



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 20

2021

№ 2 (78)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Иванов Е. В., Гаврилова С. А., Кошелев В. Б.
Механизмы развития острого ишемического
повреждения головного мозга: клинические
и экспериментальные возможности его коррекции

5

Ivanov E. V., Gavrilova S. A., Koshelev V. B.
Brain acute ischemia mechanisms: implications
to experimental and clinical treatment

**Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Шишкевич А. Н.,
Михайлов С. С., Бессонов Е. Ю., Пачков Д. А.,
Уманцев Е. И., Хандохов А. Я.**

Предикторы реперфузионного синдрома миокарда:
современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы.
Часть 1: Реперфузионные аритмии, необратимое
повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы)

20

**Khbulava G. G., Kozlov K. L., Shishkevich A. N.,
Mikhailov S. S., Bessonov E. Yu., Pachkov D. A.,
Umancev E. I., Khandokhov A. Ya.**
Predictors of myocardial reperfusion syndrome:
a modern view of the issue and current problems.
Part 1: Reperfusion arrhythmias, injury and stunning
myocardium (review of literature)

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Ломова И. П., Кожевникова В. В., Левашкина И. М.,
Хуторов Д. Н., Киндяшова В. В., Макарова Н. В.,
Серебрякова С. В., Тихомирова О. В.**

Ранние маркеры и предикторы цереброваскулярных
заболеваний в группе сотрудников МЧС России
молодого и среднего возраста

27

**Lomova I. P., Kozhevnikova V. V., Levashkina I. M.,
Khutorov D. N., Kindyashova V. V., Serebryakova S. V.,
Tikhomirova O. V.**
Early markers and predictors of cerebrovascular diseases in
a group of young and middle-aged employees
of the EMERCOM of Russia

Засимович В. Н., Зинчук В. В., Иоскевич Н. Н.
Эффект корвитина на кислородный гомеостаз
и газотрансмиттеры крови при ишемии-реперфузии
нижних конечностей

37

Zasimovich V. N., Zinchuk V. V., Ioskevich N. N.
Effect of corvutin on oxygen homeostasis
and blood gas transmitters in ischemia-reperfusion
of the lower limbs

**Семенютин В. Б., Никифорова А. А., Алиев В. А.,
Панунцев Г. К.**

Информативность распределения кровотока
в прецеребральных артериях при определении
гемодинамической значимости каротидного стеноза

45

**Semenyutin V. B., Nikiforova A. A., Aliev V. A.,
Panuntsev G. K.**
Informativity of blood flow distribution
in the precerebral arteries for determining
the hemodynamic significance of carotid stenosis

Горовенко И. И., Пронько Т. П.

Влияние безболевого ишемии миокарда на качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца

52 Gorovenko I. I., Pronko T. P.

Influence of silent myocardial ischemia on the life quality in patients with ischemic heart disease

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

Горячева А. В., Барсков И. В., Дауни Г. Ф., Манухина Е. Б.

Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера

59 Goryacheva A. V., Barskov I. V., Downey H. F., Manukhina Eu. B.

Adaptation to intermittent hypoxia prevents the decrease in cerebral vascular density in rats with experimental Alzheimer's disease

Суковатых Б. С., Фейзиев Э. Э., Суковатых М. Б.

Влияние аутологичной фракции костного мозга и симвастатина на микроциркуляцию мышц голени при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей

65 Sukovatykh B. S., Feyziev E. E., Sukovatykh M. B.

Influence of autologous bone marrow fraction and simvastatin on microcirculation of leg muscles in experimental critical ischemia of the lower limbs

Захаренко А. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Зайцев Д. А., Курсенко Р. В., Сидоров В. В., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г., Свечкова А. А.

Комбинированная оценка жизнеспособности кишки методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии

70 Zacharenko A. A., Belyaev M. A., Trushin A. A., Zaytcev D. A., Kursenko R. V., Sidorov V. V., Yukina G. Y., Sukhorukova E. G., Svechkova A. A.

Combined assessment of intestinal viability using laser doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy

Андрианов В. В., Кульчицкий В. А., Яфарова Г. Г., Токальчик Ю. П., Замаро А. С., Базан Л. В., Богодвид Т. Х., Июдин В. С., Пашкевич С. Г., Досина М. О., Гайнутдинов Х. Л.

Содержание оксида азота и меди в обонятельной луковице мозга крыс после моделирования ишемии головного мозга и интраназального введения мезенхимальных стволовых клеток

77 Andrianov V. V., Kulchitsky V. A., Yafarova G. G., Tokalchik Yu. P., Zamaro A. S., Bazan L. V., Bogodvid T. Kh., Iyudin V. S., Pashkevich S. G., Dosina M. O., Gainutdinov Kh. L.

Content of nitric oxide and copper in the olfactory bulbs of the rats brain after modeling of cerebral stroke and intranasal administration of mesenchymal stem cells

Семенцов А. С., Нарыжная Н. В., Сиротина М. А., Маслов Л. Н.

Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования

87 Sementsov A. S., Naryzhnaya N. V., Sirotina M. A., Maslov L. N.

The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning

Юбилеи

Anniversaries

100 лет со дня рождения всемирно известного грузинского патофизиолога профессора Георгия Иосифович Мchedlishvili

92 100 years since the birth of worldwide famous Georgian professor of pathophysiology Giorgi Iosifovich Mchedlishvili

Информация о научных конференциях

94 Information about scientific conferences

Правила для авторов

95 Author guidelines

Regional blood circulation 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)
Scientific Editor,
V. A. Pugach (Saint-Petersburg, Russia)
Executive Secretary,
V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia),
N. A. Bubnova (Saint-Petersburg, Russia),
M. M. Galagudza (Saint-Petersburg, Russia),
V. I. Kozlov (Moscow, 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),
Alexander Brill (Birmingham, United Kingdom),
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),
K. V. Zhmerenetsky (Khabarovsk, Russia),
O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia),
V. B. Koshelev (Moscow, Russia),
A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),
G. I. Lobov (Saint-Petersburg, Russia),
L. N. Maslov (Tomsk, Russia),
V. E. Milyukov (Moscow, Russia),
Nodar Mitagvaria (Tbilisi, Georgia),
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. — научный редактор (Санкт-Петербург),
к. б. н. Пугач В. А. — 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),
д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),
д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),
профессор Бриль А. Г. (Бирмингем, Великобритания),
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),
чл.-корр. РАН, доцент Жмеренецкий К. В. (Хабаровск),
д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
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 Маслов Л. Н. (Томск),
д. м. н., профессор Милуков В. Е. (Москва),
профессор Митагвария Н. П. (Тбилиси, Грузия),
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: 20.05.2021 г.
Формат: А4
Печать офсетная
Тираж 1000
Заказ № 185

Уважаемые коллеги!



Перед вами тематический номер журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», посвященный проблемам ишемии органов и тканей. Актуальность и практическую значимость исследований в этом направлении трудно переоценить. Номер открывают две обзорные статьи, посвященные проблемам ишемического повреждения головного мозга и прогностическим параметрам реперфузионного миокарда.

Оригинальные клинические исследования представлены четырьмя статьями. Наши коллеги из Республики Беларусь анализируют эффекты корвитина при ишемии-реперфузии нижних конечностей. В работе И. И. Горovenko и Т. П. Пронько изучается влияние безболевого ишемии миокарда на качество жизни с ишемической болезнью сердца. Работа И. П. Ломовой

и др. посвящена ранним маркерам и предикторам цереброваскулярных заболеваний. В статье В. Б. Семенютина и др. анализируется информативность распределения кровотока в прецеребральных артериях при определении гемодинамической значимости каротидного стеноза.

Экспериментальные статьи открывает работа интернационального коллектива авторов, показавших защитное влияние адаптации к гипоксии на развитие экспериментальной болезни Альцгеймера. Работа томских коллег расширяет наши представления о роли активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования. Влиянию аутологичной фракции костного мозга и симвастатина на микроциркуляцию мышц голени при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей посвящена работа Б. С. Суковатых и др. Комбинированная оценка жизнеспособности кишки методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии осуществлена в работе А. А. Захаренко и др. Влиянию мезенхимальных стволовых клеток на экспериментальную ишемию головного мозга посвящена работа В. В. Андрианова и др.

Есть основания полагать, что материалы данного тематического номера будут интересны широкому спектру специалистов, а также студентам и ординаторам.

С уважением, доктор биологических наук, заслуженный профессор МГУ, член редакционного совета журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», заведующий кафедрой физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, *В. Б. Кошелев*

УДК 616-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19

Е. В. ИВАНОВ, С. А. ГАВРИЛОВА, В. Б. КОШЕЛЕВ

Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его коррекции

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

E-mail: ivanov101@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.03.21 г.; принята к печати 16.04.21 г.

Резюме

В обзоре рассмотрены современные представления о развитии ишемического повреждения головного мозга и основные терапевтические подходы. В настоящее время очерчен круг патологических факторов, влияющих на выживание нейронов и глиальных клеток в очаге ишемии: деполяризация, цитотоксический и вазогенный отек, кальциевая перегрузка, эксайтотоксичность, воспаление, повреждение свободными радикалами. Эффективная и быстрая реперфузия существенно улучшает состояние пациентов, но другие подходы к лечению инфаркта не вошли в клиническую практику. Исследуются десятки препаратов, направленных на компенсацию отдельных патогенетических звеньев инфаркта (нейропротекторы), но они оказываются неэффективны в крупных клинических исследованиях.

Причиной неэффективности нейропротекторных препаратов может быть недостаточное понимание значения мишени лекарственного средства. Многие эффективные в доклинических исследованиях препараты не были изучены в крупных клинических исследованиях. Дополнительные патогенетические механизмы, описанные в последнее десятилетие, расширяют наши знания о природе инфаркта головного мозга и могут служить перспективными направлениями для разработки новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт головного мозга, нейропротекция, ишемия, ишемия/реперфузия, нейроиммунитет, свободные радикалы, отек головного мозга, эксайтотоксичность, кальциевая перегрузка

Для цитирования: Иванов Е. В., Гаврилова С. А., Кошелев В. Б. Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его коррекции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):5–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19.

UDC 616-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19

E. V. IVANOV, S. A. GAVRILOVA, V. B. KOSHELEV

Brain acute ischemia mechanisms: implications to experimental and clinical treatment

M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

E-mail: ivanov101@gmail.com

Received 23.03.21; accepted 16.04.21

Summary

We have reviewed current understanding of ischemic brain damage and the main therapeutic approaches. Pathological factors affecting the survival of neurons and glial cells in the focus of ischemia are outlined: depolarization, cytotoxic and vasogenic edema, calcium overload, excitotoxicity, inflammation, free radical damage. Effective and rapid reperfusion significantly improves patient's survival and functional outcomes, but other approaches to brain infarction treatment did not approve their effectiveness in large clinical trials. Dozens of drugs (neuroprotectors) are being studied in order to compensate isolated pathological brain ischemia pathways and to increase cellular survival, but they were ineffective in large clinical trials.

The reason for the ineffectiveness of neuroprotective drugs may be a lack of understanding of the drug targets real importance. Many drugs that have shown promising results in preclinical studies have not been studied in large clinical trials until now. Additional pathogenetic mechanisms revealed in the last decade expand our knowledge about the brain infarction and may become promising directions for the development of new therapeutic approaches.

Keywords: ACE (Acute Cerebrovascular Event), brain infarction, neuroprotection, ischemia, ischemia/reperfusion, neuroimmunity, free radicals, brain edema, excitotoxicity, calcium overload

For citation: Ivanov E. V., Gavrilova S. A., Koshelev V. B. Brain acute ischemia mechanisms: implications to experimental and clinical treatment. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):5–19. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-5-19.

Введение

Эпидемиология острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) неутешительна: на протяжении всего времени исследования число случаев болезни растет, как и общее число смертей. В 2016 г. ОНМК диагностировали у 13,7 млн человек, из них умерли 5,5 млн [1]. Улучшение экономических показателей и качества системы здравоохранения уменьшает относительную смертность от ОНМК, при этом общее число заболевших растет. Так, в Китае на волне экономического роста заболеваемость ОНМК возросла с 128,3 случая на 100 тыс. человек в 1980 г. до 298,7 случая на 100 тыс. человек в 2013 г., при этом относительная смертность от ОНМК снизилась в 1,5 раза [2]. ОНМК также выходит на первые позиции в мире по количеству потерянных лет здоровой жизни (Disability Adjusted Life Years, DALY) и лет жизни, потерянных вследствие преждевременной смерти (Years of Life Lost, YLLs) [3]. Рост абсолютных значений смертности от ОНМК в развитых странах сопровождается замедлением снижения относительной смертности [4]. В высокой степени такой результат связан с недостаточным финансированием, которое смещено в сторону исследования других направлений в медицинской науке. В 2000-е гг. финансирование программ исследования новых препаратов для лечения ОНМК составляло около 10 % от финансирования исследований препаратов для лечения онкологических заболеваний [5].

Среди всех ОНМК инфаркт головного мозга составляет около 70 %. Ишемия развивается вследствие тромбоза или эмболии артерий, кровоснабжающих головной мозг. Эмболия чаще всего вызвана тромбами, которые могли образоваться в камерах сердца (фибрилляция желудочков, инфаркт миокарда, бактериальный эндокардит) или в крупных сосудах (атеросклероз сонных артерий). Реже встречаются септические, воздушные, жировые и парадоксальные венозные эмболы. Тромбоз сосудов головного мозга чаще всего связан с атеросклерозом, реже – с васкулитами или диссекцией артерий [6, 7]. Клинические проявления ишемического ОНМК зависят от области нарушенного кровообращения и связаны с высокой специализацией этих отделов головного мозга. В обзоре освещены общие аспекты патогенеза и лечения и основные направления разработок фармакологических препаратов, защищающих мозг от инфаркта головного мозга, не затрагивая специфических осложнений ОНМК определенной локализации.

Современные протоколы ведения ишемического ОНМК

В течение последних десятилетий утвердился консенсус в области оптимального протокола диагностики и лечения ОНМК на основе результатов существующих клинических исследований. Клинические рекомендации АНА/ASA 2019 г. и ESO 2008 г. с тематическими дополнениями 2010–2020 гг. предлагают схожие алгоритмы диагностики и лечения, за исключением небольших деталей [8, 9]. «Опорным камнем» ведения ОНМК в настоящее время является ранняя подготовка к возможному тромболизису.

Для этого требуются быстрое распознавание симптомов ОНМК, экстренная транспортировка в клинику, оперативная дифференциальная лучевая диагностика ишемического и геморрагического ОНМК [10]. В случае обнаружения крупного тромба в течение 6 ч после начала ишемии лучшим лечением с высоким уровнем доказанности считается сочетание механической тромбоэктомии и тромболизиса. При небольших тромбозах или при отсутствии возможностей для выполнения тромбоэктомии тромболизис с помощью алтеплазы может быть проведен в течение 4,5 ч после начала ишемии [11, 12]. В последующем возможные осложнения реперфузии и тромболизиса уравнивают возможную пользу от восстановления кровотока, и проведение вмешательства становится неоправданным.

Второй компонент лечения подразумевает контроль острых осложнений инфаркта головного мозга, а также факторов, усугубляющих течение ОНМК. К последним относятся высокое артериальное давление, низкая оксигенация, гипер- и гипогликемия, гипертермия. Некоторые из этих факторов должны быть купированы сразу (гипогликемия, гипертермия, низкая оксигенация), другие требуют тщательного клинического мониторинга [10]. Низкое артериальное давление (АД) при ОНМК опасно так же, как и высокое, поэтому активное снижение АД производят только при систолическом АД выше 180 мм рт. ст. [13, 14]. Гипогликемия существенно опаснее для головного мозга, чем гипергликемия, поэтому сахароснижающую терапию проводят только при строгом контроле концентрации глюкозы в крови. Результаты клинических исследований эффективности сахароснижающей терапии при ОНМК до настоящего времени остаются противоречивыми [15, 16].

Наиболее опасным острым осложнением ОНМК является отек головного мозга. Значительный отек не только приводит к вторичному повреждению тканей, но и угрожает жизни пациента [17–19]. В зависимости от степени отека и наличия угрозы вклинения головного мозга применяются осмотические диуретики, короткая гипervентиляция и хирургическая декомпрессия. Оказались неэффективны глюкокортикостероиды и барбитураты; несмотря на отсутствие положительных результатов, до настоящего времени продолжают испытывать различные формы локальной гипотермии [9, 20]. Нередкими осложнениями ишемического ОНМК являются эпилептические припадки. Согласно современным данным, терапия при их развитии не должна отличаться от обычной медикаментозной терапии при эпилепсии другой этиологии для данного типа судорог. Не рекомендовано профилактическое применение противосудорожных препаратов [8].

Третий компонент терапии инфаркта головного мозга предполагает предотвращение повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе ОНМК, риск которых многократно возрастает. Для этого пациенты обязательно получают терапию, направленную на этиологические факторы развития сердечно-сосудистых патологий (коррекция дислипидемии, фибрилляции предсердий, артериальной гипертензии, сахарного диабета) и антитромботическую терапию [8–10].

Современные клинические рекомендации не включают в себя дополнительных лекарственных препаратов, которые могли бы непосредственно повлиять на ткани в очаге ишемического повреждения, ограничить распространение воспаления или защитить нейроны от реперфузионного повреждения [8, 9]. Препараты с указанными механизмами воздействия объединяют под зонтичным термином «нейропротекторы». Несмотря на сотни успешных доклинических исследований и некоторое число небольших успешных клинических испытаний, крупные клинические исследования не показали эффективности какого-либо из нейропротекторов [21–25].

Для большинства препаратов из этой группы многоцентровые исследования не были проведены или только планируются, существуют и другие причины, по которым ни один нейропротектор не дошел до широкого клинического применения при ОНМК [25]. Как было указано выше, общий объем финансирования исследований в этой области существенно ниже, чем, например, в онкологии. При большом числе прошедших доклинические исследования в различных научных учреждениях нейропротекторов дальнейшее финансирование полномасштабных испытаний большинства из них невозможно [5, 26]. Многие нейропротекторы воздействуют как на отрицательные, так и на положительные стороны патологических факторов. Например, в небольших концентрациях вещества являются сигнальными молекулами, активирующими приспособление клеток к гипоксии, а в больших концентрациях повреждают клетки [24, 25].

Далее рассмотрены общая картина патогенеза ишемического ОНМК, основные механизмы ишемического и реперфузионного повреждения мозга и группы препаратов, которые могут улучшить течение ОНМК, воздействуя на данное патологическое звено.

Основные звенья развития ишемического повреждения

Как правило, ишемическое ОНМК развивается остро на фоне полного недостатка кровоснабжения бассейна пораженной артерии. Центром зоны ишемии считается область, в которой кровоток снижен до критического уровня. В зависимости от метода измерения, в центре инфаркта кровоток снижается до 4,8–8,4 мл на 100 г ткани мозга. Ткани мозга с таким уровнем кровотока подвергаются некрозу вне зависимости от применяемых методов лечения и составляют ядро ишемического повреждения [27–29].

Вокруг ишемического ядра формируется так называемая область полутени (пенумбры), в которой степень гипоксии и повреждения клеток прогрессивно снижается в направлении от ядра ишемии к участкам коллатерального кровоснабжения. Кровоток в зоне пенумбры меньше 14,1–35 мл на 100 г ткани мозга [29]. Чем ближе к ядру ишемии находится нервная ткань, тем быстрее гибнут находящиеся в ней клетки. По некоторым данным, каждая минута продолжающейся ишемии приводит к гибели в среднем 1,9 млн нейронов, потере 14 млрд синапсов и 12 км нервных окончаний. При этом суммарные потери мозга за 1 ч

ишемии соответствуют 3,6 года естественного старения [30].

Подвергнутые ишемии различной степени выраженности нейроны, клетки нейроглии и эндотелиальные клетки сосудов головного мозга переносят воздействие внутриклеточных метаболических нарушений, сдвига ионного баланса и осмотического статуса, летальной деполяризации, кальциевой перегрузки, образования свободных радикалов и других токсичных соединений, иммунной реакции с элементами аутоиммунитета, эксайтотоксичных медиаторов [31–37].

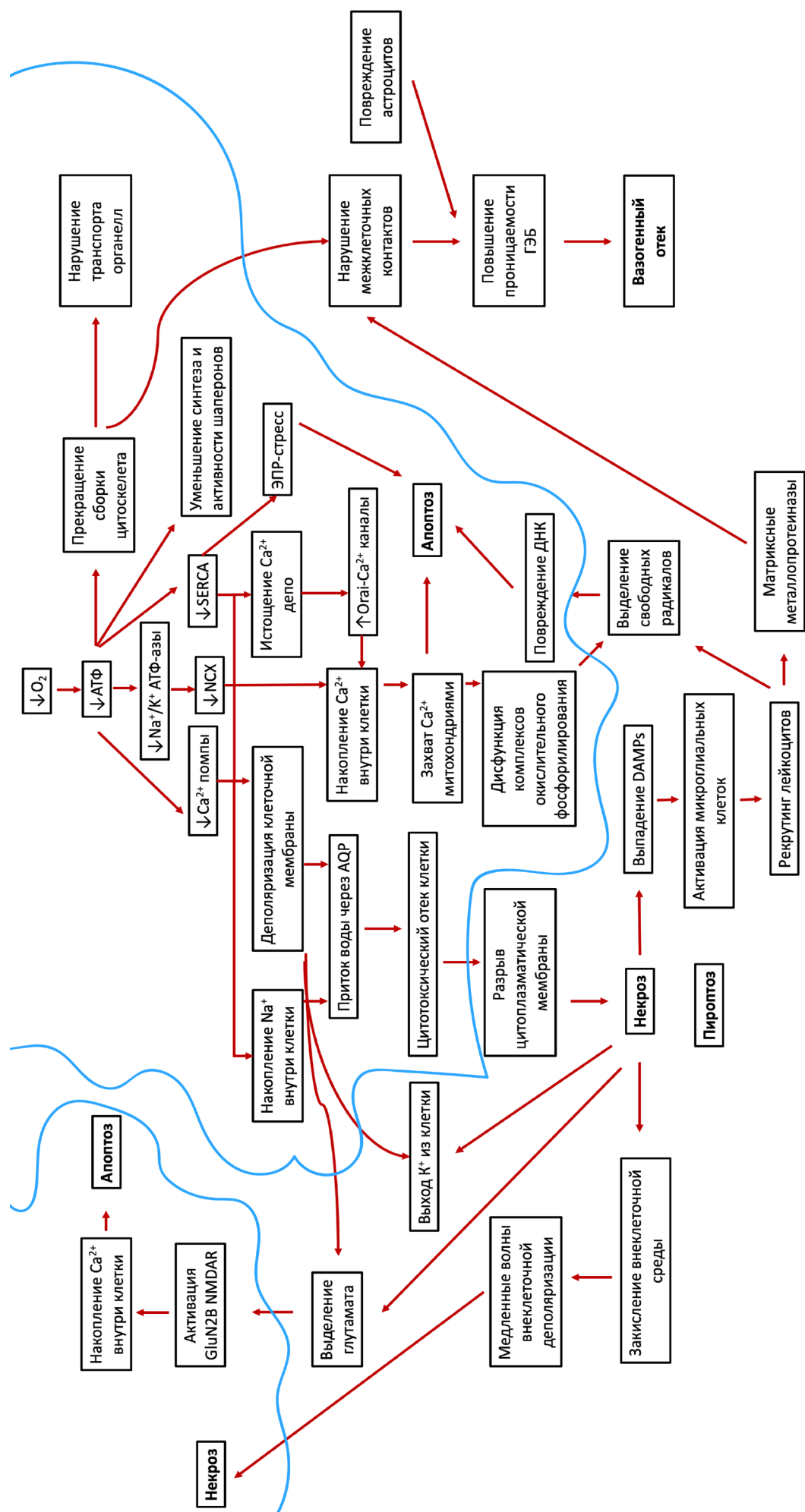
Снижение концентрации АТФ напрямую приводит к деполяризации мембраны, накоплению кальция в цитоплазме и выходу калия из клетки [38]. В результате деполяризации и разрушения клеток повышается концентрация глутамата, которые вызывает феномен эксайтотоксичности – повреждения нейронов посредством кальциевой перегрузки и запуска апоптоза [39, 40]. Кальций в составе с комплексами белков-регуляторов, как вторичный посредник, активирует кальцийзависимые пути апоптоза [38, 41, 42]. Митохондрии при ишемии активируют образование свободных радикалов и реализуют апоптоз [43, 44]. Общее нарушение ионных градиентов приводит к цитотоксическому отеку клеток, в результате чего происходит осмотический разрыв мембраны и некроз [17]. Распад нейронов и глиальных клеток приводит к увеличению концентрации калия и других токсичных метаболитов во внеклеточной среде [40]. Отдельно в литературе обсуждается вопрос о цитотоксическом действии микроэлементов, наиболее часто – ионов цинка, попадающих во внеклеточное пространство в результате работы синапсов возбуждающих нейронов [45]. Накопление внеклеточного K^+ , наряду с другими причинами, вызывает волны медленной деполяризации, распространяющиеся от центра очага ишемии к его периферии и интактным тканям, при этом каждая волна расширяет область некроза [37, 46, 47].

В результате распада клеток и повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) происходит развитие выраженной иммунной реакции [48]. Клетки микроглии запускают воспаление в мозге, но при разрушении ГЭБ также вовлекаются лейкоциты, негативно влияющие на состояние нервной ткани. Участие в воспалительной реакции, наряду с ишемическим повреждением, приводит к потере функциональной активности глиальных клеток [49, 50].

Совокупность повреждающих факторов в течение суток при отсутствии лечения расширяет область ишемии в несколько раз. Наиболее эффективным средством для ограничения области ишемии является быстрая реперфузия. Далее мы рассмотрим более подробно отдельные компоненты повреждения клеток пенумбры, препараты, действующие на данное звено ишемического ОНМК, возможные причины их неудачного применения и перспективы развития.

Ионный дисбаланс и цитотоксический отек

Первичное повреждение нервной ткани при ишемии связано с истощением запасов АТФ в клетке из-за недостатка кислорода и субстратов. Общеизвестно, что нейроны являются наименее устойчивыми



Ишемический каскад при инфаркте головного мозга. Голубым контуром очерчены внутриклеточные события
Ischemic cascade after brain infarction. Blue edge outlines intercellular events

к гипоксии клетками, хотя толерантность к гипоксии существенно различается у нейронов с разной функциональной активностью. Наиболее активно потребляют кислород пирамидальные нейроны гиппокампа, в которых экстремальная гипоксия истощает запасы АТФ за 2–4 мин и вызывает критическую деполяризацию, приводящую к некрозу нейрона за 5 мин [51, 52]. Более устойчивые к гипоксии клетки начинают испытывать энергетический дефицит через 10–20 мин при уменьшении метаболической активности [52, 53]. Непосредственно уменьшение количества АТФ в клетке приводит к нарушению работы нескольких энергозависимых механизмов.

1. Нарушение работы первично-активных транспортеров. Инактивация натрий-калиевой АТФ-азы уменьшает активность вторично активных переносчиков, функционирующего за счет градиента концентрации натрия. Наиболее значимый из них – натрий/кальциевый транспортер (NCX) [54]. Уменьшается активность АТФ-зависимой кальциевой помпы. Дополнительно увеличению концентрации кальция в клетке способствует дисфункция АТФ-зависимых кальциевых насосов в ЭПР (SERCA) [55]. В результате значительно возрастает концентрация кальция в клетке, что также приводит к открытию кальций-зависимых каналов. Происходит выраженная деполяризация цитоплазматической мембраны [40].

2. В ЭПР прекращается синтез белков, в том числе белков теплового шока. В результате ферменты в клетке теряют свою конформацию, накапливаются неправильно свернутые белки. Это запускает один из механизмов запрограммированной клеточной гибели через димеризацию внутриклеточного рецептора IRE1 [56].

3. Нарушается образование цитоскелета, которое всегда происходит в steady-state-режиме («сборка-разборка»). В результате нарушается форма клетки, теряется направление ее отростков, нарушаются межклеточные и тканевые контакты и перемещение органелл, в том числе аксональный транспорт [57].

Совокупность патологических событий приводит к выраженной деполяризации цитоплазматической мембраны, накоплению натрия и кальция внутри клетки, внутреннее содержимое клетки становится гиперосмотическим, и через аквапориновые каналы поступает большое количество воды, приводя к цитотоксическому отеку. Значительный отек вызывает разрыв цитоплазматической мембраны, что необратимо ведет к некрозу [17]. Менее пострадавшие клетки испытывают отек митохондрий, связанный с кальциевой перегрузкой, в результате чего запускаются механизмы апоптоза [58].

Деполяризация нейронов вокруг очага ишемии сопровождается распространением медленных волн деполяризации, затрагивающих нейроны пенумбры, окружающие здоровые нервные ткани и мышцы сосудов. Скорость распространения волн деполяризации составляет 2–5 мм/мин, для клеток вокруг области некроза, как правило, они становятся причиной клеточной гибели [37]. В переживших волну деполяризации нейронах на 5–15 мин и более, в зависимости от состояния клетки, прекращается электрическая активность. Волна сопровождается усилением клеточ-

ного отека и закислением межклеточной жидкости (снижение pH с 7,3 до 6,9). Классическое объяснение медленных волн деполяризации включает в себя выход ионов калия из разрушенных клеток и выделение эксайтотоксичных медиаторов [46]. Распространение волн медленной деполяризации захватывает и глиальные клетки, вызывая в них опустошение кальциевых депо, однако последствия их участия пока точно не изучены [59]. В результате нарушения регуляции депо астроциты могут достаточно активно выделять кальций в межклеточное пространство [60].

В здоровых тканях распространение волн деполяризации вызывает кратковременный прирост кровотока на 100–200 % (на 1–2 мин), который сменяется длительной (1–2 ч) депрессией мозгового кровотока. В области пенумбры после инфаркта усиление кровотока практически не наблюдается, а степень снижения кровотока сильно варьирует в разных областях. Суммарно волны деполяризации вносят существенный вклад во вторичную ишемию нервной ткани после ОНМК [47].

