru.

Berkovich Alexandr E. – The chief of the Ultrasound Technologies Laboratory, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, e-mail: berkovich_ae@spbstu.ru.

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:

с 28.12.2018 г.

- 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).

Дополнительно к вышеприведенному списку с 15.10.2019 г.

- 03.03.01 – Физиология (биологические науки);
- 03.03.01 – Физиология (медицинские науки);
- 14.01.05 – Кардиология (биологические науки);
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (медицинские науки);
- 14.03.03 – Патологическая физиология (биологические 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 *.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 MS 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). При регистрации на сайте журнала всем авторам необходимо указать ORCID!

Структура рукописи должна соответствовать следующему шаблону:

Русскоязычная аннотация

• *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• *Название статьи.*

• *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.

• *Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 200–250 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• *Abstract*. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• *Keywords*. Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (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). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

• *Таблицы* (должны быть выполнены в программе MS Word) 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 перевести на английский язык.

• *Рисунки* (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т. п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

• *Фотографии* и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисунковую подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

• Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

• Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

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.

Правила оформления списка литературы

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, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
- учебники, учебные пособия;
- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
- диссертации;
- авторефераты диссертаций.

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 дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует 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://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J. Y., Lim B. J., Sohn H. J., Shin D., Oh S. H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А. А., Коков А. Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A. A., Kokov A. N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(1):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). 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 относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен 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.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале;

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

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>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • 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

«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:

from December 28th 2018:

- 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)

Additional list from November 15th 2019:

- 03.03.01 – Physiology (Biological Sciences),
- 03.03.01 – Physiology (Medical Sciences),
- 14.01.05 – Cardiology (Biological Sciences),
- 14.03.01 – Human anatomy (Medical Sciences),
- 14.03.03 – Pathological physiology (Medical Sciences),
- 14.03.03 – Pathological physiology (Biological 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. 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 from both sides. 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. The file with the text of the article, uploaded to the form for submission of manuscripts, should contain all the information for publication (including figures and tables). When registering on the journal's website, all authors must indicate ORCID!

Please organize your text according to the following template:

- *Authors of the article.* The authors' names should be indicated as follows: first name, patronym initial, family name (Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov).

- *Article title.*

- *The name of the institution.* It should be official and complete, without abbreviations. 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 the corresponding authors.

- *Annotation of an original article* should be structured: introduction, aims of the study, 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 200–250 words. Abbreviations in annotation must be explained. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Keywords.* Provide 4–10 keywords necessary for indexing purposes.

Full text must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated. The following structure is recommended: introduction, the objective of the study, materials and methods, results, discussion, conclusions.

- *Tables* must be 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.

- *Figures* (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office) must be put in the text and have a numbered legend. In addition, each figure should be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting the article) as a separate file of the software in which the figure was prepared (*.rtf, *.xls, etc.). References to figures in the text are required.

- *Photographs* and other illustrations must be placed in the text and accompanied by a numbered caption. In addition, each photo must be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting an article) as a separate file in *.tif format (*.doc and *.docx – only if additional marks are made on the image). Image resolution should be ≥ 300 dpi.

An image file must be given a name corresponding to the number of the figure 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. Hans Selye).

Additional information

• **Acknowledgements.** This section indicates 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.

• **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 the 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.

References

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.

ATTENTION!

Not cited:

- abstracts if they are not found by search engines;
- textbooks, teaching aids;
- statistical collectors (indicated in page footnotes);
- dissertations;
- abstracts of dissertations.

Sources in the list of references can be printed (published, published by printing) and electronic publications (books with ISBN, or articles from periodicals having ISSN).

Example of a reference: Kim J. Y., Lim B. J., Sohn H. J., Shin D., Oh S. H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

ATTENTION! All authors of publications should be indicated in the list of references!

Information about authors.

Complete information about each author must be provided (full name, academic degree, academic title, position, place of work, e-mail).

5. Ethics statement. In order to publish the results of the original work, it is necessary to indicate that all patients and volunteers who participated in the scientific and clinical study gave written voluntary informed consent to this, which should be kept by the author (s) of the article, and the study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research has been approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

6. Supporting documents. Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format).

Supporting documents include:

1) Referral 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). The letter must state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, that there is no conflict of interest, and article contains no information that is not subject to publishing.

2) Letter of consent 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».

7. Copyright. Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) the authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal;

2) the authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work with reference to its original publication in this journal;

3) the authors have the right to post their article on the Internet before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references citing the article (see the Effect of open access).

THE CONTENTS SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL WEBSITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

Telephone/Fax (812) 338-70-69 • 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