Распространение деполяризации по тканям приводит к патологическому повреждению всех затронутых структур, включая сосуды пенумбры, ранее не вовлеченные в ишемию. Наряду с нейронами, эндотелиоциты экспрессируют на цитоплазматической мембране широкий спектр катионных каналов. В условиях закисления среды и повышения концентрации калия в межклеточной жидкости в эндотелии активируются pH-зависимые, кальцийзависимые и некоторые другие неселективные катионные каналы [36]. В результате этого происходит накопление ионов, отек эндотелия, и вода из просвета сосудов через эндотелиоциты перекачивается в межклеточную жидкость (ионный отек) [17]. Совокупность повреждающих факторов может привести к комплексному повреждению сосуда, в результате чего может сформироваться вазогенный отек головного мозга. И цитотоксический, и ионный, и вазогенный отеки могут иметь достаточно существенные клинические проявления, но последний в наибольшей степени угрожает острыми осложнениями ишемического ОНМК [17, 20, 21].

Клеточный и тканевой отек является основным следствием метаболических и ионных нарушений при инфаркте головного мозга. Неудивительно, что множество фармакологических воздействий направлено на уменьшение выраженности отека и предотвращение его формирования.

Осмотические диуретики применяются при выраженном клиническом отеке головного мозга, и они включены в современные рекомендации по лечению ОНМК [8, 9]. В течение длительного времени для лечения отека головного мозга пытались применять глюкокортикостероиды (дексаметазон), однако большое число клинических испытаний показали их неэффективность при ОНМК. Предотвращение цитотоксического отека связывают с блокаторами различных ионных каналов и переносчиков, а также аквапоринов. Пироксикам в модели ОНМК у крыс оказал не только противовоспалительное действие, но и блокировал аквапорины 4-го типа (AQP4), уменьшая размер зоны некроза. Селективный блокатор AQP-4 TGN-020 показал

существенную эффективность в доклинических исследованиях на грызунах, уменьшая отек головного мозга, зону ишемии, увеличивая выживаемость животных [61, 62]. В исследованиях на животных уменьшение отека после ОНМК также показали ингибитор катионных каналов глибенкламид и ингибитор натрий-калий-хлорного котранспортера буметанид. Глибенкламид увеличил выживаемость грызунов, уменьшил область инфаркта и отека, снизил частоту конверсии ишемического ОНМК в геморрагический [63–65]. В клиническом исследовании на 253 пациентах глибенкламид не изменил функциональные исходы через 6 месяцев и показал тенденцию, но не значимые различия к уменьшению риска смерти и инвалидности при тяжелом гемисферальном ОНМК. По данным лучевой терапии, у пациентов, получавших глибенкламид, уменьшился отек головного мозга [66].

Кальциевая перегрузка и эксайтотоксичность

Неконтролируемое нарастание концентрации кальция в цитоплазме является ключевым патологическим нарушением в нейрональных и нейроглиальных клетках после ишемии, если первичная деполяризация не приводит к некрозу. Кальций является вторичным мессенджером, но в норме его концентрация строго контролируется откачкой из цитоплазмы в ЭПР и во внеклеточную жидкость [38]. Дисфункция механизмов удаления кальция может сопровождаться дополнительной активацией кальциевых каналов эксайтотоксичными медиаторами (описано ниже). Кальций напрямую увеличивает активность многих протеаз, фосфолипаз и нуклеаз, запуская деструкцию внутриклеточных компонентов [67, 68]. При истощении кальциевых депо ЭПР запускает еще один механизм входа кальция из межклеточной жидкости: через депозависимые кальциевые каналы. В основном они состоят из *Orai*-субъединиц и отличаются по своим свойствам от типичных кальциевых каналов. У мышей, нокаутных по гену *Orai2*, область некроза после ишемического ОНМК существенно уменьшается [41].

Митохондрии являются резервным депо кальция: в норме кальций накапливается в ЭПР, но при значительном повышении его концентрации в цитоплазме активируются кальцийзависимые кальциевые каналы митохондрий. Значительный приток кальция внутрь митохондрий приводит к их деполяризации, нарушает метаболическую активность и запускает митохондриальный путь апоптоза [69]. При высокой концентрации кальция и деполяризации внутренней мембраны митохондрии формируется так называемая митохондриальная пора. Эта структура состоит из нормальных белков митохондриальной мембраны, которые при неблагоприятных условиях полимеризуются и образуют крупное отверстие, через которое в цитоплазму выходит цитохром C, который запускает нижележащие апоптотические каскады [67]. Апоптоз является более благоприятным процессом для ткани, чем некроз. Кроме того, апоптотические каскады требуют наличия АТФ для осуществления скоординированной деградации клетки. Такой путь характерен только для области пенумбры, где сохраняется достаточная концентрация кислорода и клетки

поддерживают определенный энергетический баланс [58]. Апоптоз вызывает выраженную активацию воспалительной реакции, но безопасен для соседних клеток, в то время как некроз приводит к распространению внутриклеточных метаболитов. Последние не только являются иммуногенными сигналами, но и напрямую влияют на состояние нервной ткани, как было описано выше [70].

Нарастающее накопление кальция в синаптических терминалах приводит к неконтролируемому выделению нейромедиаторов, кроме того, медиаторы высвобождаются при разрушении нейронов и нейроглиальных клеток. Хотя этот процесс затрагивает все типы нейромедиаторов, практически не описаны последствия высвобождения тормозных медиаторов, таких как ГАМК. Избыток возбуждающих нейромедиаторов, в особенности глутамата, напрямую ассоциирован с эксайтотоксичностью – гибелью нейронов из-за чрезмерной активации [33]. Среди большого количества рецепторов глутамата особое значение придается N-метил-D-аспартатным рецепторам (NMDAR), которые при активации пропускают деполяризующий катионный ток [71, 72].

Накопление натрия и кальция в цитоплазме характерно для подвергнутых выраженной ишемии нейронов. В результате эксайтотоксичного действия глутамата кальциевая перегрузка затрагивает относительно сохраненные нейроны в области пенумбры, в результате чего те подвергаются цитотоксическому отеку и апоптозу по тем же механизмам, что и деполяризованные ишемией клетки [73].

NMDAR является одним из наиболее распространенных рецепторов в ЦНС, кроме того, многие другие рецепторы запускают кальциевые токи в клетку. С чем может быть связано столь сильное различие в эффектах при обычной и эксайтотоксичной активации? Наиболее исследованная концепция в настоящее время предполагает, что связанные с эксайтотоксичностью NMDAR расположены не в тех же областях нейрона, что и участвующие в обычной генерации ПД рецепторы. Опасные для клетки NMDAR локализованы в большем количестве на экstrasинаптических участках цитоплазматической мембраны и ассоциированы с другим набором сигнальных белков [74]. Кроме того, «сигнальные» и «эксайтотоксичные» NMDAR состоят из разных субъединиц: первые образованы мономерами GluN2A, вторые – GluN2B. С-конец последних связан с белками каскадов клеточной гибели, таким образом, активация эксайтотоксичных глутаматных рецепторов может напрямую запускать апоптоз [75–77]. Кроме того, киназа DAPK1, активируемая последними, фосфорилирует С-конец GluN2B, облегчая ток кальция через NMDAR эксайтотоксичного типа, что замыкает петлю положительной обратной связи. Рядом с рецепторами также локализуется кальпаин I – активируемая кальцием протеаза, расщепляющая антиапоптотические белки, протективные рецепторы и транспортеры кальция [71, 72, 78].

Эксайтотоксичность была одним из наиболее полно и давно описанных механизмов гибели нейронов при ОНМК, поэтому большое число препаратов было разработано для уменьшения ее проявлений.

Большинство из них показали значимую эффективность в доклинических исследованиях и не показали или показали небольшую эффективность в клинических испытаниях. Для уменьшения деполяризации клеток и выделения глутамата использовали блокаторы натриевых и кальциевых каналов. Блокаторы натриевых каналов лифаризин и сипатригин показали незначительную клиническую эффективность в КИ II фазы. Препараты незначительно улучшали функциональные исходы через 90 суток, но не влияли на выживаемость пациентов и случаи тяжелых функциональных нарушений, дальнейшие исследования не проводились [79, 80].

Не показали клинической эффективности препараты и прекурсоры тормозных аминокислот, и блокаторы возбуждающих аминокислот [81–83]. Сульфат магния (магнезия) была выбрана по ряду действий, включая блокирование кальциевых каналов N-типа и уменьшение отека, но многочисленные клинические исследования не показали достаточных оснований для использования при ОНМК. В исследованиях, включавших в себя несколько тысяч пациентов, препарат не повлиял на смертность, риск тяжелых осложнений и функциональные исходы ОНМК через 90 суток [84–87]. Не показал клинической эффективности при ОНМК NA-1 (Tat-NR2B9c) – блокатор белка постсинаптической плотности 95, связывающего эксайтотоксичный NMDAR с проапоптотическими сигнальными путями [88]. У крыс препарат уменьшал размеры зоны некроза и функциональные исходы после ОНМК [89]. Неринетид – эйкозапептид, блокирующий ту же мишень, – был исследован в клиническом испытании с участием 1105 пациентов. Показатели функционального восстановления через 90 суток, смертность и частота развития осложнений не различались между экспериментальной и контрольной группами [90]. Перитонеальный диализ был предложен для удаления избытка нейромедиаторов из крови. У лабораторных животных применение диализа существенно снизило концентрацию глутамата в очаге инфаркта, результаты клинических испытаний еще не опубликованы [91]. Значительно снизить концентрацию глутамата в крови можно также методом гемофильтрации, однако клиническая эффективность таких методов при ОНМК еще не установлена [92].

Воспалительное повреждение при инфаркте головного мозга

Воспалительная реакция, с одной стороны, необходима для удаления остатков некротизированных тканей и запуска репаративных процессов, но с другой – повреждает здоровые и находящиеся в пограничном состоянии клетки [31, 93].

В течение первых часов ишемии в мозге развивается некроз, цитоплазма некротизированных клеток с продуктами метаболизма распространяется в окружающие ткани. Многие внутриклеточные вещества выступают в роли молекул, ассоциированных с повреждением (Damage associated molecular patterns, DAMPs). К ним относятся ионы калия, некоторые фосфолипиды, внутриклеточные ферменты, например, гексокиназы. В любых тканях при повреждении

DAMPs активируют рецепторы врожденного иммунитета – TLR, NLR и др. [94, 95]. В мозге большая часть таких рецепторов расположена на клетках микроглии, которые в связи с иммунопривилегированным положением нервной системы осуществляют основные иммунные функции. В условиях ишемического повреждения гематоэнцефалический барьер повреждается, и в область ишемии могут мигрировать лейкоциты, которые также активируются и принимают участие в воспалительной реакции.

И в микроглиальных, и в лейкоцитарных клетках воздействие DAMPs активирует два основных внутриклеточных пути. Активация разных типов рецепторов в конечной точке задействует транскрипционный фактор NF- κ B, который вызывает синтез специфичных для клетки цитокинов, хемокинов и ферментов для реализации первого этапа воспалительной реакции. NLRP3-рецепторы при активации DAMPs олигомеризуются, образуя так называемую инфламмосому – молекулярную машину, которая активирует каспазу-1, которая, в свою очередь, разрезает предшественник интерлейкина-1, образуя его активную форму. Интерлейкин-1 – важнейший медиатор врожденного иммунитета. Он активирует все процессы воспаления, поляризует иммунные клетки по провоспалительному фенотипу, вызывает рекрутинг лейкоцитов из кровотока. Активация инфламмосомы нередко провоцирует повреждающее действие иммунитета. Чрезмерная активность инфламмосом может привести к гибели клетки по особому механизму – пироптозу. Блокирование NLRP3 рассматривают как перспективный подход к ограничению воспаления при ишемическом инсульте [96]. В доклинических исследованиях размер области некроза уменьшали вещества, прямо или косвенно блокирующие образование инфламмосом: глибурид, синоменин, MCC950, блокаторы VDUP1 (vitamin D3 up-regulated protein-1, один из активирующих NLRP3 белков) [97, 98].

Активированные клетки вокруг очага повреждения рекрутируют новые иммунные клетки в очаг воспаления. Активированная микроглия морфологически не отличима от макрофагов моноцитарного происхождения, но считается более безопасной для нервных клеток. Хемокины CCL5 и CXCL4 привлекли особое внимание своей способностью образовывать гетеродимеры, которые более активны и в большей степени ответственны за рекрутинг лейкоцитов в поврежденную часть головного мозга [99, 100]. В условиях повреждения ГЭБ хемокины в очаге ишемического ОНМК привлекают как микроглиальные клетки, так и моноциты. Синтетический пептид, блокирующий олигомеризацию хемокинов, у мышей уменьшил инфильтрацию мозга нейтрофилами и моноцитами, но не повлиял на число микроглиальных макрофагов [101].

Активное участие нейтрофилов и моноцитарных макрофагов приводит к продукции большого количества эффекторных воспалительных соединений: активных форм кислорода, металлопротеиназ и других ферментов.

Первично ГЭБ компрометируется из-за гибели или дисфункции астроцитов, перицитов и эндотелиальных

клеток, которые его образуют. Привлеченные хемокинами, лейкоциты при экстравазации выделяют ферменты, разрушающие плотные контакты между клетками эндотелия. В процессе расщепления некротического детрита лейкоциты также выделяют матриксные металлопротеиназы, например, ММР-2 и ММР-9, которые расщепляют также и плотные контакты, и компоненты базальной мембраны эндотелия [102]. При повреждении ГЭБ повышается проницаемость сосудов и развивается вазогенный отек – одно из основных осложнений инфаркта головного мозга [48, 103].

Соотношение участия иммунных клеток крови и микроглии в некоторой степени определяет выраженность повреждающего действия иммунного ответа при инфаркте мозга. С одной стороны, снижение числа микроглиальных клеток усиливает воспаление и повреждение мозга у мышей при моделировании ишемии [49, 104]. С другой стороны, воспалительная активация микроглиальных клеток также может иметь негативные последствия для мозга. В нормальном состоянии микроглия поддерживает контакт с нейронами через глиальный рецептор CD200R и его лиганд на поверхности нейронов – CD200. У трансгенных мышей с дефицитом CD200R1 смертность от ишемического ОНМК увеличивается, наряду с увеличением моноцитарной инфильтрации и микроглиозом [105]. Дополнительная активация CD200 на выживших нейронах, напротив, способствует их выживанию. В дальнейшем эти результаты могут стать основой для разработки новой терапии [106, 107].

На фоне воспаления также нарушается функционирование астроцитов: в норме эти клетки аккумулируют накопленные в результате работы нейронов нейромедиаторы и ионы из межклеточного пространства. В условиях ишемии происходит перегрузка астроцитов. Захват глутамата астроцитами через транспортер GLT-1 на ранних этапах ишемии имеет нейропротективное действие, но в последующем астроциты выделяют накопленный глутамат пролонгированно, что ухудшает исходы инфаркта [108]. В репаративной стадии воспаления астроциты участвуют в формировании глиального рубца на месте очага ишемии. Глиоз необходим для ограничения поврежденной области, но препятствует восстановлению связей между нейронами для нормального функционирования нервной ткани рядом с очагом ишемии [50].

Астроциты также повреждаются ишемическими факторами, в результате чего разрушается ГЭБ. Показано, что в модели инфаркта головного мозга гиперэкспрессия супероксиддисмутазы (СОД), защищающей клетки от действия АФК, и HSP-72 (протекторный белок теплового шока) способствует выживанию преимущественно астроцитов, в результате чего сохраняется большее число пирамидальных CA1-нейронов гиппокампа [109].

Роль гуморального (специфического) иммунитета в формировании воспаления после ишемического ОНМК изучена в меньшей степени. Специфический иммунитет реализуется лимфоцитами, распознающими специфические антигены. При асептическом воспалении выделяются клеточные антигены, сенсибилизация

к которым может привести к аутоиммунным осложнениям. Т-хелперы (ТН), принимающие участие в реакциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играют значимую роль при инфаркте головного мозга. Провоспалительные фенотипы (ТН1, Т-клетки, ТН17) ассоциированы с негативными проявлениями воспаления и ухудшают клинический прогноз [110–112]. Регуляторные Т-клетки (Трег), напротив, способны ограничить распространение воспаления в головном мозге. У трансгенных мышей с дефицитом Трег размер области некроза после ишемического ОНМК увеличивается [113–115].

Для уменьшения лимфатической инфильтрации области инфаркта головного мозга был исследован препарат финголимод, способствующий задержке лимфоцитов в лимфатических узлах и уменьшающий инфильтрацию области пенумбры. Пилотные клинические исследования показали уменьшение объема инфаркта и неврологического дефицита, однако объем полученных результатов пока недостаточен для применения препарата у пациентов [116, 117]. Натализумаб, антитела к CD94d (интегрину-α4), участвующему в миграции лейкоцитов, также исследовали при ОНМК. Доклинические исследования показали смешанные результаты, а в клинических испытаниях эффективность натализумаба не была показана. В клиническом испытании II фазы, включавшем в себя 161 пациента, препарат не повлиял на смертность, функциональное восстановление и частоту нежелательных реакций [24, 118]. Общую выраженность воспаления при ОНМК пытались уменьшить при помощи антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (анакинра, рилонацепт) и антител к интерлейкину-1 (канакинумаб). У мышей снижение активности интерлейкина-1 уменьшило выраженность воспаления в пенумбре и размер области некроза [119]. Анакинра показала свою безопасность у пациентов с ишемическим инсультом, но не улучшение исходов в КИ II фазы [120]. В целом можно отметить, что модуляторы иммунного ответа при ишемической ОНМК сравнительно недавно стали объектом изучения. Хотя до настоящего времени не было получено обнадеживающих результатов, в будущем новые работы в этой области могут расширить возможности лечения ОНМК.

Свободные радикалы при ишемическом повреждении мозга

Токсическое действие высоких концентраций свободных радикалов достаточно очевидно, поскольку они являются активными окислителями и способны запускать каскады цепных реакций, таких, как перекисное окисление липидов. Точное же их значение при инфаркте головного мозга является предметом дискуссий; многочисленные исследования препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, не показали какой-либо клинической эффективности [22–24, 39, 40]. К числу свободных радикалов относятся активные формы кислорода (АФК) – супероксид анион, пероксид водорода, гидроксил-радикал и активные формы азота – монооксид азота и пероксинитрит.

В большинстве клеток организма человека естественным источником АФК являются митохондрии. Комплексы окислительного фосфорилирования постоянно осуществляют перенос электронов с участием кислорода, в результате чего может происходить «утечка» электронов. В условиях умеренной ишемии наблюдается деполяризация внутренней мембраны митохондрий, в результате происходит разобщение электронотранспортной цепи и возрастает утечка электронов с образованием супероксида и пероксида. Внутри митохондрий они выступают в роли вторичных «редокс-посредников», воздействуя на тирозин-киназные группы регуляторных белков, что активирует сигнальные каскады, способствующие выживанию клетки [43, 121]. Образование АФК возможно только при наличии кислорода, что ограничивает область их действия зоной пенумбры. Тем не менее в процессе дисрегуляции работы митохондрий может образовываться существенно большее количество АФК, запускающих процесс перекисного окисления липидов, повреждающих ДНК клетки и активирующих митохондриальные поры. Кроме митохондрий, в области пенумбры также находятся внешние источники АФК – лейкоцитарные клетки и активированные микроглиальные клетки. Они используют ферменты синтеза АФК, такие как миелопероксидаза, для целенаправленного повреждения патологических клеток [31, 94, 100].

Особое значение придается повреждению ДНК свободными радикалами. Необходимость репарировать большое количество мутаций и разрывов приводит к истощению запасов АТФ, а инактивация систем репарации приводит к появлению крупных двухцепочечных разрывов и свободных фрагментов ДНК, которые являются сигналами для запуска апоптоза [122]. Однако ядро и митохондрии не являются близкорасположенными органеллами, а прямые причинно-следственные связи между образованием АФК и путями клеточной гибели при инфаркте головного мозга не были показаны.

Активные формы азота могут более распространены в ишемизированных участках. Оксид азота – эндогенный медиатор с множеством описанных свойств. Его синтез реализуется ферментами NO-синтазами, которые присутствуют и в нейронах, и в глиальных клетках, и в лейкоцитах [123]. Нормальный синтез оксида азота происходит с затратой кислорода, однако описаны два пути образования NO из нитритов в гипоксических условиях. Ферментативное образование оксида азота из нитритов происходит с участием различных ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции: NO-синтаза, цитохром С-оксидаза, ксантинооксидаза и других ферментов [124, 125]. В условиях низкого pH возможно неферментативное восстановление нитритов до NO [126]. Сам по себе оксид азота обладает умеренной химической активностью, а связывание NO с аминокислотными остатками тирозина и цистеина в основном имеет регуляторное значение. При связывании NO с супероксидом образуется намного более реакционный пероксинитрит, который участвует во многих повреждающих событиях [127]. Образование

пероксинитрита более вероятно при наличии кислорода в области пенумбры и при реперфузии.

Одной из наиболее привлекательных сторон использования антиоксидантов при ишемических заболеваниях, в том числе при инфаркте головного мозга, является их широкая доступность и многообразие. Тем не менее использование таких препаратов имеет существенное ограничение на уровне механизма действия: сигналинг при помощи АФК и NO имеет важнейшее значение для выживания клеток [121]. Полное блокирование окислительных процессов также неприемлемо для ткани, как и гиперактивация. Эта причина представляется одной из наиболее важных при анализе неудач использования антиоксидантов в клинических исследованиях при ОНМК. В доклинических и клинических исследованиях было изучено действие препаратов витаминов С и Е, полифенола естественного происхождения – ресвератрола, ингибитора ксантинооксидазы – аллопуринола. Витамин С не улучшил ни один из исходов ОНМК в 11 клинических исследованиях при средней дозе 750 мг/сутки. Ресвератрол также не повлиял ни на выживаемость, ни на функциональное состояние пациентов [128–130]. Противоречивые результаты обнаружили исследования витамина Е. В некоторых из них витамин Е улучшал исходы ишемического ОНМК на 10 %, однако вместе с тем летальность от геморрагического ОНМК возрастала на 10–20 % [131, 132]. Таким образом, исследования использования антиоксидантов при ОНМК продолжаются на протяжении нескольких десятилетий, и отсутствие прорывов в этой области не дает надежды на появление эффективных препаратов из этой группы.

Реперфузионное повреждение при ишемическом ОНМК

В большинстве ишемических патологий реперфузия является одним из основных способов лечения, однако она всегда имеет определенное временное терапевтическое окно, в котором суммарная польза от восстановления кровотока превышает возможные негативные последствия (реперфузионное повреждение). В результате реперфузии происходит восстановление кровотока, снабжение кислородом и глюкозой, увеличивается метаболическая активность клеток. Продукты распада ткани постепенно вымываются из области ишемии, уменьшая токсическое воздействие на область пенумбры [32, 39, 133].

С другой стороны, резкое восстановление кровотока приводит к вторичному повреждению тканей из-за комплекса событий. В области инфаркта скапливается большое число лейкоцитов и ферментов, способных синтезировать АФК, но недостаток кислорода ограничивает их продукцию во время ишемии. После реперфузии происходит так называемый «кислородный взрыв», при котором большое количество АФК повреждает клетки области пенумбры [134, 135]. Кроме того, перешедшие в режим сниженного метаболизма и анаэробного обмена клетки не могут одномоментно приспособиться к восстановлению аэробного метаболизма. Комплексы окислительного фосфорилирования с измененной активностью в митохондриях могут

неадекватно реагировать на появление кислорода образованием большого количества АФК и запуском апоптотических процессов [44, 136].

Макроскопически реперфузионное повреждение может проявляться патологиями микроциркуляторного русла и кровоизлияниями в мозг [137, 138]. При реперфузии происходит усиление воспалительной реакции: инфильтрация лейкоцитов в ткани мозга вызывает повреждение эндотелия из-за усиленного выделения супероксид аниона и оксида азота с образованием пероксинитрита, закупорку микроциркуляторного русла, нарушение гематоэнцефалического барьера и отеки. Особенно заметным это может стать в том случае, если воспалительная реакция не была выражена до реперфузии [139, 140]. Также к возможным последствиям реперфузии относят генерализацию воспалительной реакции. При активации кровотока размывание цитокинов и активированных лейкоцитов может повлиять на состояние окружающих тканей, однако эти эффекты никем точно не измерены [137].

Считается, что большинство нейропротекторных препаратов защищает ткани мозга от реперфузионного повреждения. Для снижения такого повреждения предлагается также концепция постепенного восстановления кровотока, или посткондиционирования. После удаления тромба кровотоки в сосудах прекращают на короткие интервалы времени несколько раз, таким образом давая возможность ишемизированным тканям адаптироваться к восстановлению аэробного статуса [141, 142]. Такой подход достаточно сложен в выполнении и, несмотря на успешность в нескольких небольших клинических испытаниях, не нашел широкого применения [133]. Концепция дистанционного посткондиционирования предполагает более слабое, но более простое в осуществлении воздействие. Локальная ишемия в другом органе (обычно – конечности) приводит к образованию цитокинов и паракринных агентов, которые с кровотоком могут попасть в другие органы и увеличить их устойчивость к повреждающим воздействиям [143–145]. Обычно такие эффекты имеют небольшую амплитуду, и в настоящее время этот подход также не нашел широкого применения в клинической практике.

Заключение

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза острого ишемического повреждения мозга, в современной науке не происходит новых прорывов в разработке терапии. Десятки новых субстанций – кандидатов для лечения, показавших эффективность в доклинических испытаниях, – клинических не дают положительных эффектов.

Во многих случаях можно объяснить причины неудач трансляции экспериментальных данных в клиническую практику, опираясь на патогенез инфаркта головного мозга. Большинство патогенетических факторов повреждения нервной ткани во время ишемии в здоровом организме выполняют регуляторные или другие функции. В границах нормы они способны оказывать защитное действие, при большей интенсивности – патологическое. В кли-

нической практике сложно заранее оценить степень выраженности патологического процесса, соотношение разных его компонентов и выделить группы больных, на которых данная терапия потенциально окажет положительное действие. Второй момент, на который следует обратить внимание, – многофакторность данного заболевания. В этом случае трудно ожидать спасения ткани от терапии, которая разработана по принципу «одна таблетка – один рецептор». Третья важная причина неудач – отсутствие новой концепции, новой теории развития ишемического повреждения мозга. В настоящее время разработка терапевтических средств по-прежнему ведется путем поиска молекул, адресно воздействующих на одно из звеньев патогенеза, которое исследователи считают ключевым.

Таким образом, в обзоре мы коснулись небольшой части современных направлений в изучении ишемического ОНМК. Некоторые компоненты патогенеза кажутся нам более перспективными (новые ингибиторы цитотоксического отека), некоторые – менее (антиоксиданты). Важно отметить: несмотря на огромное число исследований в области ишемического повреждения мозга, их по-прежнему недостаточно. Как и во многих других областях, из разрозненных исследований не синтезирована общая картина, в которой можно было бы найти ключевую точку приложения и изменить течение болезни. Возможно, что и на фундаментальном уровне наиболее важные механизмы повреждения головного мозга еще не выявлены, и нас ожидают удивительные открытия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Lindsay MP, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *Int J Stroke*. 2021;14(8):806–817. Doi: 10.1177/1747493019881353.
2. Hu S, Cui B, Mlynash M, Zhang X, Mehta KM, Lansberg MG. Stroke epidemiology and stroke policies in China from 1980 to 2017: A systematic review and meta-analysis. Vol. 15, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc. 2020: 18–28. Doi: 10.1177/1747493019873562.
3. Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, Zhai Y, Jiang Y, Zhao XQ. et al. China Stroke Statistics 2019: A Report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Stroke Vasc Neurol. 2020;5(3):211–239. Doi: 10.1136/svn-2020-000457.
4. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke*. 2019;14(3):223–237. Doi: 10.1177/1747493019832996.
5. WHO. Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_6Stroke.pdf. 2013 (accessed: 15.0.2021).
6. Mohr JP, Albers GW, Amarenco P, Babikian VL, Biller J, Brey RL. et al. Etiology of stroke. In: *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins. 1997:1501–1506. Doi: 10.1161/01.str.28.7.1501.

7. Monroe J. Ischemic stroke. *MEDSURG Nurs*. 2020; 29(4):278–279. Doi: 10.5005/jp/books/12952_6.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke. Lippincott Williams and Wilkins. 2019;(50):E344–E418. Doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
9. Ringleb PA, Bousser MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V. et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovascular Diseases*. S. Karger AG. 2008;(25):457–507. Doi: 10.1159/000131083.
10. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca AC, Luijckx GJ, Korv J. et al. European Academy of Neurology and European Stroke Organization consensus statement and practical guidance for pre-hospital management of stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(3):425–433. Doi: 10.1111/ene.13539.
11. Berge E, Whiteley W, Audebert H, Marchis GM De, Fonseca AC, Padiglioni C. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;239698732198986. Doi: 10.1177/2396987321989865.
12. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M. et al. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6–12. Doi: 10.1177/2396987319832140.
13. Neves G, Stickles J, Bueso T, DeToledo JC, Xu KT. Anti-hypertensive use for stroke in United States emergency departments. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1467–1471. Doi: 10.1002/emp2.12312.
14. Gorelick PB, Aiyagari V. The management of hypertension for an acute stroke: What is the blood pressure goal? *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(6). Doi: 10.1007/s11886-013-0366-2.
15. Nukui S, Akiyama H, Soga K, Takao N, Tsuchihashi Y, Iijima N. et al. Risk of Hyperglycemia and Hypoglycemia in Patients with Acute Ischemic Stroke Based on Continuous Glucose Monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(12). Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104346.
16. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, Hall CE, Barrett KM, Barsan W. et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2019;322(4):326–335. Doi: 10.1001/jama.2019.9346.
17. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. 2015;(16):9949–9975. Doi: 10.3390/ijms16059949.
18. Battey TWK, Karki M, Singhal AB, Wu O, Sadaghiani S, Campbell BCV. et al. Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. 2014;45(12):3643–3648. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006884.
19. Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Raised intracranial pressure and brain edema. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2018:25–37. Doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00004-3.
20. Wijedicks EFM, Sheth KN, Carter BS, Greer DM, Kanner SE, Kimberly WT. et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. 2014;45(4):1222–1238. Doi: 10.1161/01.str.0000441965.15164.d6.
21. Dostovic Z, Dostovic E, Smajlovic D, Ibrahimagic OC, Avdic L. Brain Edema After Ischaemic Stroke. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2016;70(5):339–341. Doi: 10.5455/medarh.2016.70.339-341.
22. Zhou Z, Lu J, Liu WW, Manaenko A, Hou X, Mei Q. et al. *Advances in stroke pharmacology* [Internet]. Vol. 191, Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc. 2018:23–42. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.012.
23. Neuhaus AA, Couch Y, Hadley G, Buchan AM. Neuroprotection in stroke: The importance of collaboration and reproducibility. *Brain*. Oxford University Press. 2017;(140):2079–2092. Doi: 10.1093/brain/awx126.
24. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group. 2016;(15):869–881. Doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
25. Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Progress in Cardiovascular Diseases*. W.B. Saunders. 2017;(59):542–548. Doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.
26. Patrice Lindsay M, Norrving B, Sacco RL, Brainin M, Hacke W, Martins S. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet. Available at: <https://www.world-stroke.org/factsheets/2019> (accessed: 15.02.2021).
27. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ. et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology*. 2008;247(3):818–825. Doi: 10.1148/radiol.2473070551.
28. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ. et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke*. 2006;37(7):1771–1777. Doi: 10.1161/01.STR.0000227243.96808.53.
29. Bandera E, Botteri M, Minelli C, Sutton A, Abrams KR, Latronico N. Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: A systematic review. *Stroke*. Lippincott Williams & Wilkins; 2006;(37):1334–1339. Doi: 10.1161/01.STR.0000217418.29609.22.
30. Mandalaneni K, Rayi A, Jillella DV. Stroke Reperfusion Injury // *StatPearls*. StatPearls Publishing Publishing LLC, 2020.
31. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases. *Curr Immunol Rev*. 2015;11(1):24–32. Doi: 10.2174/157339551101150417101550.
32. Orellana-Urzuá S, Rojas I, Libano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246–4260. Doi: 10.2174/1381612826666200708133912.
33. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. Elsevier Ltd. 2014;(115):157–188. Doi: 10.1016/j.neurobio.2013.11.006.
34. Pivovarova NB, Nguyen HV, Winters CA, Brantner CA, Smith CL, Andrews SB. Excitotoxic calcium overload in a subpopulation of mitochondria triggers delayed death in hippocampal neurons. *J Neurosci*. 2004;24(24):5611–5622. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0531-04.2004.
35. Zhang YP, Zhang H, Duan DD. Chloride channels in stroke. *Acta Pharmacologica Sinica*. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;(34):17–23. Doi: 10.1038/aps.2012.140.
36. Simard JM, Tarasov KV, Gerzanich V. Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. *Biochim Biophys Acta*. 2007;(1772):947–957. Doi: 10.1016/j.bbdis.2007.03.004.

37. Taş YÇ, Solaroğlu İ, Gürsoy-Özdemir Y. Spreading Depolarization Waves in Neurological Diseases: A Short Review about its Pathophysiology and Clinical Relevance. *Curr Neuopharmacol*. 2018;17(2):151–164. Doi: 10.2174/1570159x15666170915160707.
38. Singh V, Mishra VN, Chaurasia RN, Joshi D, Pandey V. Modes of Calcium Regulation in Ischemic Neuron. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. Springer. 2019;(34):246–253. Doi: 10.1007/s12291-019-00838-9.
39. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurological Sciences*. Springer-Verlag Italia s.r.l. 2017;(38):1167–1186. Doi: 10.1007/s10072-017-2938-1.
40. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):310–318. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.01.005.
41. Stegner D, Hofmann S, Schuhmann MK, Kraft P, Herrmann AM, Popp S. et al. Loss of Orai2-Mediated Capacitative Ca²⁺ Entry Is Neuroprotective in Acute Ischemic Stroke. 2019;50(11):3238–3245. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025357.
42. Sekerdag E, Solaroğlu I, Gürsoy-Özdemir Y. Cell Death Mechanisms in Stroke and Novel Molecular and Cellular Treatment Options. *Curr Neuopharmacol*. 2018;16(9):1396–1415. Doi: 10.2174/1570159x16666180302115544.
43. Hao Y, Xin M, Feng L, Wang X, Wang X, Ma D. et al. Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges. *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A. 2020;(11). Doi: 10.3389/fneur.2020.00812.
44. Stepien KM, Heaton R, Rankin S, Murphy A, Bentley J, Sexton D. et al. Evidence of Oxidative Stress and Secondary Mitochondrial Dysfunction in Metabolic and Non-Metabolic Disorders. *J Clin Med*. 2017;6(7):71. Doi: 10.3390/jcm6070071.
45. Morris DR, Levenson CW. Neurotoxicity of Zinc. In: *Advances in Neurobiology*. Springer New York LLC. 2017:303–312. Doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_15.
46. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, William Shuttleworth C, Dohmen C. et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Nature Publishing Group. 2017;(37):1595–1625. Doi: 10.1177/0271678X16654496.
47. Ayata C, Lauritzen M. Spreading depression, spreading depolarizations, and the cerebral vasculature. *Physiol Rev*. 2015;95(3):953–993. Doi: 10.1152/physrev.00027.2014.
48. Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nature Medicine*. Nat Med. 2013;(19):1584–1596. Doi: 10.1038/nm.3407.
49. Szalay G, Martinecz B, Lénárt N, Környei Z, Orsolits B, Judák L. et al. Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke. *Nat Commun*. 2016;7. Doi: 10.1038/ncomms11499.
50. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. *Neuroscience Letters*. Elsevier Ireland Ltd. 2014;(565):30–38. Doi: 10.1016/j.neulet.2013.12.071.
51. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. *Progress in Neurobiology*. Prog Neurobiol. 2000;(62):215–249. Doi: 10.1016/S0301-0082(00)00011-3.
52. Bailey DM. Oxygen and brain death; back from the brink. *Experimental Physiology*. Blackwell Publishing Ltd. 2019;(104):1769–1779. Doi: 10.1113/EP088005.
53. de Souza Pagnussat A, Faccioni-Heuser MC, Netto CA, Achaval M. An ultrastructural study of cell death in the CA1 pyramidal field of the hippocampus in rats submitted to transient global ischemia followed by reperfusion. *J Anat*. 2007;211(5):589–599. Doi: 10.1111/j.1469-7580.2007.00802.x.
54. Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. In: *Stroke*. 2007:674–676. Doi: 10.1161/01.STR.0000256294.46009.29.
55. Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: Cell life and death decisions. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation. 2005;(115):2656–2664. Doi: 10.1172/JCI26373.
56. Urano F, Wang XZ, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP. et al. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*. 2000;287(5453):664–666. Doi: 10.1126/science.287.5453.664.
57. Yilmaz G, Granger DN. Cell adhesion molecules and ischemic stroke. *Neurological Research*. NIH Public Access. 2008;(30):783–93. Doi: 10.1179/174313208X341085.
58. Edinger AL, Thompson CB. Death by design: Apoptosis, necrosis and autophagy. *Current Opinion in Cell Biology*. Curr Opin Cell Biol. 2004;(16):663–669. Doi: 10.1016/j.ceb.2004.09.011.
59. Liu L, Kearns KN, Eli I, Sharifi KA, Soldozy S, Carlson EW. et al. Microglial Calcium Waves during the Hyperacute Phase of Ischemic Stroke. 2021;52(1):274–283. Doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032766.
60. Rakers C, Petzold GC. Astrocytic calcium release mediates peri-infarct depolarizations in a rodent stroke model. *J Clin Invest*. 2017;127(2):511–516. Doi: 10.1172/JCI89354.
61. Igarashi H, Huber VJ, Tsujita M, Nakada T. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema. *Neurol Sci*. 2011;32(1):113–116. Doi: 10.1007/s10072-010-0431-1.
62. Bhattacharya P, Pandey AK, Paul S, Patnaik R, Yavagal DR. Aquaporin-4 Inhibition Mediates Piroxicam-Induced Neuroprotection against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in Rodents. *PLoS ONE*. Public Library of Science. 2013;(8). Doi: 10.1371/journal.pone.0073481.
63. Jayakumar AR, Norenberg MD. The Na-K-Cl Co-transporter in astrocyte swelling. In: *Metabolic Brain Disease*. Metab Brain Dis. 2010:31–38. Doi: 10.1007/s11011-010-9180-3.
64. Simard JM, Woo SK, Tsybalyuk N, Voloshyn O, Yurovsky V, Ivanova S. et al. Glibenclamide-10-h Treatment Window in a Clinically Relevant Model of Stroke. *Transl Stroke Res*. 2012;3(2):286–295. Doi: 10.1007/s12975-012-0149-x.
65. Zweckberger K, Hackenberg K, Jung CS, Hertle DN, Kiening KL, Unterberg AW. et al. Glibenclamide reduces secondary brain damage after experimental traumatic brain injury. *Neuroscience*. 2014;(272):199–206. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.040.
66. Huang K, Hu Y, Wu Y, Ji Z, Wang S, Lin Z. et al. Exploratory analysis of oral glibenclamide in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(3):212–218. Doi: 10.1111/ane.13134.
67. Berliocchi L, Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and death programmes in neurons // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society. 2005:2255–2258. Doi: 10.1098/rstb.2005.1765.
68. Szydłowska K, Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity. *Cell Calcium*. Elsevier Ltd. 2010;(47):122–129. Doi: 10.1016/j.ceca.2010.01.003.
69. De Stefani D, Rizzuto R, Pozzan T. Enjoy the Trip: Calcium in Mitochondria Back and Forth. *Annu Rev Biochem*. 2016;(85):161–192. Doi: 10.1146/annurev-biochem-060614-034216.
70. Puig B, Brenna S, Magnus T. Molecular communication of a dying neuron in stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. 2018;(19). Doi: 10.3390/ijms19092834.

71. Vyklíček V, Korinek M, Smejkalová T, Balik A, Krausová B, Kaniakova M. et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiological Research*. *Physiol Res*; 2014;(63). Doi: 10.33549/physiolres.932678.
72. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. *Pflügers Arch*. 2010;(460):525–542. Doi: 10.1007/s00424-010-0809-1.
73. Wu QJ, Tymianski M. Targeting nmda receptors in stroke: New hope in neuroprotection Tim Bliss. *Molecular Brain*. *BioMed Central Ltd*. 2018;(11). Doi: 10.1186/s13041-018-0357-8.
74. Parsons MP, Raymond LA. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron*. *Cell Press*. 2014;(82):279–293. Doi: 10.1016/j.neuron.2014.03.030.
75. McQueen J, Ryan TJ, McKay S, Marwick K, Baxter P, Carpanini SM. et al. Pro-death NMDA receptor signaling is promoted by the GluN2B C-terminus independently of DapK1. *Elife*. 2017;6. Doi: 10.7554/eLife.17161.
76. Zhu J, Xu S, Li S, Yang X, Yu X, Zhang X. Up-regulation of GluN2A-containing NMDA receptor protects cultured cortical neuron cells from oxidative stress. *Heliyon*. 2018;4(11). Doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00976.
77. Wang J, Swanson RA. Superoxide and Non-ionotropic Signaling in Neuronal Excitotoxicity. *Frontiers in Neuroscience*. *Frontiers Media S.A.* 2020;(4). Doi: 10.3389/fnins.2020.00861.
78. Wu Y, Chen C, Yang Q, Jiao M, Qiu S. Endocytosis of GluN2B-containing NMDA receptor mediates NMDA-induced excitotoxicity. *Mol Pain*. 2017;13. Doi: 10.1177/1744806917701921.
79. Muir KW, Lees KR, Hamilton SJ, George CF, Hobbiger SF, Lunn MW. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Ascending Dose Tolerance Study of 619C89 in Acute Stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;765(1):328–329. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb16605.x.
80. Squire IB, Lees KR, Pryse-Phillips W, Kertesz A, Bamford G. Efficacy and Tolerability of Lofarizine in Acute Ischemic Stroke. A Pilot Study. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;765(1):317–318. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb16599.x.
81. Saver JL. Citicoline: Update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. Vol. 5, *Reviews in Neurological Diseases*. 2008;(5):167–177.
82. Muir KW, Lees KR. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. Doi: 10.1002/14651858.cd001244.
83. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM. et al. NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2007;357(6):562–571. Doi: 10.1056/NEJMoa070240.
84. Lees KR, Muir KW, Ford I, Reid L, Mendelow AD, Sandercock PAG. et al. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9407):439–445. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)15490-1.
85. Shirkova K, Starkman S, Sanossian N, Eckstein M, Stratton S, Pratt F. et al. Paramedic Initiation of Neuroprotective Agent Infusions. In: *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins. 2017:1901–1907. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015664.
86. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S. et al. Prehospital Use of Magnesium Sulfate as Neuroprotection in Acute Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(6):528–536. Doi: 10.1056/nejmoa1408827.
87. Kidwell CS, Lees KR, Muir KW, Chen C, Davis SM, De Silva DA. et al. Results of the MRI substudy of the intravenous magnesium efficacy in stroke trial. *Stroke*. 2009;40(5):1704–1709. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.537613.
88. Hill MD, Martin RH, Mikulis D, Wong JH, Silver FL, terBrugge KG. et al. Safety and efficacy of NA-1 in patients with iatrogenic stroke after endovascular aneurysm repair (ENACT): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):942–950. Doi: 10.1016/S1474-4422(12)70225-9.
89. Zhou HH, Tang Y, Zhang XY, Luo CX, Gao LY, Wu HY. et al. Delayed Administration of Tat-HA-NR2B9c Promotes Recovery after Stroke in Rats. *Stroke*. 2015;46(5):1352–1358. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008886.
90. Hill MD, Goyal M, Menon BK, Nogueira RG, McTaggart RA, Demchuk AM. et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878–887. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
91. Del Carmen Godino M, Romera VG, Sánchez-Tome-ro JA, Pacheco J, Canals S, Lerma J. et al. Amelioration of Ischemic brain damage by peritoneal dialysis. *J Clin Invest [Internet]*. 2013;123(10):4359–4363. Doi: 10.1172/JCI67284.
92. Brotfain E, Kutz R, Grinshpun J, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Frenkel A. et al. Blood Glutamate Reducing Effect of Hemofiltration in Critically Ill Patients. *Neurotox Res*. 2018;33(2):300–308. Doi: 10.1007/s12640-017-9791-0.
93. Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases. *Nature*. 2002;(420):879–884. Doi: 10.1038/nature01325.
94. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011;469(7329):221–226. Doi: 10.1038/nature09663.
95. Wolf AJ, Reyes CN, Liang W, Becker C, Shimada K, Wheeler ML. et al. Hexokinase Is an Innate Immune Receptor for the Detection of Bacterial Peptidoglycan. 2016;166(3):624–636. Doi: 10.1016/j.cell.2016.05.076.
96. Gao L, Dong Q, Song Z, Shen F, Shi J, Li Y. NLRP3 inflammasome: a promising target in ischemic stroke. *Inflammation Research*. *Birkhäuser Verlag AG*. 2017;(66):17–24. Doi: 10.1007/s00011-016-0981-7.
97. Hou Y, Wang Y, He Q, Li L, Xie H, Zhao Y. et al. Nrf2 inhibits NLRP3 inflammasome activation through regulating Trx1/ TXNIP complex in cerebral ischemia reperfusion injury. *Behav Brain Res*. 2018;(336):32–39. Doi: 10.1016/j.bbr.2017.06.027.
98. Osłowski CM, Hara T, O'Sullivan-Murphy B, Kanekura K, Lu S, Hara M. et al. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced β cell death through initiation of the inflammasome. *Cell Metab*. 2012;16(2):265–273. Doi: 10.1016/j.cmet.2012.07.005.
99. Terao S, Yilmaz G, Stokes KY, Russell J, Ishikawa M, Kawase T. et al. Blood cell-derived RANTES mediates cerebral microvascular dysfunction, inflammation, and tissue injury after focal ischemiareperfusion. 2008;39(9):2560–2570. Doi: 10.1161/STROKEAHA.107.513150.
100. Tuttolomondo A, Puleo MG, Velardo MC, Corpora F, Daidone M, Pinto A. *Molecular Biology of Atherosclerotic Ischemic*. *International journal of molecular sciences*. *NLM (Medline)*. 2020;21. Doi: 10.3390/ijms21249372.
101. Fan Y, Xiong X, Zhang Y, Yan D, Jian Z, Xu B. et al. MKEY, a Peptide Inhibitor of CXCL4-CCL5 Heterodimer Formation, Protects Against Stroke in Mice. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9). Doi: 10.1161/JAHA.116.003615.
102. Asahi M, Asahi K, Jung JC, Del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase 9 after focal cerebral ischemia: Effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(12):1681–1689. Doi: 10.1097/00004647-200012000-00007.
103. Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. *Neurosurgical focus*. *Neurosurg Focus*. 2007;22. Doi: 10.3171/foc.2007.22.5.5.
104. Jin WN, Shi SXY, Li Z, Li M, Wood K, Gonzales RJ. et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic in-

- flammation and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(6):2224–2236. Doi: 10.1177/0271678X17694185.
105. Ritzel RM, Patel AR, Grenier JM, Crapser J, Verma R, Jellison ER. et al. Functional differences between microglia and monocytes after ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2015;12(1). Doi: 10.1186/s12974-015-0329-1.
106. Wright GJ, Cherwinski H, Foster-Cuevas M, Brooke G, Puklavec MJ, Bigler M. et al. Characterization of the CD200 Receptor Family in Mice and Humans and Their Interactions with CD200. *J Immunol.* 2003;171(6):3034–3046. Doi: 10.4049/jimmunol.171.6.3034.
107. Hoek RH, Ruuls SR, Murphy CA, Wright GJ, Goddard R, Zurawski SM. et al. Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science.* 2000;290(5497):1768–1771. Doi: 10.1126/science.290.5497.1768.
108. Mitani A, Tanaka K. Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: An in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. *J Neurosci.* 2003;23(18):7176–7182. Doi: 10.1523/jneurosci.23-18-07176.2003.
109. Xu L, Emery JF, Ouyang YB, Voloboueva LA, Giffard RG. Astrocyte targeted overexpression of Hsp72 or SOD2 reduces neuronal vulnerability to forebrain ischemia. *Glia.* 2010;58(9):1042–1049. Doi: 10.1002/glia.20985.
110. Liesz A, Zhou W, Mracskó É, Karcher S, Bauer H, Schwarting S. et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain.* 2011;134(3):704–720. Doi: 10.1093/brain/awr008.
111. Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, Velden J, Arunachalam P, Steinbach K. et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood.* 2012;120(18):3793–3802. Doi: 10.1182/blood-2012-02-412726.
112. Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, Sugimori H, Nakagawa R, Takada I. et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med.* 2009;15(8):946–950. Doi: 10.1038/nm.1999.
113. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S. et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med.* 2009;15(2):192–199. Doi: 10.1038/nm.1927.
114. Liesz A, Zhou W, Na SY, Hämmerling GJ, Garbi N, Karcher S. et al. Boosting regulatory T cells limits Neuroinflammation in permanent cortical stroke. *J Neurosci.* 2013;33(44):17350–17362. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4901-12.2013.
115. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3 + regulatory T cells in the human immune system. *Nature Reviews Immunology.* Nat Rev Immunol; 2010;(10):490–500. Doi: 10.1038/nri2785.
116. Fu Y, Zhang N, Ren L, Yan Y, Sun N, Li YJ. et al. Impact of an immune modulator fingolimod on acute ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(51):18315–18320. Doi: 10.1073/pnas.1416166111.
117. Zhu Z, Fu Y, Tian D, Sun N, Han W, Chang G. et al. Combination of the Immune Modulator Fingolimod with Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Pilot Trial. *Circulation.* 2015;132(12):1104–1112. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016371.
118. Llovera G, Hofmann K, Roth S, Salas-Pédomo A, Ferrer-Ferrer M, Perego C. et al. Results of a preclinical randomized controlled multicenter trial (pRCT): Anti-CD49d treatment for acute brain ischemia. *Sci Transl Med.* 2015;7(299):299ra121-299ra121. Doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9853.
119. Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Seminars in Immunology.* Academic Press; 2013;(25):469–484. Doi: 10.1016/j.smim.2013.10.008.
120. Smith CJ, Hulme S, Vail A, Heal C, Parry-Jones AR, Scarth S. et al. SCIL-STROKE (subcutaneous interleukin-1 receptor antagonist in ischemic stroke): A randomized controlled phase 2 trial. *Stroke.* 2018;49(5):1210–1216. Doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020750.
121. Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. Vol. 100, *Free Radical Biology and Medicine.* Elsevier Inc. 2016;(100):86–93. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198.
122. Li P, Stetler RA, Leak RK, Shi Y, Li Y, Yu W. et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology.* Elsevier Ltd. 2018;(134):208–217. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.011.
123. Lippard AG, Tennyson S. Generation, Translocation, and Action of Nitric Oxide in Living Systems. *Chem Biol.* 2011;(18):1211–1220. Doi: 10.1016/j.chembiol.2011.09.009.
124. Hendgen-Cotta UB, Shiva S, Schmitz J, Becher S, Klare JP, Steinhoff H-J. et al. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury. *PNAS.* 2008;105(29):10256–10261. Doi: 10.1073/pnas.0801336105.
125. Mikula I, Martasek P, Mutus B, Slama-Schwok A, Durrocher S. Isoform-specific differences in the nitrite reductase activity of nitric oxide synthases under hypoxia. *Biochem J.* 2008;(418):673–682. Doi: 10.1042/BJ20080987.
126. Samouilov A, Zweier JL, Kuppusamy P. Evaluation of the Magnitude and Rate of Nitric Oxide Production from Nitrite in Biological Systems. *Arch Biochem Biophys.* 1998;357(1):1–7.
127. Luiking YC, Deutz NEP, Mariëlle PK, Engelen J. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(1):97–104. Doi: 10.1097/MCO.0b013e328332f99d.
128. Bonnefont-Rousselot D. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients.* MDPI AG; 2016;(8). Doi: 10.3390/nu8050250.
129. Kangisser L, Tan E, Bellomo R, Deane AM, Plummer MP. Neuroprotective properties of vitamin C: A Scoping Review of pre-clinical and clinical studies. *J Neurotrauma.* 2021. Doi: 10.1089/neu.2020.7443.
130. Rodrigo R, Fernandez-Gajardo R, Gutierrez R, Matamala J, Carrasco R, Miranda-Merchak A. et al. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. *CNS Neurol Disord – Drug Targets.* 2013;12(5):698–714. Doi: 10.2174/1871527311312050015.
131. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010;341(7781):1033. Doi: 10.1136/bmj.c5702.
132. Le NK, Kesayan T, Chang JY, Rose DZ. Cryptogenic Intracranial Hemorrhagic Strokes Associated with Hypervitaminosis E and Acutely Elevated α -Tocopherol Levels. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(5). Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104747.
133. Boltze J, Aronowski JA, Badaut J, Buckwalter MS, Caleo M, Chopp M. et al. New Mechanistic Insights, Novel Treatment Paradigms, and Clinical Progress in Cerebrovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2021;13. Doi: 10.3389/fnagi.2021.623751.
134. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN. et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Hindawi Limited. 2018. Doi: 10.1155/2018/3804979.
135. Choi JH, Pile-Spellman J. Reperfusion Changes After Stroke and Practical Approaches for Neuroprotection. *Neuroimaging Clinics of North America.* W.B. Saunders. 2018;(28):663–682. Doi: 10.1016/j.nic.2018.06.008.

136. Pagliaro P, Femminò S, Popara J, Penna C. Mitochondria in cardiac postconditioning. *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A. 2018;(9) Doi: 10.3389/fphys.2018.00287.

137. Piccardi B, Arba F, Nesi M, Palumbo V, Nencini P, Giusti B. et al. Reperfusion Injury after ischemic Stroke Study (RISKS): Single-centre (Florence, Italy), prospective observational protocol study. *BMJ Open*. 2018;8(5). Doi: 10.1136/bmjopen-2017-021183.

138. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. 2012;(79). Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70.

139. Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke — implications for treatment. *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group. 2019;(15):473–481. Doi: 10.1038/s41582-019-0221-1.

140. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779–789. Doi: 10.1189/jlb.1109766.

141. Zhao H, Ren C, Chen X, Shen J. From Rapid to Delayed and Remote Postconditioning: The Evolving Concept of Ischemic Postconditioning in Brain Ischemia. *Curr Drug Targets*. 2012;13(2):173–187. Doi: 10.2174/138945012799201621.

142. Li CY, Ma W, Liu KP, Yang JW, Wang X Bin, Wu Z. et al. Advances in intervention methods and brain protection mechanisms of in situ and remote ischemic postconditioning. *Metabolic Brain Disease*. Springer. 2021;(36):53–65. Doi: 10.1007/s11011-020-00562-x.

143. Li YJ, Liang KK, Zhang L, Pan R, Hu YM, Zhao JH. Remote Ischemic Post-Conditioning may Improve Post-Stroke Cognitive Impairment: A Pilot Single Center Randomized Controlled Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11). Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105217.

144. Basalay M V., Wiart M, Chauveau F, Dumot C, Leon C, Amaz C. et al. Neuroprotection by remote ischemic

conditioning in the setting of acute ischemic stroke: a pre-clinical two-centre study. *Sci Rep*. 2020;10(1). Doi: 10.1038/s41598-020-74046-4.

145. An JQ, Cheng YW, Guo YC, Wei M, Gong MJ, Tang YL. et al. Safety and efficacy of remote ischemic postconditioning after thrombolysis in patients with stroke. *Neurology*. 2020;95(24):E3355–E3363. Doi: 10.1212/WNL.0000000000010884.

Информация об авторах

Иванов Евгений Викторович – канд. мед. наук, преподаватель кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: ivanovev101@gmail.com.

Гаврилова Светлана Анатольевна – д-р биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: sgavrilova@mail.ru.

Кошелев Владимир Борисович – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины, МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: koshelevvladimir1953@yandex.ru.

Authors information

Ivanov Evgenii V. – PhD, MD, department of Physiology and general Pathology teacher, Moscow State University faculty of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: ivanovev101@gmail.com.

Gavrilova Svetlana A. – Sc. D., department of Physiology and general Pathology assistant professor Moscow State University faculty of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: sgavrilova@mail.ru.

Koshelev Vladimir B. – Sc. D., department of Physiology and general Pathology assistant professor Moscow State University faculty of Medicine, Moscow, Russia, e-mail: koshelevvladimir1953@yandex.ru.

УДК 616-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26

Г. Г. ХУБУЛАВА, К. Л. КОЗЛОВ, А. Н. ШИШКЕВИЧ,
С. С. МИХАЙЛОВ, Е. Ю. БЕССОНОВ, Д. А. ПАЧКОВ,
Е. И. УМАНЦЕВ, А. Я. ХАНДОХОВ

Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 1: Реперфузионные аритмии, необратимое повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы)

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования

«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

E-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 27.01.21 г.; принята к печати 02.04.21 г.

Резюме

Реперфузионный синдром миокарда – это сложная совокупность патологических процессов, возникающих в сердечной мышце вследствие восстановления коронарного кровотока у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Несмотря на то, что он давно известен, до сих пор нет однозначного мнения насчет предикторов, а соответственно, и групп риска его возникновения. Это препятствует прогнозированию дальнейшего течения заболевания и исследованию эффективности хирургических и терапевтических способов предотвращения последствий реперфузии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, что, в свою очередь, значительно ухудшает послеоперационный и отдаленный прогноз у данной группы больных. Для поиска исследований по данной проблеме мы использовали поисковые системы E-library, Google Scholar и Pubmed. В статье представлены данные исследований, освещающих предикторы реперфузионного синдрома миокарда. Помимо этого, описаны проблемы верификации необратимого реперфузионного повреждения и оглушения миокарда.

Ключевые слова: реперфузионный синдром миокарда, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, жизнеугрожающие реперфузионные аритмии, оглушение миокарда, реперфузионное повреждение миокарда, рентгеноэндоваскулярная хирургия

Для цитирования: Хубулава Г. Г., Козлов К. Л., Шишкевич А. Н., Михайлов С. С., Бессонов Е. Ю., Пачков Д. А., Уманцев Е. И., Хандохов А. Я. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 1: Реперфузионные аритмии, необратимое повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):20–26. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26.

UDC 616-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26

G. G. KHUBULAVA, K. L. KOZLOV, A. N. SHISHKEVICH,
S. S. MIKHAILOV, E. Yu. BESSONOV, D. A. PACHKOV,
E. I. UMANCEV, A. Ya. KHANDOKHOV

Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 1: Reperfusion arrhythmias, injury and stunning myocardium (review of literature)

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

6 Akademiva Lebedeva street, Saint Petersburg, Russia, 194044

E-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru

Received 27.01.21; accepted 02.04.21

Summary

Myocardial reperfusion syndrome is a complex set of pathological processes that occur in the heart muscle due to restoration of coronary blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Despite the fact that it has been known for a long time, there is still no unequivocal opinion about the predictors, and, accordingly, the risk groups for its occurrence. This prevents predicting the further course of the disease and studying the effectiveness of surgical and therapeutic methods for preventing the consequences of reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, which in turn significantly worsens the postoperative and long-term prognosis in this group of patients. We used the search engines such as E-library, Google Scholar

and Pubmed to search for studies on this issue. The article presents research data highlighting predictors of myocardial reperfusion syndrome. In addition, the problems of verification of irreversible reperfusion injury and myocardial stunning are described.

Keywords: myocardial reperfusion syndrome, ST-elevation myocardial infarction, life-threatening reperfusion arrhythmias, myocardial stunning, myocardial reperfusion injury, X-ray endovascular surgery.

For citation: Khubulava G. G., Kozlov K. L., Shishkevich A. N., Mikhailov S. S., Bessonov E. Yu., Pachkov D. A., Umancev E. I., Khandokhov A. Ya. Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 1: reperfusion arrhythmias, injury and stunning myocardium (review of literature). Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):20–26. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26.

Введение

По данным Росстата за 2018 г., в Российской Федерации более 454 000 смертей – от ишемической болезни сердца. Опаснейшим ее проявлением является инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. Наиболее эффективным способом уменьшения зоны инфаркта и улучшения клинического исхода считается своевременная и адекватная реперфузия сердечной мышцы после ИМпST с помощью тромболитической терапии или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Однако восстановление кровотока в ишемизированном миокарде может само по себе приводить к запуску ряда патологических механизмов, приводящих к развитию реперфузионного синдрома миокарда (РСМ).

Реперфузионный синдром миокарда представляет собой ряд патологических процессов, возникающих вследствие восстановления венозного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией. РСМ изучается на протяжении более 60 лет, однако, несмотря на многочисленные исследования, направленные на поиск стратегий предупреждения его развития, общепринятые рекомендации до сих пор отсутствуют. Это негативно сказывается на возможности прогнозировать течение ИМпST после реперфузии и приводит к тяжелым, иногда летальным, последствиям [2, 3].

Также, согласно результатам систематических обзоров, данные публикаций, касающихся методов и стратегий предотвращения РСМ, весьма противоречивы [3–5]. Отсутствие предикторов и шкал риска проявления РСМ вносит определенные сложности в формирование выборки пациентов для таких исследований, что с большой вероятностью значительно влияет на их результаты. Также на данный момент практически отсутствуют публикации, касающиеся предикторов реперфузионного повреждения и оглушения миокарда.

Целью обзора является анализ современной литературы и синтез данных, касающихся данной проблемы.

Реперфузионные аритмии

Реперфузионные аритмии, возникшие вследствие восстановления кровотока у пациентов с ИМпST, могут носить как транзиторный, неопасный характер, например, при синусовой брадикардии, желудочковых экстрасистолиях и идиовентрикулярном ритме, так и проявляться опасными, жизнеугрожающими состояниями, например, желудочковыми тахикардиями (ЖТ) и фибрилляциями желудочков (ФЖ), требующими неотложной помощи. При этом частота ЖТ и ФЖ после ЧКВ, по данным разных исследований,

достигает 11 % [6, 7]. Считается, что реперфузионные аритмии могут быть показателем успешного восстановления кровотока. Однако в некоторых исследованиях упоминается, что они, предположительно, связаны с продолжающимся повреждением клеток миокарда и ишемией [8].

В ряде крупных исследований отмечается, что пациенты, перенесшие ЖТ или ФЖ, помимо высокой госпитальной смертности, имели более неблагоприятный отдаленный прогноз, в отличие от пациентов без данных нарушений ритма в постреперфузионном периоде, однако причинно-следственные связи до сих пор до конца не ясны [9, 10]. Возможно, это связано с увеличением зоны инфаркта миокарда у пациентов с жизнеугрожающими аритмиями после ЧКВ [11], или сложностью в определении генеза аритмий. По данным исследования E. Tatli et al. [12], аритмии не всегда указывают на проходимость сосудов и реперфузию и могут являться маркером тяжелой ишемии миокарда. Впрочем, влияние ЖТ/ФЖ на дальнейший прогноз остается дискуссионным. Так, в исследовании М. М. Демидовой и др. [13] установлена связь между возникновением жизнеугрожающих аритмий в течение 48 ч после ЧКВ и повышенной внутрибольничной летальностью, но на долгосрочный прогноз ФЖ/ЖТ влияния не оказывали.

В исследовании, основанном на популяции APACHE II, посвященном жизнеугрожающим нарушениям ритма, включающем в себя 5745 пациентов, ЖТ/ФЖ развились у 329 пациентов (5,7 %) с ИМпST, при этом только у 25 из них – до выполнения ЧКВ. По данным многофакторного регрессионного анализа, авторами представлены следующие предикторы развития ранней ЖТ/ФЖ:

- степень восстановления коронарного кровотока, оцениваемого по классификации Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) до ЧКВ, равная 0;
 - нижний ИМ;
 - высокое суммарное смещение сегмента ST;
 - низкий клиренс креатинина;
 - класс острой сердечной недостаточности по Killip выше I;
 - низкое систолическое артериальное давление;
 - высокая масса тела;
 - частота сердечных сокращений (ЧСС) больше 70.
- Для поздней ЖТ/ФЖ:
- низкое систолическое артериальное давление;
 - разрешение менее 70 % сегмента ST после реперфузии;
 - ЧСС больше 70;
 - большое суммарное смещение сегмента ST;
 - отсутствие приема В-блокаторов пациентом;
 - уровень TIMI после ЧКВ меньше 3;
 - уровень TIMI до ЧКВ, равный 0.

Клинические исследования, посвященные предикторам развития жизнеугрожающих аритмий после ЧКВ

Clinical studies on predictors of life-threatening arrhythmias after PCI

Автор/первый из соавторов, год публикации	Число пациентов	Предикторы при однофакторном анализе	Предикторы при многофакторном анализе
М. М. Демидова, 2015 г. [17]	3274	ИМ в анамнезе, длительность комплекса QRS, низкий уровень K^+ в сыворотке крови, ФЖ перед ЧКВ, прием аспирина и В-блокаторов перед ЧКВ, время от начала болевого приступа до раскрытия баллона <360 мин, стеноз ствола ЛКА, нижний ИМ, макс. подъем $ST > 300$ мВ, суммарное смещение $ST > 1500$ мВ	Стеноз ствола ЛКА, суммарное смещение $ST > 1500$ мВ
М. И. Неймарк, 2011 г. [18]	253	–	Задний ИМ, гипертоническая болезнь, отсутствие приема аспирина, уровень Na^+ в сыворотке крови, синусовая тахикардия
R. H. Mehta, 2004 г. [19]	3065	–	Курение в анамнезе, отсутствие приема В-блокаторов, ПКА в роли ИЗА, время от начала болевого приступа до раскрытия баллона <180 мин, ТИМ до ЧКВ=0
М. М. Демидова, 2019 г. [16]	414	Интервал $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} \geq 131$ мс, соотношение $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} / QT > 0,3$	Интервал $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} \geq 131$ мс, соотношение $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} / QT > 0,3$
J. Shenthar, 2015 г. [15]	100	Интервал $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} > 0,1$ мс, соотношение $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} / QT > 0,3$	Интервал $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} > 0,1$ мс, соотношение $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} / QT > 0,3$

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; ФЖ – фибрилляция желудочков; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ИЗА – инфаркт-зависимая артерия.

Авторы не выстраивают прогностическую модель, основанную на данных факторах, но отмечают, что даже при наличии у пациентов пяти факторов риска жизнеугрожающие аритмии развивались лишь в 11 % случаев. Это может быть обусловлено наличием количественных переменных в регрессионной модели (например, клиренса креатинина) при отсутствии «порога отсечения», что осложняет интерпретацию данных. Достоинством данного исследования является большая выборка пациентов и последующее определение доверительных интервалов статистических оценок на основании создания ряда псевдовыборок (так называемый бутстреппинг), подтверждающая их достоверность [14].

Целью недавнего исследования J. Huang et al. [6], основанного на ретроспективном анализе 607 пациентов с ИМпСТ, перенесших ЧКВ, было построение шкалы риска развития ранней и поздней желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков после реперфузии. Жизнеугрожающие аритмии в данном исследовании наблюдались у 67 пациентов (11 %). На основании многофакторного регрессионного анализа выстроена модель риска. В нее входили такие факторы, как:

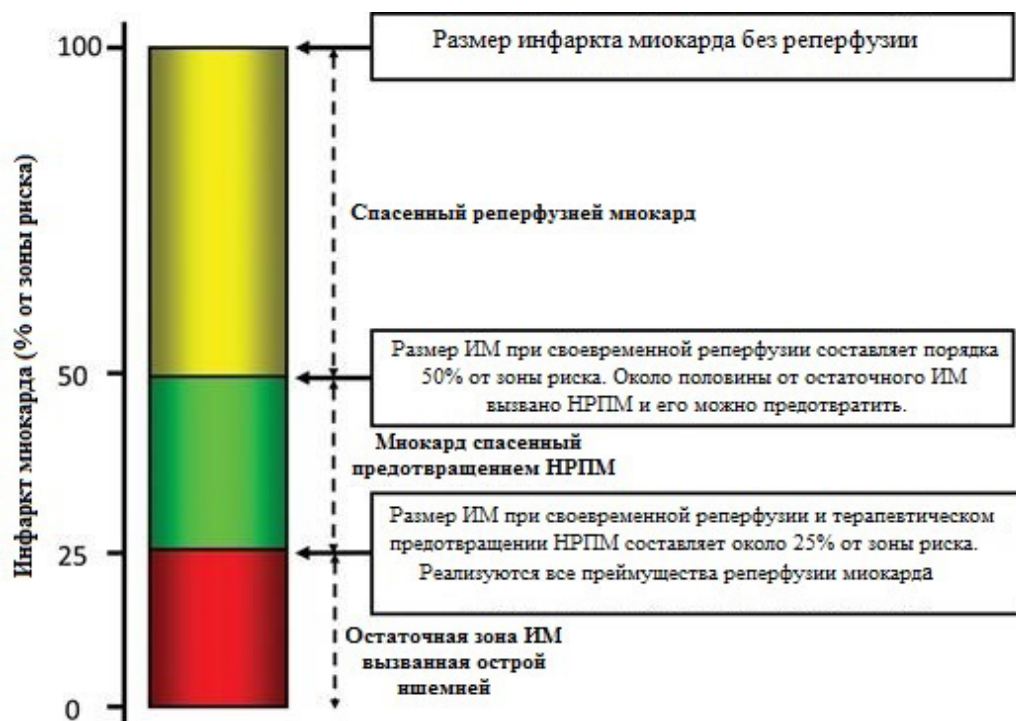
- сахарный диабет (1 балл при наличии);
- степень ТИМ до ЧКВ (1 балл при ТИМ, равном 0);
- возраст (1 балл, если пациент старше 64 лет);
- частота сердечных сокращений (0,5 балла при ЧСС от 76 до 96 и 1 балл при ЧСС больше 96 ударов в минуту);
- суммарное смещение сегмента ST (1 балл при подъеме больше 1 мВ);
- максимальная элевация сегмента ST (0,5 балла при подъеме от 0,3 до 0,4 мВ и 1 балл при элевации выше 0,5 мВ);

– уровень калия в сыворотке крови (1 балл при показателе менее 3,2 ммоль/л);

– фракция выброса левого желудочка (1 балл при фракции выброса меньше 42 %).

При однофакторном анализе также выявлены такие факторы развития ЖТ/ФЖ, как поражение ствола левой коронарной артерии, правая коронарная артерия, выступающая в роли инфаркт-зависимой артерии, и класс острой сердечной недостаточности по Killip > I. Однако в многофакторную модель они включены не были. Стратификация риска, основанная на полученных предикторах, выглядит следующим образом: I класс ≤ 4 баллов, II класс $\leq 5,5$ балла, III класс $\leq 6,5$ балла и IV класс $\geq 6,5$ балла. Согласно апробации данной шкалы, риск развития ЖТ/ФЖ на той же группе пациентов составлял для I класса 1,75 %, для II класса – 19,11 %, для III класса – 48,39 % и для IV класса – 83,33 %. По данным авторов [6], разработанная ими модель обладает высокой прогностической силой, площадь под ROC кривой составляла 0,9 ($P < 0,001$). Однако вызывает вопрос соответствие числа баллов и значимости предикторов. Например, максимальная элевация сегмента ST имеет несопоставимо больший показатель отношения шансов (ОШ), чем наличие сахарного диабета (ОШ 162,367 против 4,804).

Отдельно стоит упомянуть недавние исследования, освещающие высокую прогностическую ценность таких электрокардиографических критериев, как удлинение интервала $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}}$ и соотношение $T_{\text{пик}} - T_{\text{конец}} / QT$ [15, 16]. Данные показатели имеют довольно высокую прогностическую ценность (ОШ=3,41, 95 % ДИ: 1,66–7,04 по данным М. М. Де-



Размер зоны инфаркта миокарда в зависимости от объема оказанной медицинской помощи. Показаны преимущества своевременной реперфузии и терапевтического лечения для предотвращения НРПМ. С их помощью можно предотвратить порядка 50 % финальной зоны инфаркта, возникшей из-за реперфузионного повреждения. Адаптированный перевод: Georg M. Fröhlich et al. [3]

The size of the zone of myocardial infarction, depending on the volume of medical care provided. This scheme illustrates the benefits of timely reperfusion and the addition of a therapeutic intervention for preventing myocardial reperfusion injury (RI) on myocardial infarct size and myocardial salvage. Nearly 50 % of the final myocardial infarct size is due to myocardial RI and can therefore be reduced, thereby maximizing the benefits of myocardial reperfusion. Adapted translation: Georg M. Fröhlich et al. [3]

мидовой и др., ОШ в работе J. Shentur et al. не указаны; таблица).

Также, помимо представленных работ, есть еще ряд публикаций, посвященных предикторам реперфузионных аритмий, однако в них авторы не предлагают свои предсказательные модели. Некоторые из них приведены в таблице.

Необратимое реперфузионное повреждение миокарда

Необратимое реперфузионное повреждение миокарда (НРПМ) является грозным осложнением реваскуляризации у пациентов с ИМпST, заключающимся в парадоксальном увеличении зоны некроза миокарда несмотря на полную проходимость коронарных артерий, значительно ухудшающем послеоперационный прогноз и дальнейшее течение ишемической болезни сердца. Впервые описанные Jennings et al. [20] в 1960-х гг., гистологические изменения миокарда после реперфузии в эксперименте на собаках дали предпосылку к проведению дальнейших исследований на эту тему. Долгое время велись споры о существовании НРПМ не только в экспериментальной модели на животных, но и в фактической модели пациента с ИМпST после реперфузии [21]. В 2005 г. Staat et al. [22] представили первые клинические доказательства того, что НРПМ действительно существует у людей. В их рандомизированном исследовании продемонстрировано уменьшение размера инфаркта миокарда у пациентов с ИМпST на 36 % при применении ишемического посткондициониро-

вания. Факт уменьшения размера зоны инфаркта при терапевтическом вмешательстве, применяемом в начале реперфузии, послужил доказательством того, что НРПМ существует у людей и является актуальной мишенью для кардиопротекции (рисунок).

Однако у нас до сих пор нет точного представления об отдельной от ишемии доле реперфузионного повреждения в формировании финальной зоны некроза миокарда [23]. Существует ряд биохимических маркеров, на основании которых можно косвенно оценить степень реперфузионного поражения. Примерами таких маркеров являются матричные металлопротеиназы, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, молекулы клеточной адгезии, сывороточный амилоид A и миелопероксидаза [24]. Помимо этого, есть данные о значимости реперфузионного пика (кратковременное усугубление элевации сегмента ST с последующим снижением) в роли маркера реперфузионного повреждения миокарда [25]. Однако дискуссии в научных кругах насчет специфичности данных показателей продолжаются по сей день.

Таким образом, общепринятые маркеры НРПМ, на основании которых можно рассчитать корреляционную зависимость между исходными данными пациентов и реперфузионным повреждением миокарда, отсутствуют, что делает невозможным построение прогностических моделей.

Оглушение миокарда

Реперфузионное оглушение миокарда – это обратимая постишемическая сократительная дисфунк-

ция, возникающая при реперфузии миокарда во время острой ишемии. Эта форма РСМ является результатом пагубного воздействия оксидативного стресса и перегрузки внутриклеточного кальция на сократительный аппарат миокарда [26]. Вероятно, одно из самых незначительных проявлений РСМ – оглушение миокарда – все же влияет на постоперационный период пациентов с ИМпСТ, коррелирует с объемом спасенного миокарда [27] и, несмотря на современные стратегии реперфузии, не теряет актуальности в наши дни [28].

Сложность в выявлении предикторов оглушения миокарда у пациентов с ИМпСТ после ЧКВ заключается не только в необходимости дополнительной потери времени для проведения ЭхоКГ пациентам, поступившим в приемное отделение клиник (увеличивая при этом время от начала болевого приступа до выполнения ЧКВ), но и в полиэтиологичности патологии. К оглушению миокарда ведет не только реперфузия, но и еще ряд таких процессов, как:

- длительные аномалии движения стенок желудочков у пациентов с нестабильной стенокардией;
- стойкие аномалии движения стенки левого желудочка после ишемии, вызванной физической нагрузкой;
- длительная дисфункция левого желудочка после кардиохирургических операций;
- длительное нарушение систолической и диастолической функции после надувания и спуска баллона при ангиопластике коронарной артерии;
- стрессовая кардиомиопатия такоцубо;
- желудочковая дисфункция, связанная с диализом [29].

К тому же, как и в случае с НРПМ, не представляется возможным определить вклад реперфузии отдельно от ишемического компонента.

Заключение

Следует отметить, что все описанные в данной части обзора проявления РСМ являются сложными и многофакторными патологическими процессами. Из-за относительной редкости жизнеугрожающих реперфузионных аритмий и небольшого числа исследований, направленных на поиск их предикторов, данное направление не теряет своей актуальности и продолжает являться мишенью для изучения. Тем не менее следует отметить, что такие факторы, как высокий суммарный подъем сегмента ST и степень ТИМ1 до ЧКВ=0, чаще остальных отмечаются авторами исследований как предрасполагающие факторы развития реперфузионных аритмий и могут иметь ведущее прогностическое значение.

Очевидно, что при отсутствии специфических маркеров реперфузионного повреждения и оглушения миокарда невозможно оценить влияние восстановления кровотока в ИЗА отдельно от ишемического компонента ИМпСТ. Таким образом, их выявление является ключом к изучению предикторов НРПМ и реперфузионного оглушения миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Здравоохранение в России: статист. сб. – М.: Росстат, 2017. – С. 170. [Zdravoohranenie v Rossii. Statisticheskij sbornik. Moscow, Rosstat. 2017:170. (In Russ.).]
2. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика / Г. Г. Хубулава, А. Н. Шишкевич, С. С. Михайлов, Е. Ю. Бессонов // Вестн. Рос. Военно-мед. академии. – 2020. Т. 69, № 1. – С. 196–200. [Khubulava GG, Shishkevich AN, Mihajlov SS, Bessonov EYu. Sindrom reperfuzii miokarda: patogenez, klinika, diagnostika. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii. 2020;1(69):196–200. (In Russ.).]
3. Fröhlich GM, Meier P, White SK. et al. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *European Heart Journal*. 2013;34(23):1714–1722. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp090
4. Kaski JC, Hausenloy DJ, Gersh BJ. et al. Management of Myocardial Reperfusion Injury. London, Springer-Verlag. 2012:305. Doi: 10.1007/978-1-84996-019-9.
5. Фролов А. А., Починка И. Г., Шахов Б. Е. и др. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 1, № 24. – С. 18–27. [Frolov AA, Pochinka IG, Shahov BE. et al. Fenomen koronarnoj mikrososudistoj obstrukcii (no-reflow) pri provedenii chreskozhnyh koronarnyh vmeshatel'stv u pacientov s infarktom miokarda. Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija. 2020;24(1):18–27. (In Russ.).]
6. Huang J, Peng X, Fang Z. et al. Risk assessment model for predicting ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in ST-segment elevation myocardial infarction patients who received primary percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):18–23. Doi: 10.1097/md.00000000000014174.
7. Newby KH, Thompson T, Stebbins A. et al. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes The GUSTO Investigators. *Circulation*. 1998;98(23):2567–2573. Doi: 10.1161/01.cir.98.23.2567.
8. Heper G, Korkmaz ME, Kilic A. Reperfusion arrhythmias: are they only a marker of epicardial reperfusion or continuing myocardial ischemia after acute myocardial infarction?. *Angiology*. 2008;58(6):663–670. Doi: 10.1177/0003319707308891.
9. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 2008;121(9):797–804. Doi: 10.1016/j.amjmed.2008.04.024.
10. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD. et al. Relationship of sustained ventricular tachyarrhythmias to outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with varying underlying baseline risk. *American Heart Journal*. 2011;161(4):782–789. Doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.005.
11. Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM. et al. Reperfusion ventricular arrhythmia «bursts» predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-segment myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2009;30(7):757–764. Doi: 10.1093/eurheartj/ehp005.
12. Tatli E, Alicik G, Buturak A. et al. Arrhythmias following Revascularization Procedures in the Course of Acute Myocardial Infarction: Are They Indicators of Reperfusion or Ongoing Ischemia?. *The Scientific World Journal*. 2013; 63(2):76–80. Doi: 10.1155/2013/160380.
13. Demidova MM, Smith JG, Hoijer CJ. et al. Prognostic impact of early ventricular fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary PCI. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2012;1(4):302–311. Doi: 10.1177/2048872612463553.

14. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD. et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009;301(17):1779–1789. Doi: 10.1001/jama.2009.600.
15. Shenthar J, Deora S, Rai M. et al. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *Heart Rhythm*. 2015;(12):484–489. Doi: 10.1016/j.hrthm.2014.11.034.
16. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D. et al. Prolonged Tpeak-Tend interval is associated with ventricular fibrillation during reperfusion in ST-elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2019;(280):80–83. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy563.p3685.
17. Demidova MM, Carlson J, Erlinge D. et al. Predictors of Ventricular Fibrillation at Reperfusion in Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(4):417–422. Doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.025.
18. Неймарк М. И., Заяшников С. В., Калугина О. А. и др. Предикторы реперфузионного синдрома на фоне острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Казан. мед. журн. – 2011. – Т. 92, № 3. – С. 357–359. [Nejmark MI, Zajashnikov SV, Kalugina OA. et al. Prediktory reperfuzyonnoho sindroma na fone ostrogo infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011;92(3):357–359. (In Russ.)].
19. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L. et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;(43):1765–1772. Doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.072.
20. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch. Pathol.* 1960;(70):68–78.
21. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans?. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;(21):537–545. Doi: 10.1016/0735-1097(93)90700-b.
22. Staat P, Rioufol G, Piot C. Postconditioning the human heart. *Circulation*. 2005;(112):2143–2148. Doi: 10.1161/circulationaha.105.558122.
23. Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии // Креативная кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 75–101. [Shljahto EV, Nifontov EM, Galagudza MM. Ogranichenie ishemicheskogo i reperfuzyonnoho povrezhdenija miokarda s pomoshh'ju pre- i postkondicionirovaniya: molekulyarnye mehanizmy i mishe-ni dlja farmakoterapii. *Kreativnaja kardiologija*. 2007;1(2):75–101. (In Russ.)].
24. Буненков Н. С., Комок В. В., Соколов А. В. Новые возможности оценки интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце // Клин. и эксперимент. хир.: Журн. им. акад. Б. В. Петровского. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 40–48. [Bunenkov NS, Komok VV, Sokolov AV. Novye vozmozhnosti ocenki intraoperacionnogo ishemicheskii-reperfuzyonnoho povrezhdenija miokarda pri operacijah revaskularizacii v uslovijah iskusstvennogo krovoobrashhenija i na rabotajushhem serdce. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja hirurgija. Zhurnal imeni akademika B. V. Petrovskogo*. 2017;16(2):40–48. (In Russ.)].
25. Демидова М. М., Соловьева Н. В., Яковлев А. Н. и др. Реперфузионный пик при проведении первичной ангиопластики у больных ОИМ с elevацией ST: встречаемость, предикторы, влияние на прогноз // Междуна-род. журн. интервенц. кардиологии. – 2015. – № 40. – С. 35–43. [Demidova MM, Solov'eva NV, Jakovlev AN. et al. Reperfuzyonnyj pik pri provedenii pervichnoj angioplastiki u bol'nyh OIM s jelevaciej ST: vstrechaemost', prediktory, vlijanie na prognoz. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*. 2015;(40):35–43. (In Russ.)].
26. Sharif D, Matanis W, Sharif-Rasslan A. et al. Doppler echocardiographic myocardial stunning index predicts recovery of left ventricular systolic function after primary percutaneous coronary intervention. *Echocardiography*. 2016;(33):1465–1471. Doi: 10.1111/echo.13305.
27. Calabretta R, Castello A, Linguanti F. et al. Prediction of functional recovery after primary PCI using the estimate of myocardial salvage in gated SPECT early after acute myocardial infarction // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2018;(45):530–537. Doi: 10.1007/s00259-017-3891-1.
28. Wdowiak-Okrojek K, Wejner-Mik P, Kasprzak JD. et al. Recovery of regional systolic and diastolic myocardial function after acute myocardial infarction evaluated by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2019;(39):177–181. Doi: 10.1111/cpf.12553.
29. Kloner RA. Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later?. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(3):67–74. Doi: 10.1161/jaha.119.015502.

Информация об авторах

Хубулава Геннадий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой и клиникой хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: as015@rambler.ru.

Козлов Кирилл Ленарович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kozlov_kl@mail.ru.

Шишкевич Андрей Николаевич – д-р мед. наук, начальник рентгенохирургического отделения клиники хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shishkevich50@mail.ru.

Михайлов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, старший ординатор рентгенохирургического отделения клиники хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mikhailov.vma@gmail.com.

Бессонов Евгений Юрьевич – ординатор рентгенохирургического отделения клиники хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru.

Пачков Дмитрий Алексеевич – врач-анестезиолог-реаниматолог клиники хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pachkov.dmitriy@gmail.ru.

Уманцев Евгений Игоревич – врач-РХМДЛ клиники хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dr.Umancev@mail.ru.

Хандохов Аслан Ясинович – врач-РХМДЛ клиники хирургии (усовершенствования врачей) № 1, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aslan2194@icloud.com.

Authors information

Khubulava Gennady G. – MD, Professor, Academician the Russian Academy of Sciences, Head of the Department and Clinic of Surgery (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: as015@rambler.ru.

Kozlov Kirill L. – MD, professor, professor of the Department and Clinic of Surgery (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kozlov_kl@mail.ru.

Shishkevich Andrey N. – MD, head of the X-ray surgical department of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1 Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: shishkevich50@mail.ru.

Mikhaylov Sergey S. – Ph. D., senior resident of the X-ray surgery department of Surgery Clinic (Improvements of Doctors)

№ 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mikhailov.vma@gmail.com.

Bessonov Evgeny Yu. – resident of the X-ray surgical department of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ewgenijbessonov@yandex.ru.

Pachkov Dmitry A. – anesthesiologist-resuscitator of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pachkov.dmitriy@gmail.ru.

Umantsev Evgeny I. – X-ray surgeon of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dr.Umancev@mail.ru.

Khandokhov Aslan Ya. – X-ray surgeon of the Surgery Clinic (Improvements of Doctors) № 1, Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aslan2194@icloud.com.

УДК 616.8-005: 616-092.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-27-36

И.П.ЛОМОВА, В.В.КОЖЕВНИКОВА, И.М.ЛЕВАШКИНА,
Д. Н. ХУТОРОВ, В. В. КИНДЯШОВА, Н. В. МАКАРОВА,
С. В. СЕРЕБРЯКОВА, О. В. ТИХОМИРОВА

Ранние маркеры и предикторы цереброваскулярных заболеваний в группе сотрудников МЧС России молодого и среднего возраста

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2
E-mail: irpalo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.02.21 г.; принята к печати 09.04.21 г.

Резюме

Введение. Основой хронической ишемии головного мозга у молодых людей часто является болезнь малых сосудов (БМС), диагностируемая микроочаговыми поражениями белого вещества (БВ) головного мозга, микроструктурными изменениями БВ в виде снижения фракционной анизотропии (ФА) при диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ). Известно, что повышение доплерографических индексов пульсатильности и резистивности средней мозговой артерии (PI и RI в СМА) коррелирует с проявлениями БМС и когнитивными нарушениями у пациентов среднего и пожилого возраста. **Цель** – определение ранних маркеров и предикторов бессимптомной БМС у лиц молодого и среднего возраста без когнитивных нарушений. **Материалы и методы.** Обследованы 52 сотрудника МЧС, мужчины, $47,3 \pm 7,6$ года, без неврологического и когнитивного дефицита. Проведены дуплексное сканирование с расчетом PI и RI в СМА, МРТ с определением степени поражения БВ по шкале Фазекас, ДТ-МРТ с определением ФА. **Результаты.** МРТ-признаки БМС обнаружены у всех обследованных. Согласно шкале Фазекас сформированы две группы: 0 баллов ($n=38$) и 1–2 балла ($n=14$). PI и RI в СМА во 2-й группе были выше ($p<0,002$ и $p<0,05$). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что PI в СМА (ОШ: 2,33; 95 % Ди: 1,13 – 4,81; $p=0,02$) достоверно связан с тяжестью поражения БВ по Фазекас. ФА в значимых для когнитивных функций трактах была ниже во 2-й группе ($p<0,001$). Пошаговая модель множественной линейной регрессии выявила, что самыми сильными предикторами снижения ФА являются PI и RI. Значения психомоторного темпа и объема внимания были ниже во 2-й группе ($p<0,01$). **Заключение.** Индексы PI и RI в СМА являются ранними маркерами очагового поражения, микроструктурных изменений БВ головного мозга и предикторами когнитивных нарушений в группе молодого и среднего возраста с асимптомной БМС.

Ключевые слова: церебральная болезнь малых сосудов, индекс пульсатильности (PI), индекс резистивности (RI), транскраниальная доплерография, шкала Фазекас, лейкоареоз, диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), фракционная анизотропия (ФА), хроническая недостаточность мозгового кровообращения, сосудистые когнитивные нарушения

Для цитирования: Ломова И. П., Кожевникова В. В., Левашкина И. М., Хуторов Д. Н., Киндяшова В. В., Макарова Н. В., Серебрякова С. В., Тихомирова О. В. Ранние маркеры и предикторы цереброваскулярных заболеваний в группе сотрудников МЧС России молодого и среднего возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):27–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-27-36.

UDC 616.8-005: 616-092.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-27-36

I. P. LOMOVA, V. V. KOZHEVNIKOVA, I. M. LEVASHKINA,
D. N. KHUTOROV, V. V. KINDYASHOVA,
S. V. SEREBRYAKOVA, O. V. TIKHOMIROVA

Early markers and predictors of cerebrovascular diseases in a group of young and middle-aged employees of the EMERCOM of Russia

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia
4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044
E-mail: irpalo@mail.ru

Received 05.02.21; accepted 09.04.21

Summary

Introduction. Typical basis of chronic cerebral ischemia in young people is small vessel disease (SVD) diagnosed by micro-focal lesions and microstructural damage of cerebral white matter (WM), reduction of fractional anisotropy (FA) in

diffusion tensor MRI (DT-MRI). Previous studies showed that increased dopplerographic pulsatility and resistivity indices in middle cerebral artery (MCA PI-RI) correlated with SVD manifestations and cognitive impairment in middle-aged and elderly patients. *Aim* – to determine early markers and predictors of asymptomatic SVD in young and middle-aged individuals without cognitive impairment. *Materials and methods*. 52 male employees of the EMERCOM, 47.3 ± 7.6 years, without neurological or cognitive deficits were examined. Duplex scanning with MCA PI-RI calculation, MRI with WM damage assessment according to Fazekas scale, DT-MRI FA definition were completed. *Results*. All those examined showed MRI signs of SVD. Two groups were formed according to Fazekas: 0 points (n=38) and 1-2 points (n=14). The 2nd group showed higher MCA PI-RI ($p < 0.002$ and $p < 0.05$). Multivariate logistical regression analysis showed significant correlation of PI in MCA (OR: 2.33; 95% CI: 1.13–4.81; $p = 0.02$) with WM lesion according to Fazekas. The FA in cognitively important tracts was lower in group 2 ($p < 0.001$). A stepwise multiple linear regression model revealed that the strongest predictors of FA reduction were PI and RI. The values of psychomotor speed and attention span were lower in group 2. *Conclusion*. MCA PI-RI are early markers of focal lesions and microstructural changes in WM and predictors of cognitive impairment in the young and middle-aged with asymptomatic SVD.

Keywords: cerebral small-vessel disease, pulsatility index(PI), resistivity index(RI), transcranial Doppler ultrasonography, Fazekas scale, leukoaraiosis, diffusion tensor imaging (DT-MRI), fractional anisotropy (FA), chronic cerebral circulation insufficiency, vascular cognitive impairment

For citation: Lomova I. P., Kozhevnikova V. V., Levashkina I. M., Khutorov D. N., Kindyashova V. V., Serebryakova S. V., Tikhomirova O. V. Early markers and predictors of cerebrovascular diseases in a group of young and middle-aged employees of the EMERCOM of Russia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):27–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-27-36.

Введение

Рост цереброваскулярных заболеваний среди молодых людей обусловил потребность поиска новых маркеров и предикторов угрозы их развития. Сообщается, что инсульты у молодых взрослых встречаются редко, составляя от 10 до 15 % от всех пациентов с инсультом [1]. Основой безынсультного формирования синдрома хронической ишемии мозга – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) – в большинстве случаев является микроангиопатия. По данным статистики, опубликованной в Ежегодном эпидемиологическом отчете в Китае за 2016 г., уровень заболеваемости хронической недостаточностью мозгового кровообращения относительно высок среди пожилых людей, встречаясь у $\frac{2}{3}$ людей старше 65 лет. ДЭ также выявляется у 50 % людей в возрасте от 50 до 65 лет и у 25 % в возрасте от 45 до 50 лет. Тем не менее глобальная распространенность ДЭ в настоящее время не определена [2].

Наиболее частыми факторами риска развития ДЭ являются длительно неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение и другие известные факторы риска ССЗ. Болезнь малых сосудов головного мозга (БМС) относится к группе процессов различной этиологии, проявляющихся патологическими изменениями в перфорантных церебральных артериолах, венолах и капиллярах, в результате чего происходит повреждение вещества головного мозга. Оно включает в себя лакуны, недавно перенесенные маленькие подкорковые инфаркты мозга, гиперинтенсивность белого вещества (БВ), расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния, поверхностный корковый сидероз и атрофию мозга, выявляемые при МРТ, согласно Международным стандартам STRIVE [3]. Метод диффузно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ) позволяет диагностировать ранние проявления микроструктурных изменений в головном мозге и количественно оценивать состояние проводящих путей с помощью определения коэффициента фракционной анизотропии (ФА) [4], признанного рядом исследователей маркером БМС. Для уточнения патогенеза и функциональной значимости изменений головного мозга нередко используют комплексные исследования, включающие в себя помимо МРТ, ультра-

звуковое определение параметров мозгового кровотока методом транскраниальной доплерографии (ТКД) и психологическое тестирование для диагностики сосудистых когнитивных нарушений (СКН). Выявлено, что определяемый при ТКД индекс пульсатильности (PI) в средней мозговой артерии (СМА), являющийся методом оценки резистентности мелких сосудов, достоверно ассоциировался с дезинтеграцией БВ в различных трактах при ДТ-МРТ у пациентов с СКН [5].

Хотя на ранних этапах БМС может быть бессимптомной, она представляет большой риск для здоровья: БМС является преморбидным состоянием около 25 % всех инсультов и около 45 % деменции. Увеличение клинического применения МРТ головного мозга у пациентов даже без грубой неврологической патологии привело к явно случайным находкам БМС и у молодых людей, без классических сосудистых факторов риска и наследственности [6].

Основной состав сотрудников МЧС соответствует критериям «молодого пациента» (до 45–49 лет), работа носит интенсивный, не всегда нормированный характер, требует быстрой мобилизации в условиях высокой ответственности. Рабочий стресс связан как с продолжительностью и ненормированностью рабочего дня, так и с высокими требованиями. Согласно исследованиям последних лет, мишенью любых неблагоприятных воздействий в организме человека является, в первую очередь, эндотелий. При эндотелиальной дисфункции происходит развитие хронического воспаления, снижение вазодилататных функций и нарастание протромботических свойств. Выявлена ассоциация продолжительности рабочего времени, напряженной работы с эндотелиальной функцией [7]. Стресс может привести к хронической активации симпатической нервной системы, к повышению артериального давления, которое может травмировать эндотелий [8].

Целью работы являлось определение ранних маркеров и предикторов бессимптомной БМС у сотрудников МЧС молодого и среднего возраста без когнитивных и неврологических нарушений.

Материалы и методы исследования

Общая характеристика обследуемой группы. Обследование сотрудников МЧС проводилось во

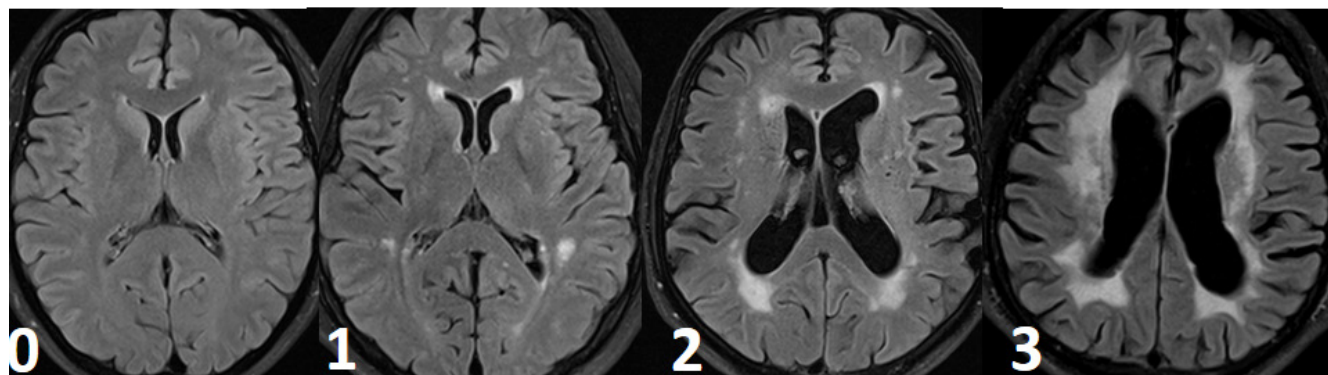
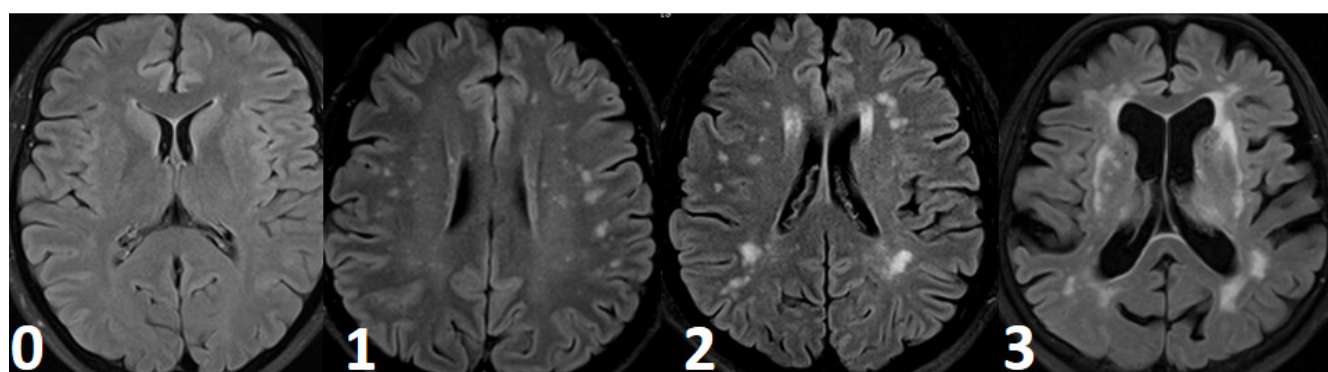
Шкала Фазекас для оценки перивентрикулярных изменений
белого вещества головного мозгаШкала Фазекас для оценки изменений глубоких отделов
белого вещества головного мозга

Рис. 1. Шкала Фазекас на примере аксиальных МР-изображений в режиме TIRM

Fig. 1. Fazekas scale by the example of axial MR images in the TIRM mode

Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России в 2019 г. Расширенный профилактический осмотр прошли 52 сотрудника, все мужчины в возрасте от 31 до 65 лет (средний возраст – $47,3 \pm 7,6$ года). Проведено комплексное клиничко-неврологическое и лабораторное обследование, суточное мониторирование артериального давления (АД), триплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, МРТ головного мозга, нейропсихологическое тестирование.

Методы МРТ-диагностики ранних признаков хронической ишемии головного мозга. Стандартную магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе Magnetom Verio с напряженностью магнитного поля 3 Тл (Siemens, Германия). Использовали стандартные импульсные последовательности – T2ВИ, T1ВИ, TIRM, SWI. Определяли наличие и число очагов глиоза сосудистого генеза и постишемических лакунарных кист. Оценивали поражение белого вещества головного мозга, возникшее в результате хронической гипоперфузии. При данной оценке использовалась шкала Фазекас (Fazekas), где отмечалась степень поражения перивентрикулярного и глубокого белого вещества по критериям: 0 – изменения отсутствуют; 1 – «колпачки» или тонкие линии для перивентрикулярных изменений и точечные фокусы для глубокого поражения; 2 – умеренное «гало» для перивентрикулярных изменений и слияние точечных фокусов для глубокого поражения;

3 – неравномерные перивентрикулярные зоны лейкоареоза, сливающиеся с подобными же сливными зонами поражения глубокого белого вещества (рис. 1).

Внутреннюю гидроцефалию диагностировали по признакам расширения желудочковой системы мозга, наружную – при расширении конвекситальных пространств больших полушарий мозга. Степень тяжести внутренней гидроцефалии оценивали по ширине третьего желудочка и при расчете соотношения расстояния между передними рогами боковых желудочков мозга с бипариетальным размером (индекс передних рогов).

Диффузионно-тензорную МРТ, измерение коэффициента ФА проводили с использованием импульсной последовательности DTI. Значения коэффициента ФА измерялись билатерально в 12 областях мозга, включающих в себя основные пучки проводящих путей. Выделение зон интереса производилось мануальным методом. Полученные изображения обрабатывали с использованием встроенной пост-процессорной программы Neuro 3D (определение коэффициента ФА от 0 до 1000).

Методика ультразвукового исследования (УЗИ) мозгового кровообращения. Диагностику атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий проводили на УЗ-сканере ALPIO-300 фирмы Toshiba (Япония) с соблюдением методических условий Мангеймского консенсуса (Mannheim Carotid Intima – Media Thickness and Plaque Consensus (2004–

2006–2011). При транскраниальной доплерографии (ТКД) скорость кровотока в проксимальном отделе (М1) средней мозговой артерии (СМА) регистрировали билатерально с помощью 2 МГц-ультразвукового зонда PW через окно височной кости в условиях покоя на глубине, обеспечивающей наилучший сигнал (50–60 мм). Были оценены следующие показатели линейной скорости кровотока (ЛСК): пиковая систолическая (ПС), средняя скорость кровотока (СС) конечная диастолическая (КД), индекс пульсации (PI) (Гошлинга), рассчитывающийся по формуле: $(ПС-КД)/СС$, и индекс резистивности (RI) Pourcelot, равный $(ПС-КД)/ПС$. Значения ТКД получены после 30-секундного стабильного периода визуализации, регистрация продолжалась не менее 10 сердечных циклов. Параметры были вычислены как среднее значение двух измерений с каждой стороны.

Методики психологического тестирования. Для исследования когнитивной сферы использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), оценивали регуляторные и зрительно-пространственные функции, память, внимание, мышление, речь, ориентацию во времени и месте. С помощью таблицы по Крепелину определяли работоспособность, психомоторный темп, устойчивость, концентрацию, переключаемость внимания, наличие истощаемости. Объем внимания (по Векслеру) определялся как способность повторить цифры в прямом и обратном направлении (нормой считается способность повторить 5 и более цифр). Объем памяти исследовали по способности повтора и запоминания 5 слов. Мыслительную деятельность исследовали на основании оценки вербального, абстрактного и ассоциативного мышления с помощью тестов на исключение лишнего, наличие общего, оценивали семантическую и фонетическую активность. Наличие эмоциональных нарушений выявляли с помощью теста Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Методы статистического анализа. Статистический анализ проводили с применением пакетов программ «Statistica 10», «Statistica 13». Характеристики пациентов и параметры ТКД, МРТ сравнивали методом Манна – Уитни для непрерывных ненормально распределенных величин и χ^2 для категориальных величин. Данные были представлены в виде числа и процента, среднего $\pm$ стандартного отклонения или медианы и минимальных-максимальных значений, в зависимости от обстоятельств. С помощью коэффициентов Спирмена был проведен корреляционный анализ между показателями ТКД (PI, RI), когнитивными функциями и выраженностью макро- и микроструктурного поражения БВ головного мозга. Ассоциации между параметрами сосудистого сопротивления (PI, RI) и выраженностью очагового поражения БВ по шкале Фазекас, а также зависимость микроструктурных изменений головного мозга от факторов сосудистого риска оценивали с помощью линейных регрессионных моделей.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка характера труда. По результатам анкетирования у всех обследованных отмечался высокий

уровень рабочего стресса: число выходных дней в месяц не соответствовало нормативным данным у 79 % сотрудников, среди которых у 42 % обследованных выходных дней не было, либо было не более 4 дней в месяц. Увеличение продолжительности рабочего дня отмечалось у 40 (79 %) сотрудников МЧС России, среди которых у 40 % – рабочий день был 12 и более часов. Ночные выезды и ночные звонки при дневном графике труда отмечали 21 % (11) и 50 % (26) опрошенных соответственно. Ненормированный график труда в виде увеличения рабочей недели и рабочего дня был у 15 (29 %) сотрудников.

Объективное обследование. У 47 человек (85,5 %) выявлен избыточный вес (ИМТ > 25), у 77 % – повышенная окружность талии (более 94 см). Распространенность артериальной гипертензии в обследованной группе составила 60 %. При суточном мониторинге АД у 13 (25 %) сотрудников диагностирована АГ 1-й степени, у 16 (31 %) – АГ 2-й степени, у 2 (4 %) – АГ 3-й степени. Гиперхолестеринемия выявлена у 24 (46 %), сахарный диабет – у 3 (6 %) сотрудников. В неврологическом статусе данных за очаговую симптоматику не выявлено. Клиническая картина представлена цефалгическим, астеническим синдромом, реже – корешковым болевым синдромом, связанным с дегенеративно-дистрофическим процессом в позвоночнике. На основании клинико-неврологического обследования начальные проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения диагностированы у 30 (55 %) обследованных, ДЭ 1-й стадии – у 8 (15 %). Таким образом, обследованная группа сотрудников МЧС характеризовалась высокой распространенностью избыточной массы тела, гипертонической болезни, гиперхолестеринемии и начальных проявлений хронической ишемии головного мозга.

Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных сосудов. Асимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 16 (30 %) пациентов, во всех случаях гемодинамически незначимый (стеноз в области бифуркации сонных артерий составил от 15 до 40 % по диаметру по ECST). При ТКД у всех пациентов показатели кровотока были в пределах нормы ($M \pm m$): ЛСК в СМА = $84,1 \pm 14,4$ см/с; $PI = 0,83 \pm 0,16$; $RI = 0,54 \pm 0,05$. Цереброваскулярная реактивность при функциональных пробах с гиперкапнией (Кр+) и гипервентиляцией (Кр–) также была в пределах нормы ($1,37 \pm 0,08$ и $0,35 \pm 0,07$ соответственно). У 6 (12 %) обследованных выявлены признаки венозной дисциркуляции.

Результаты магнито-резонансной томографии головного мозга. У всех обследованных обнаружены МР-проявления БМС, выраженные в различной степени, в частности, расширенные периваскулярные пространства отмечались у всех. Гиперинтенсивные очаги в БВ (от 1 до 30 очагов) выявлены у 24 (46 %) пациентов, атрофические изменения вещества головного мозга (заместительная гидроцефалия) – у 26 (50 %), редко обнаруживались микрокровоизлияния ($n=2$) и лакунарные кисты ($n=1$). Выраженность поражения белого вещества головного мозга вследствие патологии сосудов малого диаметра оценена по визуальной шкале Фазекас 0-й степени в 38 случаях,

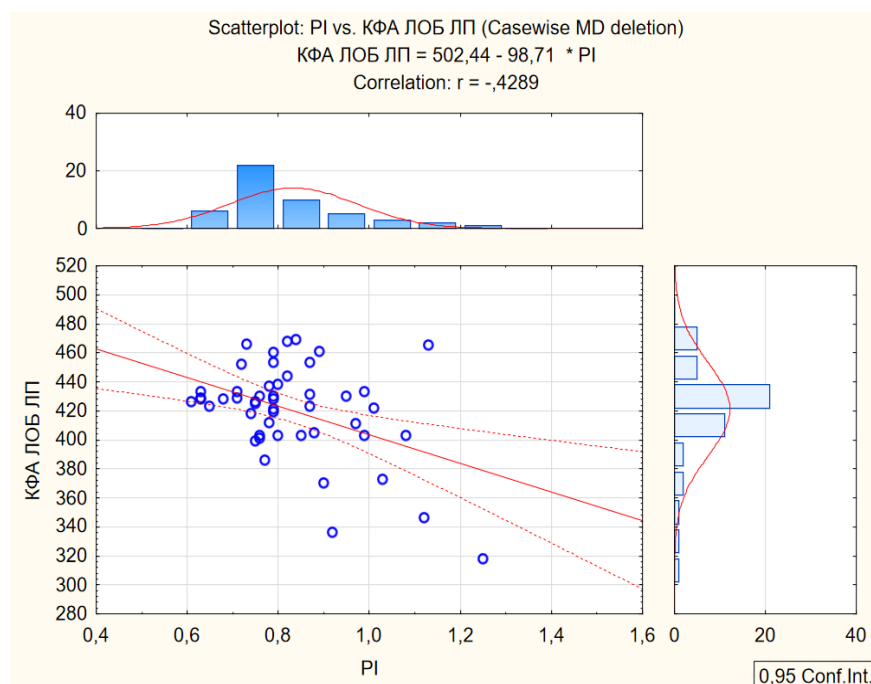


Рис. 2. Корреляция Спирмена между ТКД-показателем PI в СМА и коэффициентом ФА лобных долей при ДТ-МРТ

Fig. 2. Spearman's correlation between TCD PI in MCA and FA of the frontal lobes on DT-MRI

Фазекас 1-й степени – в 10 случаях и Фазекас 2-й степени – в 4 случаях, с преимущественным поражением глубоких отделов БВ головного мозга.

Характеристика когнитивной и эмоциональной сфер. По данным психологического обследования, у всех сотрудников высшие психические функции сохранены, эмоциональный фон не нарушен. Средние значения при тестировании по большинству шкал находились в пределах нормативных величин, чаще отмечались высокие показатели. По скрининговой шкале МОСА все сотрудники набрали 26–30 баллов, что соответствует нормативным данным (средний балл – $29 \pm 1,1$). Объем и концентрация внимания практически у всех специалистов МЧС находились в пределах нормы (у 94 и 98 % соответственно). Большая часть данной группы характеризовалась высоким уровнем речевой активности (фонетическая активность в среднем составила 66 %, семантическая – 61 %).

При корреляционном анализе установлены статистически значимые ранговые корреляции Спирмена показателей индексов сосудистого сопротивления PI и RI и поражения БВ глубоких отделов полушарий и перивентрикулярного БВ по шкале Фазекас ($r=0,593$, $r=0,691$, $p<0,001$ для PI и $r=0,624$, $r=0,615$, $p<0,001$ для RI). Установлена ассоциация степени поражения глубоких отделов БВ по Фазекас со снижением объема внимания ($r=-0,353$ $p<0,01$), снижением психомоторного темпа ($r=-0,289$ $p<0,05$). Кроме того, показатели PI и RI значимо коррелировали с атрофическими процессами – с наличием внутренней и смешанной гидроцефалии ($r=0,360$, $p<0,01$, $r=0,484$, $p<0,001$ – для PI и $r=0,354$ $p<0,02$ и $r=0,401$, $p<0,002$ для RI).

По данным ДТ-МРТ отмечали корреляцию снижения коэффициента ФА передней лучистости (лоб-

ных долей) с двух сторон и увеличение индексов сопротивления ($r=-0,447$, $r=-0,473$ справа и $r=-0,429$, $r=-0,478$ слева для PI и RI, $p<0,001$) (рис. 2).

Также при повышении индексов пульсатильности и резистивности отмечали снижение коэффициента ФА в нижнем продольном пучке (висок) справа и слева ($r=-0,491$, $r=-0,499$ справа и $r=-0,499$, $r=-0,508$ слева для PI и RI, $p<0,001$), в нижнем лобно-затылочном пучке ($r=-0,296$, $r=-0,318$ справа и $r=-0,295$, $r=-0,301$ слева для PI и RI, $p<0,05$) (рис. 3).

При сопоставлении данных ДТ-МРТ и нейропсихологического тестирования выявлена корреляция снижения коэффициента ФА лобных долей и психомоторного темпа ($r=0,292$, $p<0,05$) (рис. 4).

Для уточнения клинической значимости выявленных изменений провели сопоставление двух групп с разной выраженностью поражения глубоких отделов БВ головного мозга по шкале Фазекас. Сформировали 2 группы: 1-я группа с оценкой 0 баллов ($n=38$), 2-я группа с оценкой 1 и 2 балла ($n=14$) по шкале Фазекас (таблица).

Сформированные группы отличались по возрасту, по распространенности артериальной гипертензии, но не по другим факторам риска, в том числе по наличию гиперхолестеринемии, сахарного диабета. Не было выявлено различий по показателям линейной скорости кровотока в СМА между группами. Обнаружены более высокие индексы сосудистого сопротивления (PI и RI) в группе с большими баллами по Фазекас (таблица). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что, прежде всего, PI в СМА (отношение шансов: 2,33; 95 % ДИ: 1,13–4,81; $p<0,02$), а затем возраст (отношение шансов: 1,21; 95 % ДИ: 1,00–1,25; $P<0,05$) значимо коррелировали с тяжестью поражения БВ по шкале Фазекас.

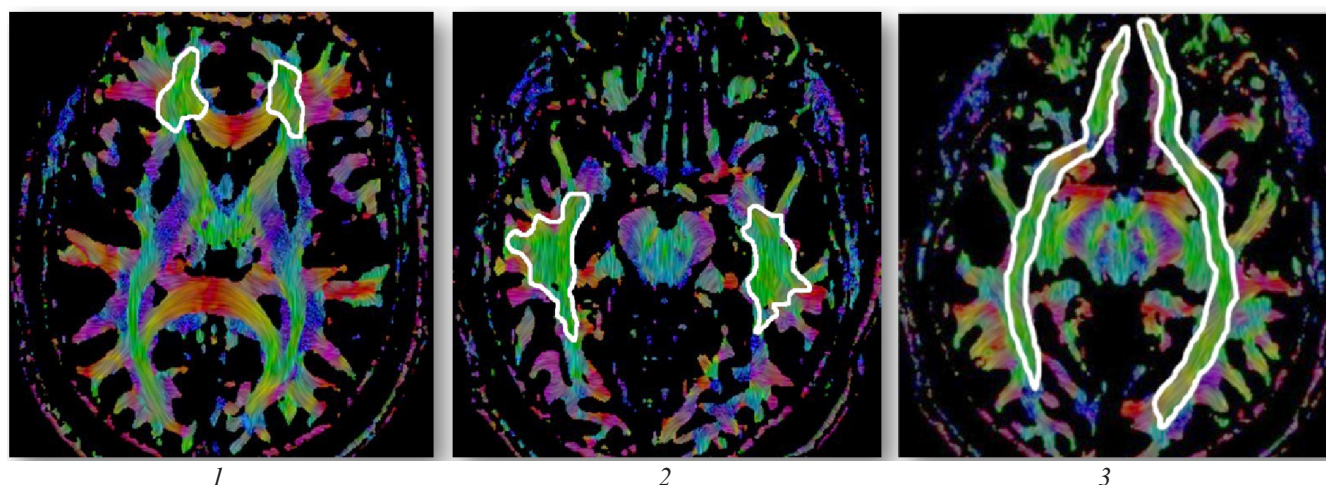


Рис. 3. Тракты белого вещества: 1 – *corona radiata anterior*; 2 – *fasciculus longitudinalis inferior*; 3 – *fasciculus fronto-occipitalis. inferior*
 Fig. 3. White Matter Tracts: 1 – *corona radiata anterior*; 2 – *fasciculus longitudinalis inferior*; 3 – *fasciculus fronto-occipitalis. inferior*

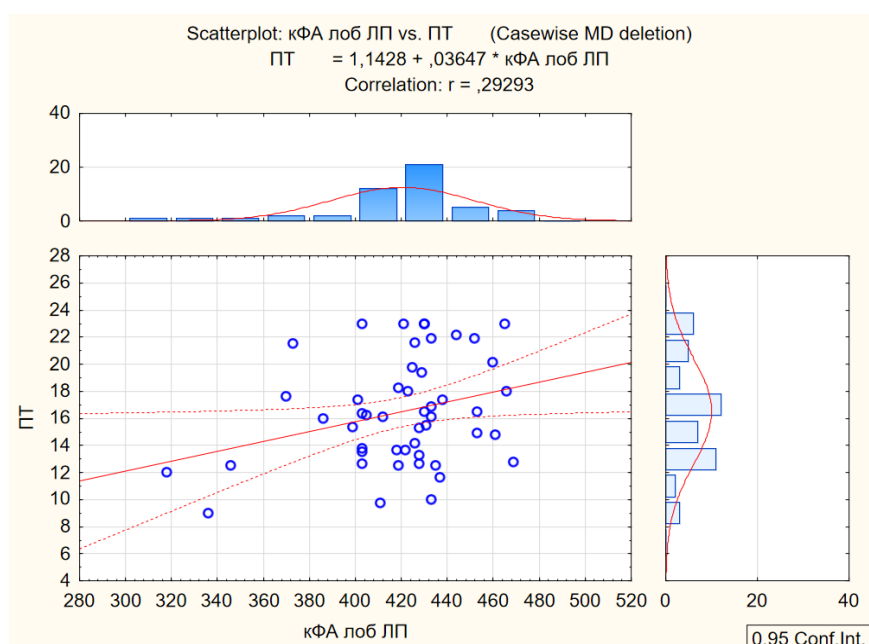


Рис. 4. Корреляции Спирмена между показателем коэффициента ФА лобных долей при ДТ-MPT и психомоторным темпом

Fig. 4. Spearman's correlations between the index of the FA coefficient of the frontal lobes on DT-MRI and the psychomotor speed

Показатели коэффициента ФА в важных для когнитивных функций регионах – в передней лучистости, в нижнем продольном пучке, в нижнем лобнозатылочном пучке – были более низкими во 2-й группе. Для уточнения значимости факторов, связанных с изменением ФА, провели пошаговую множественную линейную регрессию с включением в модель независимых переменных: возраст, ЛСК в СМА, PI или RI в СМА, показатели среднего систолического АД, уровень глюкозы. Регрессионный анализ выявил, что самым сильным предиктором микроструктурных изменений БВ являются повышенные индексы сосудистого сопротивления церебральных артерий: PI ($R=0,541$, скорректированный $R^2=0,228$) и RI ($R=0,548$, скорректированный $R^2=0,237$) в нижнем продольном пучке; для ФА области передней лучистости значимыми предикторами являлись RI в СМА ($R=0,574$, скоррек-

тированный $R^2=0,268$), а также возраст ($R=0,553$, скорректированный $R^2=0,258$).

При нейропсихологическом обследовании не выявлено значимой разницы между группами по показателям основных когнитивных функций, однако отмечались более низкие значения психомоторного темпа и объема внимания ($p<0,01$) в группе с более выраженным поражением БВ головного мозга по шкале Фазекас (таблица).

Таким образом, в обследованной группе лиц молодого и среднего возраста, подверженных психосоциальному рабочему стрессу, обнаружено значительное распространение начальных проявлений хронической ишемии мозга, выраженное в разной степени. Многочисленные исследования подтверждают связь между хроническим психосоциальным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями [9]. Одним

Демографические, клинико-лабораторные показатели, результаты нейропсихологических тестов, значения ТКД, нейрорадиологического обследования двух групп по шкале Фазекас**Demographic, clinical and laboratory parameters, results of neuropsychological tests, TCD values, neuro-radiological examination of two groups according to the Fazekas scale**

Показатель	Группа 1 (n=38)	Группа 2 (n=14)	p
Возраст, лет (min–max)	46 (31–59)	52(40–65)	0,009
Артериальная гипертензия, n (%)	17 (44,7 %)	12 (85,7 %)	0,008
Гиперхолестеринемия, n (%)	18 (47,4 %)	6 (42,9 %)	0,772
Сахарный диабет, n (%)	2 (5,2 %)	1 (7,1 %)	0,797
МОСА (N=26–30), медиана (min–max)	29,5 (26–30)	29 (27–30)	0,231
Психомоторный темп (N=12–15), медиана (min–max)	16,5 (10–23)	13,6 (9,0–21,5)	0,011
Объем внимания (N=5) медиана (min–max)	7 (4–8)	5 (5–7)	0,010
ЛСК (сист), медиана (min–max)	86,6 (54,7–112,0)	87,6 (53,4–99,0)	0,894
PI СМА, медиана (min–max)	0,79 (0,61–1,1)	0,90 (0,75–1,25)	0,002
RI СМА, медиана (min–max)	0,53 (0,45–0,6)	0,57 (0,50–0,70)	0,014
Значение кФА Лоб ПП, медиана (min–max)	429,5(384–469)	405(323–462)	0,001
Значение кФА Лоб ЛП, медиана (min–max)	429,5(399–466)	402 (318–469)	0,001
Значение кФА висок ПП, медиана (min–max)	672(620–679)	633(411–677)	0,039
Значение кФА висок ЛП, медиана (min–max)	667(623–679)	630 (420–679)	0,01
Значение кФА НЗЛП ПП, медиана (min–max)	671(536–693)	640(536–680)	0,019
Значение кФА НЗЛП ЛП, медиана (min–max)	677 (533–706)	640(538–692)	0,024

Примечание: данные представлены как абсолютные числа или проценты, как медиана и минимальные-максимальные значения. Характеристики пациентов и параметры ТКД, МРТ сравнивали с применением теста Манна – Уитни для непрерывных ненормально распределенных величин и χ^2 для категориальных величин.

из патогенетических путей развития БМС является дисфункция эндотелия, приводящая к повышению сосудистого тонуса и к нарушению целостности ГЭБ [10]. В результате происходит дезинтеграция БВ, определяемая по снижению ФА при ДТ-МРТ. На поздних стадиях это повреждение проявляется в виде очагов гиперинтенсивности БВ на T2-взвешенных МРТ-изображениях FLAIR [11, 12].

В нашей работе выявлены достоверно более низкие значения ФА в группе с более выраженным поражением БВ по шкале Фазекас. В предыдущих исследованиях также было отмечено, что показатели ФА при ДТ-МРТ особенно чувствительны к повреждению белого вещества при БМС, и снижение ФА отмечается не только в пределах гиперинтенсивности БВ при T2, но и в кажущемся «нормальном белом веществе» [13] и предшествует появлению гиперинтенсивности БВ [14].

Оценка пульсатильности и резистивности мозговых артерий является в последние годы центром интереса многих работ, посвященных ДЭ. Ряд исследователей сообщают, что повышенные значения PI, независимо от других факторов, коррелировали с более обширным поражением БВ на МРТ головного мозга [15–17]. Мы также обнаружили более высокие показатели PI и RI в СМА в группе с более выраженными изменениями БВ, оцененными по шкале Фазекас. В работе A. Ghorbani et al. [16] при обследовании 56 пациентов с БМС (на основании оценки выявленных при МРТ очагов гиперинтенсивности БВ различной локализации) без клинических проявлений и 48 контрольных пациентов с нормальной МРТ выявили, что PI в СМА=0,83 или

выше указывал на комбинированную БМС полушария со специфичностью около 96 %. Исследователи пришли к выводу, что ТКД может использоваться в качестве неинвазивного и недорогого метода для диагностики БМС, а PI, полученный при ТКД, также может рассматриваться как физиологический показатель заболевания малых сосудов.

В нашей работе обнаружены корреляция PI и RI со снижением ФА в лобных долях, в нижнем продольном пучке, а также в нижнем лобнозатылочном пучке билатерально. В исследованиях J. López-Olóriz et al. [5] выявлено, что повышение PI в СМА достоверно ассоциировалось с дезинтеграцией БВ в различных трактах (лобных долей, кортикоспинальных трактах и передней таламической лучистости) ($p<0,05$) у пациентов с СКН, без деменции. Ряд авторов считают, что увеличение RI и PI можно рассматривать как показатель дистальной артериальной констрикции или повышения нисходящего сопротивления, что приводит к глобальному сосудистому нарушению, возможно, начинающемуся с мелких сосудов и затем распространяющемуся на более крупные артерии [18]. По мнению других исследователей [19, 20], пульсация мозгового кровотока может способствовать или даже быть главным фактором макроструктурных изменений БВ. Поскольку внутрочерепная полость имеет фиксированные размеры, ограниченные черепом, расширение объема за счет артериального систолического потока должно сопровождаться равным его уменьшением за счет выброса спинномозговой жидкости (СМЖ) и (или) венозного оттока из полости черепа, согласно

доктрине Монро – Келли. Учитывая факт, что капиллярный поток не пульсирует, приток крови большей пульсатильности в черепную полость будет содержать больше энергии, которая должна быть рассеяна до достижения капиллярного русла. В нормальных физиологических условиях эта энергия гасится через поток СМЖ и венозный отток из полости черепа (эффект windkessel). При повышении величины артериальной пульсации и (или) снижении комплаентности путей оттока происходит повреждение ткани мозга, названное энцефалопатией пульсовой волны [21]. При обследовании бессимптомных лиц Jolly TAD et al. [22] выявили, что индекс артериальной пульсации является самым сильным предиктором снижения ФА ($R=0,483$, скорректированный $R^2=0,220$), за которым следует тяжесть лейкоареоза, но не возраст. Предположили, что повышенная пульсация артерий может увеличивать периваскулярное напряжение сдвига и способствовать повреждению периваскулярных олигодендроцитов, что ведет к микроструктурным изменениям БВ и увеличению гиперинтенсивности БВ с течением времени.

МРТ-признаки БМС рассматриваются многочисленными исследователями как маркеры ДЭ, с высокой достоверностью сигнализирующие о риске СКН [23]. По мнению многих авторов, СКН являются результатом разъединения корково-подкорковых и корково-корковых связей, приводящих к нарушению крупномасштабных нейронных сетей, расположенных в областях, затронутых БМС, в результате чего на первых этапах нарушаются исполнительная функция и скорость обработки информации [24]. В нашей работе установлена ассоциация степени поражения глубоких отделов БВ по Фазекас со снижением объема внимания ($r=-0,353$, $p<0,01$), снижением психомоторного темпа ($r=-0,289$, $p<0,05$). Отмечали также корреляцию снижения ФА лобных долей и психомоторного темпа ($r=0,292$, $p<0,05$). Полученные нами данные также согласуются с результатами исследования J. López-Olóríz et al. [5] в бессимптомной популяции среднего возраста, в котором обнаружено, что повышение PI в СМА достоверно ассоциировалось с дезинтеграцией БВ в различных трактах (передней лучистости, кортикоспинальном и переднем таламическом), ($p<0,05$). Авторы отмечают также, что показатели среднего PI в СМА и средней ФА этих значимых трактов были независимо связаны с ухудшением внимания, психомоторной скоростью и зрительно-пространственными навыками (все $p<0,05$). На основании этих данных пришли к выводу, что PI в СМА может быть связан с дезинтеграцией БВ и ранними СКН у лиц среднего возраста. Ранее также было показано, что степень диффузного повреждения БВ, оцениваемая при ДТ-МРТ, является сильнейшим предиктором когнитивного снижения, и изменения ФА лучше коррелируют с когнитивной функцией, чем объем поражения БВ [25].

Заключение

Таким образом, обнаружение при ТКД диффузно повышенных индексов сосудистого сопротивления (PI, RI) дает право заподозрить наличие БМС и по-

буждать к назначению МРТ, в том числе с применением ДТ-МРТ и определением ФА, для уточнения и подтверждения этой гипотезы. Своевременное выявление асимптомной БМС может иметь решающее значение для остановки этого прогрессирующего заболевания, так как позволит проводить агрессивное медицинское вмешательство, включая контроль сосудистых факторов риска. Имеющиеся сведения о положительных результатах применения новых подходов к лечению БМС, направленных на снижение PI в СМА [26], вселяют надежду остановить болезнь до появления когнитивных нарушений и инсульта. Насколько нам известно, мы первыми протестировали значение индексов сосудистого сопротивления в диагностике БМС на макро- и микроструктурном уровнях в когорте, включающей в себя молодых асимптомных пациентов. В обследованной нами группе лиц молодого и среднего возраста, подверженных, в силу служебных обязанностей, высокому уровню рабочей стрессовой нагрузки, отмечено широкое распространение факторов сосудистого риска. Выявленные УЗИ- и МР-признаки БМС коррелировали с начальными проявлениями снижения высших нервных функций (психомоторного темпа и объема внимания), что при несвоевременном медицинском вмешательстве может привести не только к нарушению профессиональных данных, но и к церебральным сосудистым катастрофам. Очаговые изменения БВ являются результатом длительно существующего повреждения структурной целостности БВ вследствие микроангиопатии. Поэтому изучение ранних маркеров и предикторов БМС, таких как изменения PI, RI и ФА, позволит на более ранней стадии, до появления выраженных СКН и церебральных инсультов, служить инструментом для скрининга и мониторинга в группе риска, разработке новых подходов к профилактике и патогенетическому лечению хронической ишемии головного мозга.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;(11):157–164. Doi: 10.2147/VHRM.S53203.
2. Da Zhou, Ran Meng, Si-Jie Li, Jing-Yuan Ya, Jia-Yue Ding, Shu-Ling Shang, Yu-Chuan Ding, Xun-Ming Ji. *Advances in chronic cerebral circulation insufficiency.* *CNS Neurosci Ther.* 2018;(1):5–17. Doi: 10.1111/cns.12780.
3. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M. *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1).* *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822–838. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

4. Возможности диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке когнитивных расстройств у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде (клинико-лучевые сопоставления) / И. М. Левашина, С. В. Серебрякова, В. В. Кожевникова, С. С. Алексанин // Мед.-биолог. и соц.-псих. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2017. – № 4. – С. 13–19. [Levashina IM, Serebryakova SV, Kozhevnikova VV, Aleksanin SS. *Vozmozhnosti diffuzionno-tenzornoj magnitno-rezonansnoy tomografii v kompleksnoy otsenke kognitivnykh rasstroystv u likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoy AES v otдалennom periode (kliniko-luchevyye sopostavleniya)*. Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh. 2017;(4):13–19. (In Russ.)]. Doi: 10.25016/2541-7487-2017-0-4-13-19.
5. López-Olóriz J, López-Cancio E, Arenillas JF, Hernández M, Dorado L, Dacosta-Aguayo R, Barrios M, Soriano-Raya JJ, Miralbell J, Bargalló N, Cáceres C, Torán P, Alzamora M, Dávalos A, Mataró M. Diffusion tensor imaging, intracranial vascular resistance and cognition in middle-aged asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(1):24–30. Doi: 10.1159/000363620.
6. Janes F, Cifù A, Pessa ME, Domenis R, Gigli GL, Sanvilli N, Nilo A, Garbo R, Curcio F, Giacomello R, Fabris M, Valente M. ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):14207. Doi: 10.1038/s41598-019-50778-w.
7. Mo-Yeol Kang, Hyunseung Park, Jeong-Cheol Seo, Donghoon Kim, Youn-Hee Lim, Sinye Lim, Soo-Hun Cho, Yun-Chul Hong. Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J Occup Environ Med*. 2012;(5):532–537. Doi: 10.1097/JOM.0b013e31824fe192.
8. Mausbach BT, Chattillion E, Roepke SK, Ziegler MG, Milic M, Roland von Känel, Dimsdale JE, Mills PJ, Patterson TL, Allison MA, Ancoli-Israel S, Grant I.A longitudinal analysis of the relations among stress, depressive symptoms, leisure satisfaction, and endothelial function in caregivers. *Health Psychol*. 2012;31(4):433–440. Doi: 10.1037/a0027783.
9. von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. *Swiss Med Wkly*. 2012;(142):13502. Doi: 10.4414/smw.2012.13502.
10. Забитова М. Р., Шабалина А. А., Добрынина Л. А. и др. Тканевой активатор плазминогена и МРТ признаки церебральной микроангиопатии // Анналы клин. и эксперимент. неврологии. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 30–36. [Zabitova MR, Shabalina AA, Dobrynina LA, Kostyreva MV, Akhmetzyanov M, Gadzhiyeva ZSH, Kremneva YI, Gnedovskaya YV, Krotenkova MV. *Tkanevoy aktivator plazminogena i MRT priznaki tserebral'noy mikroangiopatii*. Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii. 2018; (4):30–36. (In Russ.)]. Doi: 10.25692.
11. Pantoni L. Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *ancet Neurol*. 2010;(7):689–701. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
12. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):483–497. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
13. Maillard P, Fletcher E, Harvey D, Carmichael O, Reed B, Mungas D, DeCarli Ch. White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*. 2011;42(7):1917–1922. Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609768.
14. Fleysher R, Lipton ML, Noskin O, Rundek T, Lipton R, Derby C. White matter structural integrity and transcranial Doppler blood flow pulsatility in normal aging. *Magn Reson Imaging*. 2018;(47):97–102. Doi: 10.1016/j.mri.2017.11.003.
15. Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou Ch, Tsivgoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012;(2012):616572. Doi: 10.1155/2012/616572.
16. Ghorbani A, Ahmadi MJ, Shemshaki H. The value of transcranial Doppler derived pulsatility index for diagnosing cerebral small-vessel disease. *Adv Biomed Res*. 2015;(4):54. Doi: 10.4103/2277-9175.151574.
17. Fu S, Zhang J, Zhang H, Zhang S. Predictive value of transcranial Doppler ultrasound for cerebral small vessel disease in elderly patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(5):310–314. Doi: 10.1590/0004-282X20190050.
18. Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, Martin NA, Glenn TC, Saver JL. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging*. 2001;11(3):229–35. Doi: 10.1111/j.1552-6569.2001.tb00039.x.
19. Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y, Lovett EC. Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci*. 2006;13(5):563–568. Doi: 10.1016/j.jocn.2005.04.017.
20. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotlib JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the age, gene/environment susceptibility. *Brain*. 2011;134(11):398–407. Doi: 10.1093/brain/awr253.
21. Bateman GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal pressure hydrocephalus. *Neuroradiology*. 2002;44(9):740–748. Doi: 10.1007/s00234-002-0812-0.
22. Jolly TAD, Bateman GA, Levi ChR, Parsons MW, Patricia T, Michie PT, Karayanidis F. Early detection of microstructural white matter changes associated with arterial pulsatility. *Front Hum Neurosci*. 2013;(7):782.
23. Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, Potter GG, Chen NK, Song AW. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):386–400. Doi: 10.1016/j.bbadis.2011.08.003.
24. Vinciguerra L, Lanza G, Puglisi V, Pennisi M, Cantton M, Bramanti A, Pennisi G, Bella R. Transcranial Doppler ultrasound in vascular cognitive impairment-no dementia. *PLoS One*. 2019;14(4):0216162. Doi: 10.1371/journal.pone.0216162.
25. Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, MacKinnon AD, Rich PM, Barrick TR, Markus HS. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS One*. 2013;8(4):61014. Doi: 10.1371/journal.pone.0061014.
26. Sang Won Han, Tae Jin Song, Cheryl D Bushnell, Sung-Soo Lee, Seo Hyun Kim, Jun Hong Lee, Gyu Sik Kim, Ok-Joon Kim, Im-Seok Koh, Jong Yun Lee, Seung-Han Suk, Sung Ik Lee, Hyo Suk Nam, Won-Joo Kim, Kyung-Yul Lee, Joong Hyun Park, Jeong Yeon Kim, Jae Hyeon Park. Cilostazol Decreases Cerebral Arterial Pulsatility in Patients With Mild White Matter Hyperintensities: Subgroup Analysis From the Effect of Cilostazol in Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler (ECLIPse) Study. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):197–203. Doi: 10.1159/000365840.

Информация об авторах

Ломова Ирина Павловна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИЛ патологии мозгового кровообращения отдела клинической неврологии и медицины сна, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irpalo@mail.ru.

Кожевникова Валентина Владимировна – канд. психол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической неврологии, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vakozhevnikova@yandex.ru.

Левашкина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог кабинета магнитно-резонансной томографии, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: levashkina ldc@yandex.ru.

Хуторов Дмитрий Николаевич – врач-невролог отделения клинической неврологии и медицины сна, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: drdim@yahoo.com.

Киндяшова Вера Викторовна – врач функциональной диагностики, заведующая НИЛ патологии мозгового кровообращения отдела клинической неврологии, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kindyashovavv@yandex.ru.

Макарова Наталия Васильевна – канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник, зав. отделом статистического анализа НИО «Медицинский регистр МЧС России», Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: makarova1953@list.ru.

Серебрякова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, зав. кабинетом магнитно-резонансной томографии, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svsebrebr@mail.ru.

Тихомирова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. отделом клинической неврологии и медицины сна, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Olvitikhomirova@gmail.com.

Authors information

Lomova Irina Pavlovna – PhD (Medicine), senior research associate of the Research Laboratory Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irpalo@mail.ru.

Kozhevnikova Valentina Vladimirovna – PhD (Psychology), senior research associate, Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vakozhevnikova@yandex.ru.

Levashkina Irina Mikhaylovna – PhD (Medicine), MRI radiologist, the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: levashkina ldc@yandex.ru.

Khutorov Dmitrii Nikolaevich – neurologist of the Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: drdim@yahoo.com.

Kindyashova Vera Viktorovna – Head of the Research Laboratory Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kindyashovavv@yandex.ru.

Makarova Nataliia Vasilevna – PhD (Math. Sci.), leading research associate, Head of statistical analysis Department of Medical Register of EMERCOM of Russia, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: makarova1953@list.ru.

Serebryakova Svetlana Vladimirovna – MD, PhD, Head of MRI Department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svsebrebr@mail.ru.

Tikhomirova Olga Viktorovna – MD, PhD, Head of the Department of Clinical Neurology and Sleep Medicine, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Olvitikhomirova@gmail.com.

УДК 612.127.2:612.23]:616.137.83-005.4]-085.225.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-37-44

В. Н. ЗАСИМОВИЧ¹, В. В. ЗИНЧУК², Н. Н. ИОСКЕВИЧ² Эффект корвитина на кислородный гомеостаз и газотрансмиттеры крови при ишемии-реперфузии нижних конечностей

¹ Брестская областная клиническая больница, г. Брест, Республика Беларусь

224027, Беларусь, г. Брест, ул. Медицинская, д. 7

² Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

230009, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80

E-mail: zasimovich.v@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.02.21 г.; принята к печати 09.04.21 г.

Резюме

Введение. Реперфузионно-реоксигенационный синдром (РРС) после реваскуляризации нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе артерий сопровождается нарушением кислородтранспортной функции крови (КТФК) и содержания газотрансмиттеров (ГТ). Реперфузионному повреждению подвергаются ткани не только нижних конечностей, но и удаленных органов, что предполагает необходимость эффективной коррекции РРС. **Цель** – изучить влияние корвитина на показатели КТФК и содержание ГТ монооксида азота (NO) и сероводорода (H₂S) в венозной крови предплечья после реваскуляризации нижней конечности при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА). **Материалы и методы.** В исследование включены 118 пациентов-мужчин. Реваскуляризация нижней конечности осуществлялась методом петлевой эндатерэктомии из ПБА. Пациентам I группы (n=52) осуществлялось традиционное медикаментозное сопровождение, 51 пациент II группы дополнительно получали корвитин. В крови из вены локтевого сгиба перед операцией, на 3-и и 8-е сутки после нее определялись показатели КТФК и ГТ. **Результаты.** В I группе на 3-и сутки после операции рО₂ выросло по отношению к здоровым лицам на 5,2–18,5 %, а рСО₂ снизилось на 4,8–6,7 % в зависимости от стадии исходной ишемии. Концентрации NO и H₂S увеличились на 9,2–50,1 и 9,2–21,1 % соответственно. Рост параметров гипероксемии, гипокапнемии и ГТ после восстановления кровообращения уменьшается при применении корвитина (p<0,05). К окончанию раннего послеоперационного периода показатели КТФК и ГТ не только возвращаются к исходным, но уже несущественно отличаются от значений группы здоровых лиц (p>0,05). **Заключение.** Использование корвитина эффективно корригирует нарушения КТФК и ГТ при ишемии-реперфузии нижних конечностей, что препятствует реперфузионным повреждениям тканей.

Ключевые слова: кислородтранспортная функция, газотрансмиттеры, ишемия-реперфузия, реваскуляризация, корвитин

Для цитирования: Засимович В. Н., Зинчук В. В., Иоскевич Н. Н. Эффект корвитина на кислородный гомеостаз и газотрансмиттеры крови при ишемии-реперфузии нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):37–44. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-37-44.

UDC 612.127.2:612.23]:616.137.83-005.4]-085.225.3
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-37-44

V. N. ZASIMOVICH¹, V. V. ZINCHUK², N. N. IOSKEVICH² Effect of corvitin on oxygen homeostasis and blood gas transmitters in ischemia-reperfusion of the lower limbs

¹ Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus

7, Medicinskaya str., Brest, Belarus, 224027

² Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

80, Gor'kogo str., Grodno, Belarus, 230009

E-mail: zasimovich.v@gmail.com

Received 12.02.21; accepted 09.04.21

Summary

Introduction. Reperfusion-reoxygenation syndrome (RRS) after revascularization of the lower limbs in obliterating atherosclerosis of the arteries is accompanied by a violation of the oxygen transport function of the blood (OTFB) and the content of gas transmitters (GTs). Reperfusion injury affects not only the tissues of the lower limbs, but also of anatomically distant organs, which supposes that effective RRS correction is required. **Aim.** To study the effect of Corvitin on the OTFB parameters and the content of GT of nitrogen monoxide (NO) and hydrogen sulfide (H₂S) in the venous blood of the forearm after revascularization of the lower limb in chronic atherosclerotic occlusion of the superficial femoral artery (SFA). **Materials and methods.** The study included 118 male patients. Revascularization of the lower limb was carried out by the method of loop endarterectomy from the SFA. Patients of group I (n=52) received traditional medication, 51 patients of group II additionally received Corvitin. In the blood from the vein of the elbow bend before the operation, on the 3rd and 8th days after it, the indices of OTFB and GTs were

determined. *Results.* In group I, on the 3rd day after surgery, pO_2 increased in relation to healthy individuals by 5.2–18.5%, while pCO_2 decreased by 4.8–6.7%, depending on the stage of initial ischemia. The concentrations of NO and H_2S increased by 9.2–50.1% and 9.2–21.1%, respectively. The increase in the parameters of hyperoxemia, hypocapnia and GT after the return of blood circulation decreases with the use of Corvutin ($p<0.05$). By the end of the early postoperative period, the indicators of OTFB and GT not only return to their initial values, but also do not significantly differ from the group of healthy individuals ($p>0.05$). *Conclusion.* The use of Corvutin effectively corrects violations of OTFB and GT during ischemia-reperfusion of the lower limbs, which prevents tissue reperfusion damage.

Keywords: oxygen transport function, gas transmitters, ischemia-reperfusion, revascularization, Corvutin

For citation: Zasimovich V. N., Zinchuk V. V., Ioskevich N. N. Effect of corvutin on oxygen homeostasis and blood gas transmitters in ischemia-reperfusion of the lower limbs. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):37–44. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-37-44.

Введение

Развитие реперфузионно-реоксигенационного синдрома (PPC) после восстановления кровообращения в длительно ишемизированных нижних конечностях при облитерирующем атеросклерозе их артерий является основной причиной недостаточной эффективности сосудистых реконструкций [1]. После реваскуляризации клетки тканей, ранее испытывавших длительную гипоксию, начинают интенсивно поглощать кислород, образуя такое количество перекисных соединений, с которым не может справиться истощенная в ишемический период антиоксидантная система защиты. В свою очередь, активация перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран клеток и свободно-радикальному некробиозу. Супероксидные радикалы, взаимодействуя с белками и углеводами, нарушают метилирование и окислительное дезаминирование, что сопровождается образованием токсичных веществ – кетонов, перекисей, альдегидов [2]. Развивающийся PPC пролонгирует ишемию тканей и даже усугубляет ее, что нередко приводит к ампутации нижней конечности, несмотря на технический успех реконструктивно-восстановительной операции [3]. В цепи звеньев патогенеза ишемии-реперфузии одними из основных являются нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК) и системы газотрансмиттеров (ГТ).

Важно отметить, что воздействие реперфузии-реоксигенации не ограничивается тканями, в которых восстанавливается кровообращение. Тяжелым следствием PPC являются реперфузионные повреждения центральной нервной системы, сердца, почек, легких, что обуславливает важность исследования патофизиологии не только регионарного кровообращения, но и системного [4].

Для коррекции PPC предлагаются различные методы и лекарственные средства [4–7], но ни один из них не нашел консенсусного одобрения и широкого применения. На основании анализа литературы и данных собственных исследований [8, 9] представляется целесообразным использовать для предупреждения и коррекции ишемии-реперфузии лекарственные средства с выраженной антиоксидантной активностью. В последние годы появились сообщения об успешном использовании корвитина, биофлавоноида антиоксидантного и капилляростабилизирующего действия [10], для метаболической защиты миокарда и головного мозга от ишемического и реперфузионного повреждений [11, 12]. Эффективность корвитина определяется его действующим веществом – кверцетином, который снижает выработку

цитотоксического супероксид-аниона, ремодулирует микроциркуляцию без изменений сосудистого тонуса, тормозит продукцию интерлейкинов, снижает активность лимфоцитов [13].

Целью исследования является изучение влияния корвитина на показатели КТФК и содержание ГТ монооксида азота (NO) и сероводорода (H_2S) в венозной крови предплечья после реваскуляризации нижней конечности при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии (ПБА).

Материалы и методы исследования

В исследование включены 118 пациентов-мужчин. Из них 15, без проявлений атеросклероза, составили контрольную группу, 103 страдали облитерирующим атеросклерозом и имели хроническую окклюзию ПБА. Средний возраст здоровых лиц – $61,08 \pm 1,14$ года, пациентов с атеросклерозом – $60,64 \pm 1,12$ года. В соответствии с классификацией хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАННК) Fontaine – Покровского, наблюдения разделились: IБ стадия диагностирована в 31 случае с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $0,55 \pm 0,03$; II стадия – в 44 (ЛПИ $0,44 \pm 0,03$); IV – в 28 (ЛПИ $0,33 \pm 0,04$). В качестве способа реваскуляризации нижних конечностей у всех пациентов применялось однотипное хирургическое вмешательство – ретроградная эверсионно-петлевая эндатерэктомия из ПБА, методика которой разработана нами (патент на изобретение № 23181). Из анализа исключались пациенты с выраженным кальцинозом сосудистой стенки, которым технически невозможно выполнить подобную операцию. Коморбидная патология не препятствовала включению в исследование. Наблюдения были разделены на две группы. 52 пациента I группы получали традиционное медикаментозное сопровождение. Пациентам II группы ($n=51$), дополнительно, за 20 минут до восстановления кровообращения и далее дважды в сутки, по 8-е включительно, проводилась внутривенная инфузия 500 мг лекарственного средства корвитин. У исследуемых перед операцией, на 3-и и 8-е сутки после нее производился забор крови из вены локтевого сгиба для определения показателей КТФК и ГТ. Все пациенты давали письменное информированное согласие на хирургическое вмешательство и исследование показателей крови.

На анализаторе ABL800 FLEX производилось определение параметров КТФК. Измерялись величины парциального напряжения кислорода (pO_2), углекислого газа (pCO_2), насыщение гемоглобина

кислородом (sO_2), а также уровней гемоглобина и лактата, показателей кислотно-основного состояния (pH , HCO_3^- , ABE, SBE). Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) оценивалось спектрофотометрически по показателю $p50_{\text{реал}}$ (pO_2 крови при 50 % насыщении ее кислородом). Положение кривой диссоциации оксигемоглобина и значение $p50_{\text{станд}}$ рассчитывались по формулам Severinghaus [14]. Продукция NO определялась с помощью реактива Грисса по суммарному количеству нитрат/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) на спектрофотометре PV1251C «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 540 нм по интенсивности окраски [15]. Концентрация H_2S в плазме крови определялась спектрофотометрическим методом, основанном на реакции сульфид-аниона с кислым раствором р-фенилендиамина в присутствии хлорного железа [16].

Статистическая обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационной статистики, использовалась программа «STATISTIK». Показатели представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Нормальность распределения показателей в выборке определялась тестом Шапиро – Уилка. Для сравнения двух групп значений каждого показателя, учитывая их нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. При $p < 0,05$ межгрупповые различия считались статистически достоверными.

Результаты исследования и их обсуждение

До операции у обследованных пациентов прогрессирование стадии ХАННК сопровождалось пропорциональным повышением в крови из вены локтевого сгиба показателей pO_2 , sO_2 , $p50$, лактата и снижением pCO_2 , гемоглобина, HCO_3^- ($p < 0,05$ для изменений каждого показателя). Так, величина pO_2 у пациентов со IIБ стадией ишемии до операции превысила показатели группы здоровых лиц на 5,2 % (табл. 1), с III стадией – на 11,3 % (табл. 2), с IV – на 18,5 % (табл. 3). Величина pCO_2 , как конечного продукта окислительных процессов, при IIБ стадии на 4,8 % ниже, чем в контрольной группе, при III стадии – на 6,1 %, при IV – на 6,7 %. Выявленные закономерности характеризуют параметры венозной гипероксемии и гипоксемии в ишемический период как критерии выраженности гипоксического синдрома, определяющие стадию ХАННК и степень адекватности коллатерального кровообращения в пораженной атеросклерозом нижней конечности.

Литературные данные о роли ГТ в патогенезе PPC противоречивы [2, 7, 16]. Моноксид азота вызывает активную вазодилатацию, подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток и гиперплазию интимы, снижает активность тромбоцитов [17]. Известно, что высокая концентрация NO в плазме характерна для тяжелого патологического процесса в организме [18]. К таковому следует отнести и синдром ишемии-реперфузии нижней конечности. У пациентов с атеросклеротической окклюзией ПБА значение NO_3^-/NO_2^- в плазме венозной крови, оттекающей от предплечья до реваскуляризации нижней конечности, увеличивалось пропорционально стадии ХАННК по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). При IIБ стадии уве-

личение составило 9,2 %; при III (рисунок) – 42,3 %; при IV – 50,1 %. Несмотря на неопределенность по отношению к роли сероводорода в развитии ишемии-реперфузии [19], изменения его содержания в плазме венозной крови в ишемический период были также существенными: увеличение по отношению к здоровым лицам при IIБ стадии составило 9,2 %; при III – 15,1 %; при IV – 21,1 % ($p < 0,05$). Выявленные закономерности характеризуют показатели содержания ГТ в плазме крови как важные диагностические и прогностические критерии развития PPC.

Как следует из полученных результатов, степень выраженности нарушений КТФК и увеличения содержания ГТ в венозной крови при хронической атеросклеротической окклюзии бедренной артерии находится в прямой зависимости от стадии ХАННК. Нарушается существующее в норме равновесие между доставкой и потреблением кислорода тканями. Чем длиннее период ишемии и выше ее стадия, тем в меньшей степени ткани нижней конечности подготовлены к восстановлению кровообращения.

После реваскуляризации нижней конечности нормализации КТФК из вены локтевого сгиба не происходит. На 3-и сутки раннего послеоперационного периода у пациентов I группы отмечено значительное увеличение к дооперационным значениям pO_2 ($p < 0,05$): при IIБ стадии – на 9,2 % (табл. 1), при III – на 9,0 % (табл. 2), при IV (табл. 3) – 6,9 %. К 8-м суткам наблюдается снижение показателей гипероксемии, но величины pO_2 при всех стадиях ХАННК по-прежнему значительно превышают дооперационные ($p < 0,05$). Подобная динамика изменений характерна также для показателей sO_2 и лактата. Уровень гемоглобина после резкого снижения к 3-м суткам демонстрирует тенденцию к росту, однако к 8-м суткам еще далек от дооперационных ($p < 0,05$). Показатели pCO_2 , HCO_3^- в реперфузионном периоде закономерно растут, а $p50$ – уменьшаются, но при этом к 8-м суткам не приближаются к значениям контрольной группы ($p < 0,05$).

При обследовании на 3-и сутки после операции пациентов, получавших корвитин (группа II), для всех показателей КТФК выявлены те же тенденции изменений, что и в I группе. Однако величина изменений была не такой существенной, а рост значений pO_2 , sO_2 и лактата при IV стадии ХАННК к дооперационным величинам был и вовсе не достоверным ($p > 0,05$). Уже к 8-м суткам значения всех исследуемых показателей КТФК не только достигают исходных, но и не существенно отличаются от соответствующих в группе здоровых лиц ($p > 0,05$). К окончанию раннего послеоперационного периода нет значимых различий ($p > 0,05$) показателей КТФК и между наблюдениями с различными исходными стадиями ХАННК.

Закономерности изменения содержания ГТ в крови вены локтевого сгиба после реваскуляризации нижней конечности существенно разнятся с динамикой показателей КТФК. На 3-и сутки у пациентов I группы значения NO_3^-/NO_2^- увеличивались по отношению к исходным ($p < 0,05$): при IIБ стадии – на 23,8 %, при III (рисунок) – на 18,5 %, при IV – на 15,7 %. К окончанию раннего послеоперационного

Таблица 1

Кислородтранспортная функция крови вены локтевого сгиба у пациентов со IIБ стадией ХАННК до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) (M±m)

Table 1

Oxygen transport function of blood of the vein of the elbow vein in patients with stage IIB CAILL before and after revascularization with conventional medication (group I) and the use of Corvutin (group II) (M±m)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	ХАННК IIБ стадии (n=31)					
		до операции		3-и сутки		8-е сутки	
		I группа (n=13)	II группа (n=18)	I группа (n=13)	II группа (n=18)	I группа (n=13)	II группа (n=18)
pH, ед.	7,34±0,01	7,30±0,01*	7,30±0,01*	7,31±0,01*	7,33±0,01#	7,32±0,01	7,34±0,01
pCO ₂ , мм рт. ст.	57,77±0,55	54,98±0,37*	54,83±0,46*	55,37±0,47*	56,83±0,40#	56,02±0,40*#	57,66±0,65 ^v
pO ₂ , мм рт. ст.	20,37±0,50	21,43±0,54*	21,45±0,54*	23,36±0,28*#	21,99±0,63*	23,13±0,26*#	20,36±0,43 ^v
Гемоглобин, г/дл	15,98±0,28	15,73±0,33	15,63±0,29	13,90±0,27*#	14,20±0,42*#	14,21±0,44*#	15,54±0,27 ^v
sO ₂ , %	25,32±0,49	27,01±0,41*	27,04±0,47*	28,82±0,21*#	27,62±0,48*	28,45±0,42*#	25,61±0,49 ^v
Лактат, ммоль/л	1,75±0,07	1,91±0,07*	1,94±0,07*	2,23±0,07*#	2,21±0,09*#	2,15±0,05*#	1,86±0,09 ^v
p50реал, мм рт. ст.	27,88±0,37	32,52±0,25*	32,62±0,46*	31,33±0,25*#	30,99±0,48*#	31,07±0,40*#	28,04±0,40 ^v
p50станд, мм рт. ст.	27,67±0,50	32,22±0,45*	32,21±0,43*	30,34±0,52*#	30,10±0,50*#	30,01±0,31*#	27,88±0,32 ^v
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	28,00±0,36	25,01±0,50*	24,99±0,41*	26,40±0,48*#	26,22±0,39*#	26,57±0,39*#	27,87±0,19 ^v
ABE, ммоль/л	1,25±0,31	-0,52±0,37*	-0,51±0,32*	-0,15±0,50*	0,49±0,30*#	0,15±0,40*	1,14±0,39 ^v
SBE, ммоль/л	2,38±0,23	0,30±0,34*	0,31±0,33*	1,02±0,44*	1,44±0,30*#	1,37±0,36*#	2,19±0,34 ^v
Примечание: * – различия достоверны по отношению к здоровым лицам (p<0,05); # – к дооперационным значениям (p<0,05); ^v – к данным I группы (p<0,01).							

Таблица 2

Кислородтранспортная функция крови вены локтевого сгиба у пациентов с III стадией ХАННК до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) (M±m)

Table 2

Oxygen transport function of blood of the vein of the elbow vein in patients with stage III CAILL before and after revascularization with conventional medication (group I) and the use of Corvitin (group II) (M±m)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	ХАННК III стадии (n=44)					
		до операции		3-и сутки		8-е сутки	
		I группа (n=27)	II группа (n=17)	I группа (n=12)	II группа (n=17)	I группа (n=12)	II группа (n=17)
pH, ед.	7,34±0,01	7,29±0,01*	7,29±0,01*	7,30±0,01*	7,33±0,01 ^y	7,31±0,01*	7,34±0,01 ^v
pCO ₂ , мм рт. ст.	57,77±0,55	54,23±0,54*	54,21±0,62*	55,18±0,52*	56,50±0,61 ^y	55,96±0,45 ^y	57,44±0,55 ^v
pO ₂ , мм рт. ст.	20,37±0,50	22,68±0,22*#	22,63±0,54*#	24,76±0,27 ^y	23,09±0,61*	24,43±0,30 ^y	20,69±0,68 ^v
Гемоглобин, г/дл	15,98±0,28	15,06±0,45*	15,08±0,31*	13,32±0,50 ^y	13,83±0,62 ^y	13,83±0,28 ^y	15,26±0,50 ^v
sO ₂ , %	25,32±0,49	27,64±0,61*	27,59±0,53*	29,56±0,41 ^y	28,12±0,54*	29,23±0,28 ^y	25,84±0,50 ^v
Лактат, ммоль/л	1,75±0,07	2,07±0,08*#	2,09±0,08*#	2,43±0,09 ^y	2,28±0,09*	2,29±0,08 ^y	1,89±0,09 ^v
p50реал, мм рт. ст.	27,88±0,37	33,38±0,24*#	33,34±0,33*#	32,02±0,39 ^y	30,96±0,45 ^y	31,78±0,28 ^y	28,27±0,37 ^v
p50станд, мм рт. ст.	27,67±0,50	33,29±0,70*#	33,25±0,51*#	31,35±0,71 ^y	31,16±0,53 ^y	31,05±0,48 ^y	28,35±0,35 ^v
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	28,00±0,36	24,11±0,34*#	24,04±0,35*#	25,81±0,53 ^y	26,03±0,40 ^y	26,03±0,33 ^y	27,51±0,34 ^v
ABE, ммоль/л	1,25±0,31	-1,09±0,38*	-1,06±0,28*	-0,28±0,47 ^y	0,13±0,38 ^y	-0,05±0,48 ^y	1,01±0,26 ^v
SBE, ммоль/л	2,38±0,23	0,03±0,30*	0,00±0,29*	0,88±0,40 ^y	1,29±0,39 ^y	1,14±0,37 ^y	2,07±0,35 ^v

Примечание: * – различия достоверны по отношению к здоровым лицам (p<0,05); # – к пациентам с ХАННК IIB (p<0,05); ^y – к дооперационным значениям (p<0,05); ^v – к данным I группы (p<0,01).

Таблица 3

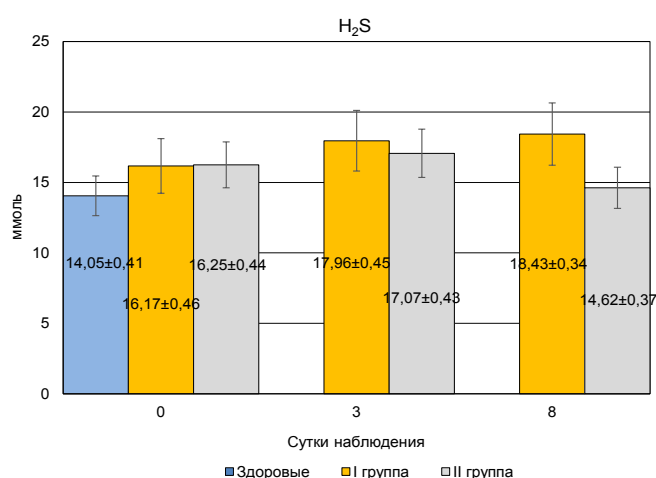
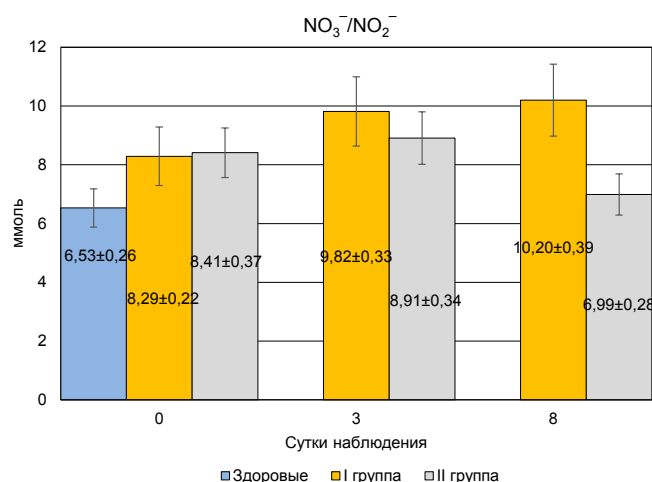
Кислородтранспортная функция крови вены локтевого сгиба у пациентов с IV стадией ХАННК до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) (M±m)

Table 3

Oxygen transport function of blood of the vein of the elbow vein in patients with stage IV CAILL before and after revascularization with conventional medication (group I) and the use of Corvutin (group II) (M±m)

Показатель	Здоровые лица (n=15)	ХАННК IV стадии (n=28)					
		до операции		3-и сутки		8-е сутки	
		I группа (n=12)	II группа (n=16)	I группа (n=12)	II группа (n=16)	I группа (n=12)	II группа (n=16)
pH, ед.	7,34±0,01	7,28±0,01*	7,28±0,01*	7,29±0,01*	7,33±0,01 ^y	7,30±0,01*	7,34±0,01 ^v
pCO ₂ , мм рт. ст.	57,77±0,55	53,81±0,54*#	53,76±0,61*#	55,01±0,55* ^y	56,11±0,61* ^y	55,68±0,59* ^y	57,38±0,62 ^v
pO ₂ , мм рт. ст.	20,37±0,50	24,13±0,37*#	24,16±0,54*#	25,77±0,33* ^y	24,37±0,68*	25,24±0,20* ^y	20,90±0,54 ^v
Гемоглобин, г/дл	15,98±0,28	14,07±0,39*#	13,98±0,31*#	12,59±0,85* ^y	13,13±0,54*	13,33±0,67*	15,03±0,42 ^v
sO ₂ , %	25,32±0,49	28,19±0,58*#	28,07±0,37*#	30,28±0,41* ^y	28,96±0,47*	29,85±0,47* ^y	25,91±0,46 ^v
Лактат, ммоль/л	1,75±0,07	2,23±0,07*#	2,23±0,09*#	2,54±0,09* ^y	2,46±0,07* ^y	2,48±0,08* ^y	1,90±0,08 ^v
p50реал, мм рт. ст.	27,88±0,37	34,03±0,37*#	34,07±0,39*#	32,68±0,43* ^y	31,12±0,51* ^y	32,45±0,27* ^y	28,09±0,39 ^v
p50станд, мм рт. ст.	27,67±0,50	33,92±0,42*#	33,98±0,52*#	31,61±0,75* ^y	31,56±0,46* ^y	31,33±0,55* ^y	28,07±0,31 ^v
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	28,00±0,36	23,44±0,48*#	23,25±0,38*#	25,12±0,50* ^y	25,66±0,56* ^y	25,63±0,52* ^y	27,26±0,40 ^v
ABE, ммоль/л	1,25±0,31	-1,52±0,30*#	-1,48±0,43*#	-0,53±0,40* ^y	0,04±0,28* ^y	-0,30±0,48* ^y	0,91±0,21 ^v
SBE, ммоль/л	2,38±0,23	-0,61±0,32*#	-0,64±0,31*#	0,61±0,35* ^y	1,05±0,27* ^y	1,03±0,33* ^y	1,96±0,40 ^v

Примечание: * – различия достоверны по отношению к здоровым лицам (p<0,05); # – к пациентам с ХАННК IIБ (p<0,05); ^y – к дооперационным значениям (p<0,05); ^v – к данным I группы (p<0,01).



Содержание NO и H₂S в крови вены локтевого сгиба пациентов с ХАННК III стадии до и после реваскуляризации при традиционном медикаментозном сопровождении (I группа) и применении корвитина (II группа) (M±m)

The content of NO and H₂S in the blood of the vein of the elbow vein in patients with stage III CAILL before and after revascularization with conventional medication (group I) and the use of Corvutin (group II) (M±m)

периода (8-е сутки), несмотря на тенденцию к нормализации КТФК, значения NO₃⁻/NO₂⁻ продолжили рост. Увеличение к дооперационным значениям составило при IIБ стадии уже 28,9 %, при III – 23,0 %, при IV – 19,8 %. Динамика показателей H₂S имела те же закономерности (p<0,05), хотя рост был не столь впечатляющим. У пациентов II группы увеличение к дооперационным значениям содержания в плазме крови NO₃⁻/NO₂⁻ и H₂S на 3-и сутки было менее значимым, чем в I группе, но достоверным (p<0,05). А к окончанию раннего послеоперационного периода значения обоих ГТ не только вернулись к исходным, но и несущественно отличались от соответствующих в группе здоровых лиц и между наблюдениями с различной стадией ХАННК (p>0,05).

Таким образом, восстановление магистрального притока артериальной крови к длительно ишемизированным нижним конечностям инициирует повышенное поступление кислорода в ткани на фоне снижения способности к его утилизации. Развивающийся РРС не только усиливает и продлевает ишемию нижней конечности, но и депрессивно влияет на удаленные органы. Эти процессы иллюстрируют выраженные нарушения КТФК и содержания ГТ в крови вены локтевого сгиба. Из 52 наблюдений I группы в раннем послеоперационном периоде в 9 случаях отмечено повышение уровня креатинина крови (более чем 0,13 ммоль/л), в 5 – экстрасистолия, в 2 – пароксизм фибрилляции предсердий, тогда как во II группе уровень креатинина повышался лишь у 2 пациентов, а экстрасистолия зафиксирована у 1.

Заключение

Таким образом, хирургическая реваскуляризация нижних конечностей при хронической атеросклеротической окклюзии бедренной артерии приводит к усугублению нарушений КТФК и содержания ГТ, возникших при ХАННК, не только в регионарном сосудистом бассейне, но и во всем циркуляторном русле. Выраженность повышения СГК и концентрации ГТ находится в прямой зависимости от стадии исход-

ной ХАННК. Применение корвитина способствует нормализации КТФК и показателей ГТ в системном кровотоке к окончанию раннего послеоперационного периода. Полученные результаты обосновывают применение корвитина для коррекции нарушений КТФК и содержания ГТ, развивающихся после реваскуляризации длительно ишемизированных нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе их артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflicts of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical standards

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, ставшим материалом для настоящей статьи, давали письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Протокол исследования был одобрен этической комиссией УЗ «Брестская областная клиническая больница», протокол № 12 от 17.12.2019 г. / All patients and volunteers who participated in the study that became the material for this article gave written voluntary informed consent. The study was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association (2013). The study protocol was approved by the ethical commission of the Brest Regional Clinical Hospital, protocol № 12 of December 17, 2019.

Литература / References

1. Калинин Р. Е., Пшенников А. С., Сучков И. А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей // *Новости хир.* – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 348–352. [Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. Reperfusion injury of tissues in surgery of lower limb arteries. *Novosti khirurgii.* 2015;23(3):348–352. (In Russ.)]. Doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

2. Hirschberg K. Combined superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger protects against neointima formation after endarterectomy in association with decreased proliferation and nitro-oxidative stress. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010;40(2):168–175. Doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.024.
3. Santema TB. Not all patients with critical limb ischemia require revascularization. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2017; 53(3):371–379.
4. Механизмы реперфузионного повреждения ишемизированных тканей и возможности фармакологической коррекции метаболических расстройств при гипоксических состояниях / Н. П. Чеснокова, Г. Е. Брилли, В. В. Моррисон, М. Н. Бизенкова // Науч. обозрение: Мед. науки. – 2017. – № 2. – С. 64–66. [Chesnokova NP, Brill GE, Morrison VV, Bizenkova MN. Mechanisms of reperfusion damage to ischemic tissues and the possibility of pharmacological correction of metabolic disorders in hypoxic conditions. *Scientific Review. Medical sciences.* 2017;(2):64–66. (In Russ.)].
5. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2017;39(9):763–816. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
6. Небылицин Ю. С., Кутько Е. А. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 18–31. [Nebylicin JuS, Kutko EA. Lower limb ischemia-reperfusion syndrome. *Vestnik VSMU.* 2018;17(6):18–31. (In Russ.)]. Doi: 10.22263/2312-4156.2018.6.18.
7. Калинин Р. Е., Сучков И. А., Пшенников А. С. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 152. [Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Endothelial dysfunction and methods of its correction in atherosclerosis obliterans. М.: GEOTAR-Media, 2014:152. (In Russ.)]. Doi: 10.23888/hmj201972283-293.
8. Засимович В. Н., Иоскевич Н. Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза // Новости хир. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 632–642. [Zasimovich VN, Ioskevich NN. Reperfusion (Reoxygenation) Injury as a Problem of the Artery Reconstructive Surgery of in Atherosclerotic Genesis Chronic Ischemia of the Lower Limbs. *Novosti khirurgii.* 2017;25(6):632–642. (In Russ.)]. Doi: 10.18484/2305-0047.2017.6.632.
9. Проксидантно-антиоксидантное состояние крови при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии и после петлевой эндактерэктомии / В. Н. Засимович, В. В. Зинчук, Н. Н. Иоскевич, И. Э. Гуляй // Новости мед.-биол. наук. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 108–115. [Zasimovich VN, Zinchuk VV, Ioskevich NN, Gulyai IE. Prooxidant-antioxidant balance of the blood during chronic atherosclerotic occlusion of the superficial femoral artery and after loop endarterectomy. *News of and Biomedical Sciences.* 2020;20(3):108–115. (In Russ.)]. Doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-5-556-563.
10. Мойбенко А. А. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин). – Киев: Навукова думка, 2012. – С. 275. [Moybenko AA, red. Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvutin, quertin). Kiev: Navukova Dumka. 2012:275. (In Russ.)].
11. Мищенко Т. С., Дмитриева Е. В. Комбинированная терапия препаратами Корвитин и Аксотилин в лечении больных с ишемическим инсультом // Международный. невролог. журн. – 2018. – № 1. – С. 31–36. [Mishchenko TS, Dmitrieva EV. Combined therapy with drugs Corvutin and Axotilin in the treatment of patients with ischemic stroke. *International neurological journal.* 2018;(1):31–36. (In Russ.)]. Doi: 10.22141/2224-0713.1.95.2018.127410.
12. Тронько Н. Д., Кузнецова С. М., Черская М. С. Биофлавоноиды в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и церебральным атеросклерозом // Эндокринология. – 2020. – Т. 2, № 1. – С. 33–41. [Tronko ND, Kuznetsova SM, Cherskaya MS. Bioflavonoids in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and cerebral atherosclerosis. *Endocrinology.* 2020;2(1):33–41. (In Russ.)]. Doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-1.33.
13. Гапонова Т. И., Кобеляцкий Ю. Ю., Панченко Г. В. Роль корвитина и латрена в профилактике и терапии реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // Медицина неотлож. сост. – 2015. – Т. 65. – С. 120–124. [Gaponova TI, Kobelyatsky YuYu, Panchenko GV. The role of corvutin and latrene in the prevention and treatment of reperfusion syndrome during reconstructive operations in patients with chronic ischemia of the lower limbs. *Medicine of emergency conditions.* 2015;65(2):120–124. (In Russ.)].
14. Severinghaus JW. Blood gas calculator. *Journal of Applied Physiology.* 1966;21(5):1108–1116.
15. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. *Free Radic. Biol. Med.* 2007;43(5):645–657. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.04.026.
16. Norris EJ. The liver as central regulator of hydrogen sulfide. *Shock.* 2011;36(3):242–250.
17. Gladwin MT. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(9):893–902. Doi: 10.1001/jama.2011.235.
18. Покровский А. В., Казаков Ю. И., Лукин И. Б. Критическая ишемия нижних конечностей. Инфраингуинальное поражение. Тверь: Твер. гос. ун-т, 2018. – С. 225. [Pokrovsky AV, Kazakov YuI, Lukin IB. Critical ischemia of the lower limbs. *Infrainguinal lesion.* Tver: Tver. state un-t. 2018:225. (In Russ.)].
19. Колесников С. И., Власов Б. Я., Колесникова Л. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей // Вестн. РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237–241. [Kolesnikov SI, Vlasov BYa, Kolesnikova LI. Hydrogen sulfide as the third essential gas molecule of living tissues. *Bulletin of the RAMS.* 2015;70(2):237–241. (In Russ.)].

Информация об авторах

Засимович Владимир Николаевич – зав. отделением сосудистой хирургии, Брестская областная клиническая больница, г. Брест, Республика Беларусь, e-mail: zasimovich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0759-4628.

Зинчук Виктор Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: zinchuk@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-3077-0474.

Иоскевич Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор 1-й кафедры хирургических болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: inngrno@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2954-0452.

Authors information

Zasimovich Vladimir N. – Head of the Department of Vascular Surgery, Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus, e-mail: zasimovich.v@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0759-4628.

Zinchuk Victor V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: zinchuk@grsmu.by, ORCID: 0000-0002-3077-0474.

Ioskevich Nikolai N. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the 1st Department of Surgical Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: inngrno@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2954-0452.

УДК 616.133.33-004.6:616-005.5
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51

В. Б. СЕМЕНЮТИН, А. А. НИКИФОРОВА, В. А. АЛИЕВ,
Г. К. ПАНУНЦЕВ

Информативность распределения кровотока в прецеребральных артериях при определении гемодинамической значимости каротидного стеноза

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: lbcp@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.10.20 г.; принята к печати 05.02.21 г.

Резюме

Введение. В настоящее время гемодинамически значимым стенозом считается стеноз с повышением пиковой систолической скорости от 230 см/с, что соответствует 70 % сужению внутренней сонной артерии. При этом не учитываются изменения церебральной гемодинамики и состояние коллатерального кровообращения, которые можно определить по соотношению кровотока в прецеребральных артериях. **Цель** – оценить перераспределение объемной скорости кровотока в прецеребральных артериях у больных с критическими каротидными стенозами. **Материалы и методы.** Обследованы 40 пациентов с критическими каротидными стенозами (13 пациентов имели стеноз 70–79 %, 11 пациентов – 80–89 %, 16 пациентов – 90–99 %) в возрасте от 49 до 80 лет. Индекс кровотока в прецеребральных артериях определяли с помощью дуплексного сканирования (Vivid e, США), линейную скорость кровотока в интракраниальных артериях – с помощью транскраниальной доплерографии (MultiDop X, Германия). **Результаты.** У 60 % пациентов отмечено достоверное снижение индекса кровотока в ипсилатеральной стенозированной внутренней сонной артерии ($p < 0,05$). У 49 % пациентов выявлено достоверное повышение индекса кровотока в контрлатеральной внутренней сонной артерии, а также линейной скорости кровотока в контрлатеральной передней мозговой артерии ($p < 0,05$). Только у 39 % пациентов наблюдали повышение индекса кровотока в ипсилатеральной позвоночной артерии и линейной скорости кровотока в ипсилатеральной задней мозговой артерии ($p < 0,05$). У 13 % пациентов отмечено повышение индекса кровотока в наружной сонной артерии ($p < 0,05$). **Заключение.** Таким образом, критическая степень каротидного стеноза не всегда свидетельствует о его гемодинамической значимости. Соотношение индекса кровотока в прецеребральных артериях может быть использовано как дополнительный критерий для оценки гемодинамической значимости каротидного стеноза и, наряду с другими показателями, должно учитываться при определении тактики лечения пациентов.

Ключевые слова: каротидный стеноз, гемодинамическая значимость, прецеребральные артерии, мозговой кровоток, индекс кровотока

Для цитирования: Семенютин В. Б., Никифорова А. А., Алиев В. А., Панунцев Г. К. Информативность распределения кровотока в прецеребральных артериях при определении гемодинамической значимости каротидного стеноза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):45–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51.

UDC 616.133.33-004.6:616-005.5
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51

V. B. SEMENYUTIN, A. A. NIKIFOROVA, V. A. ALIEV,
G. K. PANUNTSEV

Informativity of blood flow distribution in the precerebral arteries for determining the hemodynamic significance of carotid stenosis

V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: lbcp@mail.ru

Received 21.10.20; accepted 05.02.21

Summary

Introduction. Conventionally, hemodynamic significance of carotid stenosis is characterized with an increased peak systolic velocity up to 230 cm/s, which corresponds to 70 % carotid stenosis. This does not take into account changes of cerebral hemodynamics or collateral circulation, which can be determined by assessment of blood flow distribution in precerebral arteries. **Aim** – to evaluate blood flow redistribution in precerebral arteries in patients with critical carotid stenosis. **Materials**

and methods. 40 patients (aged 49–80 y. o.) with critical carotid stenosis were studied (13 patients had 70–79 % stenosis, 11 patients – 80–89 %, and 16 patients – 90–99 % stenosis). Flow velocity index in precerebral arteries was determined with duplex scanning (Vivid e, USA), whereas linear blood flow velocity in intracranial arteries – with transcranial Doppler (MultiDop X, Germany). *Results.* In 60 % of patients, flow velocity index in ipsilateral carotid artery was reliably decreased ($p < 0.05$). In 49 % of patients flow velocity index in contralateral carotid artery and blood flow velocity in contralateral anterior cerebral artery were reliably increased ($p < 0.05$), as well as linear blood flow velocity in the contralateral anterior cerebral artery. Just in 39 % of patients flow velocity index in ipsilateral vertebral artery and linear blood flow velocity in ipsilateral posterior cerebral artery were increased ($p < 0.05$). In 13 % of cases flow velocity index in the external carotid artery was increased ($p < 0.05$). *Conclusion.* Thus, critical degree of carotid stenosis does not always indicate its hemodynamic significance. Flow velocity index distribution in precerebral arteries can be used as an additional criterion for assessing hemodynamic significance of carotid stenosis and, along with other indicators, should be taken into account when choosing treatment modality.

Keywords: carotid stenosis, hemodynamic significance, precerebral arteries, cerebral blood flow, flow velocity index

For citation: Semenyutin V. B., Nikiforova A. A., Aliev V. A., Panumtsev G. K. Informativity of blood flow distribution in the precerebral arteries for determining the hemodynamic significance of carotid stenosis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):45–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-45-51.

Введение

Для определения гемодинамической значимости каротидного стеноза оценивается, в первую очередь, комплекс локальных изменений гемодинамики в области стеноза внутренней сонной артерии (ВСА): повышение пиковой систолической скорости (ПСС), турбулентность, градиент давления, снижение объемного кровотока, изменение спектра в пре- и пост-стенотическом сегментах [1–3]. До сих пор общепринятым критерием гемодинамической значимости является повышение ПСС в области стеноза более 230 см/с, что соответствует критическому сужению ВСА от 70 % [1]. Авторы определили четкую корреляцию ПСС и степени стеноза: чем больше сужение ВСА, тем выше ПСС. В то же время локальные изменения кровотока не могут отражать состояние церебральной гемодинамики, а также ее нарушения [4–7].

Гемодинамическая значимость каротидного стеноза определяется вероятностью развития нарушения мозгового кровообращения в условиях критического сужения одной из прецеребральных артерий. Важность данной оценки необходима для своевременного хирургического лечения каротидного стеноза и, соответственно, снижения риска инсульта. Многие авторы считают критерием гемодинамической значимости каротидного стеноза не только повышение ПСС, но и значения средней линейной скорости кровотока (ЛСК) в постстенотическом отделе, конечной диастолической скорости в области стеноза, а также состояние коллатерального кровообращения и предлагают мультипараметрический подход при ее оценке [4, 7–11]. Однако данные критерии не являются общепризнанными и не входят в стандартизированную шкалу оценки гемодинамической значимости каротидного стеноза.

Некоторые авторы получили новые данные по гемодинамической значимости каротидного стеноза с помощью определения соотношения кровотока в прецеребральных артериях [5, 12, 13]. Они высказали предположение, что данный показатель может быть использован как дополнительный критерий в определении степени стеноза и его гемодинамической значимости, а также как показание к его хирургической коррекции. Кроме этого, преимуществом данного подхода является его использование у пациентов с низкой проницаемостью акустических окон, у которых невозможно оценить кровотоки в артериях основания

мозга и коллатеральное кровообращение с помощью транскраниальной доплерографии. Однако в этих работах имеется большой разброс показателей кровотока в прецеребральных артериях в зависимости от степени стеноза и включения коллатералей, а также не всегда проведены сопоставления со скоростными показателями в интракраниальных артериях. Поэтому данная проблема до сих пор является актуальной и требует дальнейшего изучения с целью поиска более информативных критериев оценки гемодинамической значимости каротидного стеноза.

Цель исследования – оценить перераспределение объемной скорости кровотока в прецеребральных артериях у больных с критическими каротидными стенозами.

Материалы и методы исследования

Обследованы 40 пациентов (26 мужчин, 14 женщин) с критическими стенозами ВСА от 70 % в возрасте от 49 до 80 лет. Степень стеноза определяли с помощью дуплексного сканирования (по методике NASCET), а также компьютерной или церебральной ангиографии. Бессимптомный тип течения имели 24 пациента, симптомный (ранний или поздний восстановительный период) – 16. Индекс кровотока (ИК) в прецеребральных артериях определяли с помощью дуплексного сканирования (*Vivid e*, США), рассчитывая его как произведение площади поперечного сечения каждой артерии на средневзвешенную ЛСК в ней (TAMEAN), на прямом участке (в стенозированной ВСА диаметр и ЛСК определяли дистальнее стеноза в области ламинарного кровотока), без извитостей и атеросклеротических бляшек, угол локации составлял не более 60° [14, 15]. Нормальными значениями ИК в ВСА считали от 170 до 280 мл/мин, в позвоночной артерии (ПА) – от 35 до 120 мл/мин, в наружной сонной артерии (НСА) – от 80 до 190 мл/мин [16–19]. ЛСК в интракраниальных артериях определяли с помощью транскраниальной доплерографии (*MultiDop X*, Германия).

Все пациенты были разделены по степени стеноза на три группы: I группу составили 13 пациентов со стенозом 70–79 %, II группу – 11 пациентов со стенозом 80–89 % и III группу – 16 пациентов со стенозом 90–99 %.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных статистических программ («Statistica 10.0 for Windows», «Excel»),

использовали параметрические (Стьюдента t) и непараметрические (Колмогорова – Смирнова) критерии. Отличие считали достоверным при $p < 0,05$.

Протокол обследования больных был одобрен Этическим комитетом Российского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова (протокол № 1 от 2 июня 2010 г.). Все пациенты, участвовавшие в клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты исследования и их обсуждение

У 21 (60 %) пациента (у всех пациентов III группы, у 6 II группы и только у 2 I группы) отмечено снижение ИК в ипсилатеральной стенозированной ВСА. При этом у большей части пациентов I группы (10 пациентов) снижение ИК в ипсилатеральной ВСА отсутствовало (рис. 1, а). В 5 случаях определить ИК в ипсилатеральной ВСА не представлялось возможным ввиду ее извитости, пролонгированной атеросклеротической бляшки либо высокой бифуркации общей сонной артерии.

Повышение ИК в контрлатеральной ВСА определено у 16 (49 %) пациентов (у 10 пациентов III группы, у 4 II группы и только у 2 I группы). У данных пациентов отмечали и увеличение ЛСК в контрлатеральной передней мозговой артерии (88 ± 19 см/с, $p < 0,05$). При этом у большей части пациентов I группы (9 пациентов) также не отмечено повышения ИК в контрлатеральной ВСА (рис. 1, а). В 7 случаях определить ИК в контрлатеральной ВСА не представлялось возможным ввиду ее извитости или тромбоза, пролонгированной атеросклеротической бляшки либо высокой бифуркации общей сонной артерии.

Только у 14 (39 %) пациентов (у 8 пациентов III группы, у 2 II группы и у 4 I группы) наблюдали повышение ИК в ипсилатеральной ПА (рис. 1, б) и соответствующее повышение ЛСК в ипсилатеральной задней мозговой артерии (61 ± 14 см/с, $p < 0,05$). При этом у большей части пациентов ИК оставался в пределах нормы. В 4 случаях определить достоверно ИК в ПА не представлялось возможным ввиду ее извитости либо наличия атеросклеротической бляшки.

Только в III группе у 4 (13 %) пациентов отмечено повышение ИК в НСА (рис. 1, в). При этом данные пациенты имели двусторонние субокклюзии или тромбоз контрлатеральной ВСА с функционированием назоглазничного анастомоза, либо разомкнутый АКБМ в задних отделах без соответствующего повышения ИК в ипсилатеральной ПА и ЛСК в ипсилатеральной задней мозговой артерии. В 10 случаях достоверно определить ИК в НСА не представлялось возможным ввиду ее извитости либо наличия атеросклеротической бляшки.

Наиболее характерные изменения кровотока в прецеребральных артериях иллюстрирует рис. 2, на котором показаны результаты дуплексного сканирования пациента с критическим (97 %) бессимптомным каротидным стенозом справа. ПСС в области стеноза составила более 320 см/с (что соответствует стенозу более 90 %). ИК в ипсилатеральной ВСА был

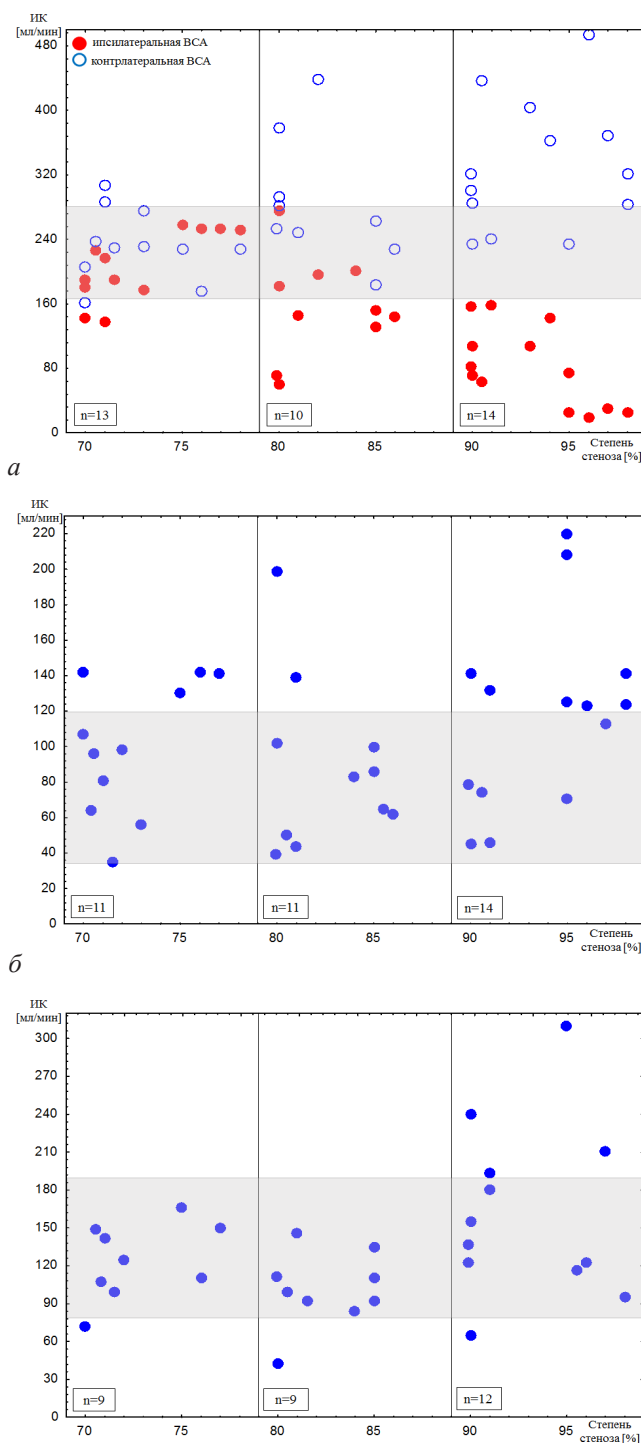


Рис. 1. Зависимость индекса кровотока (ИК) от степени каротидного стеноза: а – ипси- и контрлатеральная внутренние сонные артерии (ВСА); б – ипсилатеральная позвоночная артерия; в – ипсилатеральная наружная сонная артерия. Заштрихована область нормальных значений

Fig. 1. Dependence of the flow velocity index (FVI) on the degree of carotid stenosis: а – ipsi- and contralateral internal carotid artery (ICA); б – ipsilateral vertebral artery; в – ipsilateral external carotid artery. The area of normal values is shaded

снижен до 25 мл/мин, в контрлатеральной ВСА был повышен до 369 мл/мин, в ипсилатеральных НСА и ПА – до 211 и 113 мл/мин соответственно (рис. 2). Данные транскраниальной доплерографии свидетельствуют о компенсации коллатерального кровотока через передние отделы АКБМ (повышение ЛСК в контрлатеральной передней мозговой артерии до 72 см/с, пульсационный индекс 0,7 с паттерном

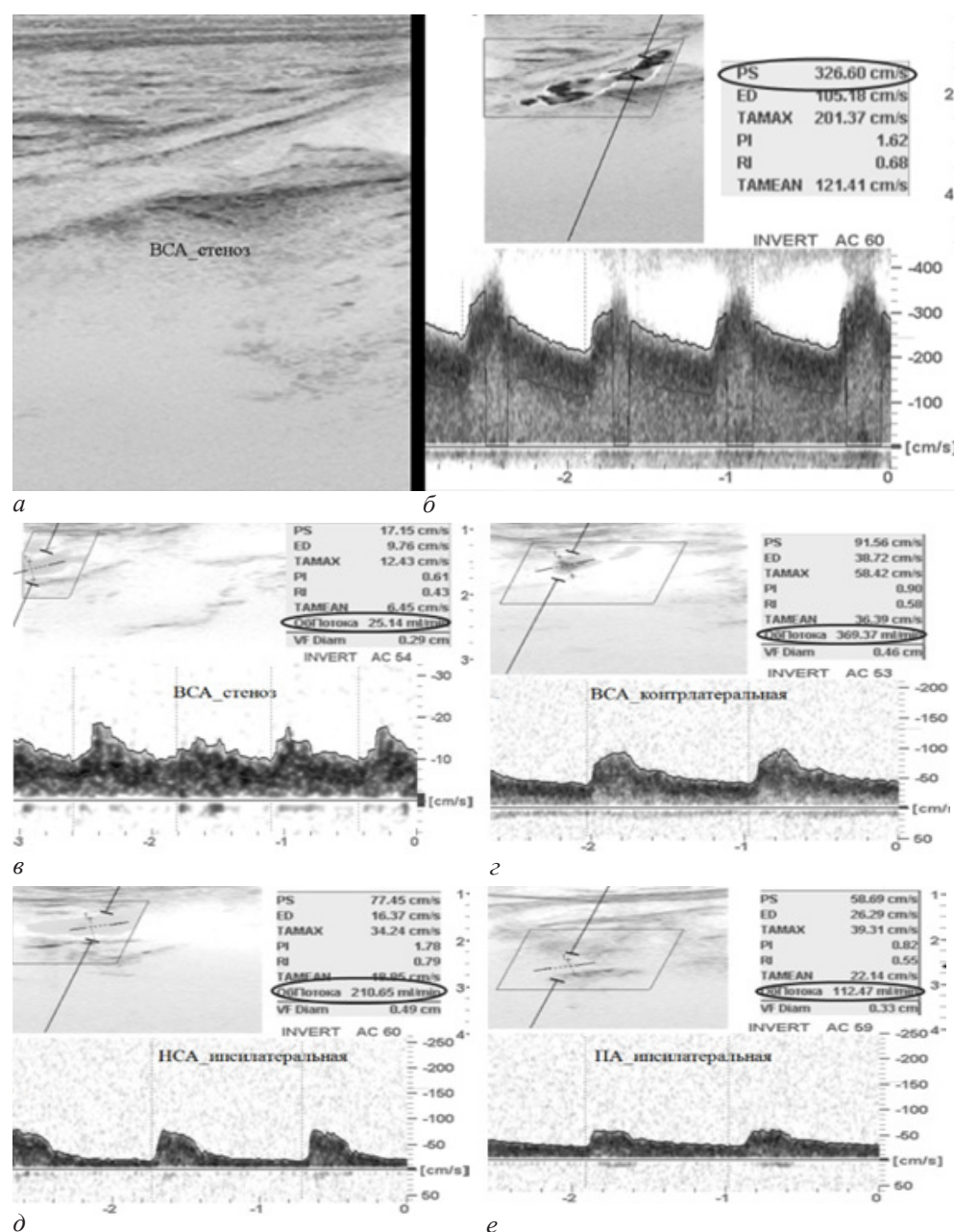


Рис. 2. Результаты дуплексного сканирования пациента 59 лет с критическим каротидным стенозом: а – стеноз правой (ипсилатеральной) внутренней сонной артерии (ВСА) в В-режиме; б – ипсилатеральная внутренняя сонная артерия в области стеноза; в – ипсилатеральная внутренняя сонная артерия дистальнее стеноза; г – контрлатеральная внутренняя сонная артерия; д – ипсилатеральная наружная сонная артерия; е – ипсилатеральная позвоночная артерия

Fig. 2. The results of duplex scanning of the patient 59 years old with severe carotid stenosis: а – stenosis of right (ipsilateral) internal carotid artery (BCA) in B-mode; б – ipsilateral internal carotid artery in the area of stenosis; в – ipsilateral internal carotid artery distal to the stenosis; г – contralateral internal carotid artery; д – ipsilateral external carotid artery; е – ipsilateral vertebral artery

гиперперфузии), а также через коллатерали НСА с функционированием назоглазничного анастомоза (ретроградный кровоток в глазничной артерии с повышением ЛСК до 69 см/с и снижением пульсационного индекса до 0,8).

На рис. 3 показаны средние значения ИК в прецеребральных артериях у обследованных пациентов. Достоверное снижение ИК в ипсилатеральной ВСА и повышение ИК в контрлатеральной ВСА наблюдалось только у пациентов II и III групп. Повышение ИК в ипсилатеральной ПА отмечалось у большей части пациентов III группы. Достоверное повышение ИК в ипсилатеральной НСА наблюдалось только у пациентов III группы.

Суммарный ИК в прецеребральных артериях у пациентов всех групп был в пределах нормы (596 ± 133 мл/мин: у мужчин – 611 ± 142 , у женщин – 586 ± 122 мл/мин) и не имел зависимости от степени каротидного стеноза ($p > 0,08$).

В таблице приведены сравнительные данные дискриминантного анализа по методикам оценки гемодинамической значимости стеноза ВСА по ПСС и по ИК.

На сегодняшний день нет стандартизированных критериев оценки гемодинамической значимости каротидного стеноза [7–11]. В настоящее время все внимание при определении гемодинамической значимости сосредоточено на оценке ПСС в стенозиро-

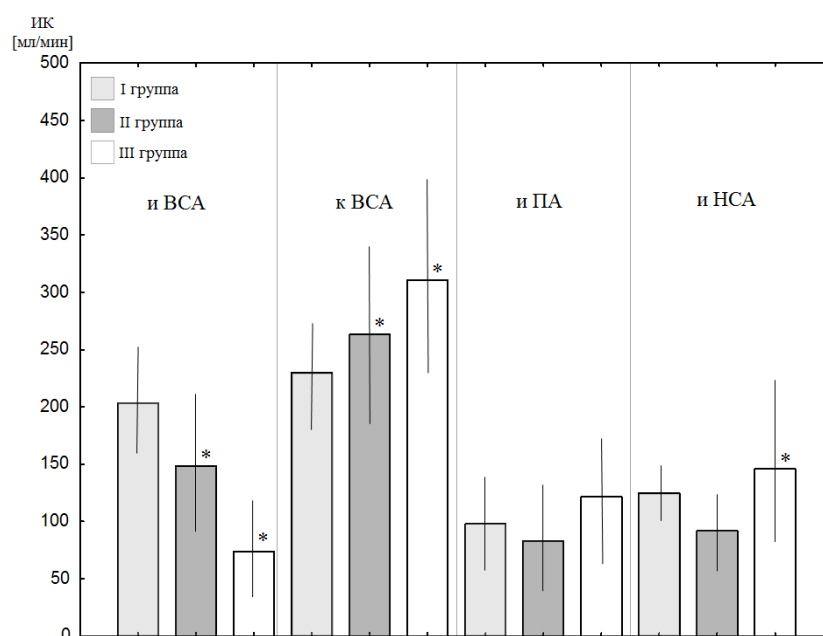


Рис. 3. Диаграмма средних значений индекса кровотока (ИК) в прецеребральных артериях в зависимости от степени каротидного стеноза: ВСА – внутренняя сонная артерия; ПА – позвоночная артерия; НСА – наружная сонная артерия; и – ипсилатеральная; к – контралатеральная; I – 70–79 %; II – 80–89 %; III – 90–99 %; * – достоверность отличия от нормальных значений, $p < 0,05$

Fig. 3. Diagram of mean values of the flow velocity index (ИК) in the precerebral arteries on the degree of carotid stenosis: ВСА – internal carotid artery; ПА – vertebral artery; НСА – external carotid artery; и – ipsilateral; к – contralateral; I – 70–79 %; II – 80–89 %; III – 90–99 %; * – confidence of difference from normal values

Данные дискриминантного анализа по методикам оценки гемодинамической значимости критического стеноза ВСА у 35 пациентов

Data of discriminant analysis based on methods for assessing the hemodynamic significance of severe carotid stenosis in 35 patients

Методика	Показатель дискриминантного анализа, %				
	чувствительность	специфичность	безошибочность	ложноположительный ответ	ложноотрицательный ответ
ИК	92	90	91	10	8
ПСС	84	70	80	30	16

Примечание: ИК – индекс кровотока; ПСС – пиковая систолическая скорость; ИК – flow velocity index; ПСС – peak systolic velocity.

ванной ВСА [1, 3, 20, 21]. Однако игнорируется тот факт, что в кровоснабжении головного мозга принимают участие и другие прецеребральные артерии. Локальные изменения кровотока в стенозированной ВСА не отражают компенсаторные возможности церебральной гемодинамики и состояние коллатерального кровообращения [6, 22]. Тем более оценка ПСС может давать ложноположительные результаты при извитости артерий, кальцинированном строении атеросклеротической бляшки, tandemном поражении и сниженном сердечном выбросе [3, 23]. Многие авторы разработали свои критерии гемодинамической значимости каротидного стеноза, сформировав мультипараметрический подход для ее определения, куда вошла оценка не только локальных изменений гемодинамики, но и характеристика атеросклеротической бляшки, а также состояние коллатерального кровотока и церебральной ауторегуляции [4, 8–11, 24–26]. Некоторые авторы утверждают, что именно вклю-

чение коллатерального кровотока и снижение скорости церебральной ауторегуляции является более достоверным и объективным критерием гемодинамической значимости. Изменение церебральной гемодинамики дистальнее области каротидного стеноза напрямую определяет стратегию стратификации риска инсульта [25, 26].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что достоверное снижение ИК в ипсилатеральной ВСА наблюдается в основном при стенозе от 80 % и более. При этом данная степень стеноза сопровождается, в первую очередь, повышением ИК только в контралатеральной ВСА (рис. 3) с соответствующим увеличением ЛСК в контралатеральной передней мозговой артерии. Данные изменения говорят о включении коллатерального кровообращения через передние отделы АКБМ [12, 13, 22, 27, 28].

При этом у большей части пациентов с субокклюзией ВСА было отмечено повышение ИК не только

в контрлатеральной ВСА, но и в ипсилатеральной ПА (рис. 1, б) с соответствующим увеличением ЛСК в ипсилатеральной задней мозговой артерии. Таким образом, у больных с каротидным стенозом более 90 % коллатеральное кровообращение осуществляется не только через передние, но и через задние отделы АКБМ [12, 13, 15, 27].

Повышение ИК в ипсилатеральной НСА с функционированием назоглазничного анастомоза было отмечено только у больных с субокклюзией ВСА (рис. 1, в), сопровождающейся стенозом более 90 % или тромбозом контрлатеральной ВСА или разомкнутым АКБМ (отсутствие одного из путей коллатерального кровообращения) [5, 13, 22, 28].

Достоверного изменения ИК в прецеребральных артериях у пациентов I группы (при отсутствии двусторонних стенозов ВСА либо ПА) нами отмечено не было (рис. 3). Данный факт подтверждает неоднозначность оценки гемодинамической значимости стеноза только по ПСС и не отражает действительную картину церебральной гемодинамики (таблица).

Другой вариант распределения ИК наблюдался при множественных стенозах прецеребральных артерий или разомкнутом АКБМ. В данном случае у 2 пациентов I группы наблюдалось снижение ИК в ипсилатеральной ВСА и, наоборот, отсутствие его изменений у 4 пациентов II группы (рис. 1, а). Также при множественных каротидных стенозах у 2 пациентов I группы отмечали повышение ИК в контрлатеральной ВСА и отсутствие его изменений у 8 пациентов II–III групп (рис. 1, а). У больных с двусторонними каротидными стенозами и стенозами ПА или разомкнутым АКБМ у 6 пациентов I–II групп наблюдали повышение ИК в ипсилатеральной ПА и отсутствие его изменений у 6 пациентов III группы (рис. 1, б).

Нормальные значения суммарного ИК в прецеребральных артериях, независимо от степени стеноза, при отсутствии выраженного неврологического дефицита (по шкале исхода Ренкин 1–2-я степень) и обширных очагов ишемии у пациентов с симптомным каротидным стенозом, а также отсутствие инсульта в группе бессимптомных стенозов свидетельствуют о постоянстве объемного кровотока в условиях снижения церебрального перфузионного давления на стороне критического стеноза [13, 15, 16, 18, 19].

Заключение

Показано, что не всегда степень каротидного стеноза свидетельствует о его гемодинамической значимости. Полученные результаты свидетельствуют о большей чувствительности и специфичности количественной оценки ИК во всех прецеребральных артериях. При значениях ИК в ипсилатеральной стенозированной ВСА менее 170 мл/мин, в контрлатеральной ВСА – более 280 мл/мин, в ипсилатеральных ПА и (или) НСА – более 120 и 190 мл/мин соответственно каротидный стеноз считается гемодинамически значимым. Чем более гемодинамически значимым будет стеноз, тем большим будет соответствующее перераспределение кровотока.

Распределение ИК в прецеребральных артериях, наряду с локальными изменениями в области стеноза,

характеристикой атеросклеротической бляшки, оценкой цереброваскулярного резерва и коллатерального кровотока, может быть использовано как ведущий критерий для оценки гемодинамической значимости каротидного стеноза и должно учитываться при определении тактики лечения пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-29-01190. / The reported study was funded by RFBR, number 19-29-01190.

Литература / References

1. Spencer M. *Hemodynamics of arterial stenosis*. Ed. M. Spencer. Martinus Nijhoff Publishers. Dordrecht. 1987:300.
2. Taylor D, Strandness D. Carotid artery duplex scanning. *J Clin Ultrasound*. 1987;15(9):635–644. Doi: 10.1002/jcu.1870150906.
3. Grant E, Benson C, Moneta G, Alexandrov A, Baker J, Bluth E, Carroll B, Eliasziw M, Gocke J, Hertzberg B, Kantanick S, Needleman L, Pellerito J, Polak J, Rholl K, Wooster D, Zierler R. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340–346. Doi: 10.1148/radiol.2292030516.
4. Von Reutern G, Goertler M, Bornstein N, Del Sette M, Evans D, Hetzel A, Kaps M, Perren F, Razumovsky A, von Reutern M, Shiogai T, Titianova E, Traubner P, Venketasubramanian N, Wong L, Yasaka M. Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012;43(3):916–921. Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.636084.
5. Elwertowski M, Leszczyński J, Kaszczewski P, Lamparski K, Ho SS, Galazka Z. The importance of blood flow volume in the brain-supplying arteries for the clinical management – the impact of collateral circulation. *J Ultrason*. 2018; (18):112–119. Doi: 10.15557/JoU.2018.0016.
6. Вознюк И. А., Полушин А. Ю., Степанов Е. А. Количественная оценка ультразвуковых параметров мозгового кровотока (значение и норма) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 30–40. [Voznyuk IA, Polushin AY, Stepanov EA. Quantitative estimation of the parameters of ultrasonic cerebral blood flow (value and norm). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(4):30–40. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-4-30-40.
7. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий // Этюды современной ультразвуковой диагностики. 2001. Вып. 2. С. 180. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Cerebrovascular reserve in atherosclerotic diseases of the brachiocephalic arteries. *Etudes of modern ultrasound diagnostics*. Edition 2. 2001:180. (In Russ.)].
8. Serena J, Irimia P, Calleja S, Blanco M, Vivancos J, Ayo-Martín O. Representación de la Sociedad Española de Neurosonología (SONES). Ultrasound measurement of carotid stenosis: recommendations from the Spanish Society of Neurosonology. *Neurologia*. 2013;28(7):435–442. Doi: 10.1016/j.nrl.2012.07.011.
9. Arous E, Baril D, Robinson W, Aiello F, Hevelone N, Arous E, Messina L, Schanzer A. Institutional differences in carotid artery duplex diagnostic criteria result in significant variability in classification of carotid artery stenoses and

likely lead to disparities in care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):423–429. Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000855.

10. Klingelhofer J. Ultrasonography of carotid stenosis. *IJCNMH*. 2014;(1):11.

11. Mozzini C, Roscia G, Casadei A, Cominacini L. Searching the perfect ultrasonic classification in assessing carotid artery stenosis: comparison and remarks upon the existing ultrasound criteria. *J Ultrasound*. 2016;19(2):83–90. Doi: 10.1007/s40477-016-0193-6.

12. Tan T, Schminke U, Lien L, Eicke B, Tegeler C. Extracranial internal carotid artery occlusion: the role of common carotid artery volume flow. *J Neuroimaging*. 2002;12(2):144–147. Doi: 10.1111/j.1552-6569.2002.tb00111.x.

13. Zarrinkoob L, Wehlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood Flow Lateralization and Collateral Compensatory Mechanisms in Patients With Carotid Artery Stenosis. *Stroke*. 2019;(50):1081–1088. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024757.

14. Blanco P. Volumetric blood flow measurement using Doppler ultrasound: concerns about the technique. *J Ultrasound*. 2015;(18):201–204. Doi: 10.1007/s40477-015-0164-3.

15. Zarrinkoob L, Ambarki K, Wählin A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Blood flow distribution in cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;(35):648–654. Doi: 10.1038/jcbfm.2014.241.

16. Dörfler P, Puls I, Schliesser M, Mäurer M, Becker G. Measurement of cerebral blood flow volume by extracranial sonography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(2):269–271. Doi: 10.1097/00004647-200002000-00007.

17. Scheel P, Ruge C, Petruch U, Schoning M. Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume in Healthy Adults. *Stroke*. 2000;(31):147–150. Doi: 10.1161/01.str.31.1.147.

18. Yazici B, Erdogmus B, Tugay A. Cerebral blood flow measurements of the extracranial carotid and vertebral arteries with Doppler ultrasonography in healthy adults. *Diagn. Interv. Radiol*. 2005;(110):196–198.

19. Amin-Hanjani S, Du X, Pandey DK, Thulborn KR, Charbel FT. Effect of age and vascular anatomy on blood flow in major cerebral vessels. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;(35):312–318. Doi: 10.1038/jcbfm.2014.203.

20. AbuRahma A, Srivastava M, Stone P, Mousa A, Jain A, Dean L, Keiffer T, Emmett M. Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2011;53(1):53–59. Doi: 10.1016/j.jvs.2010.07.045.

21. Carnicelli AP, Stone JJ, Doyle A, Chowdhry A, Gillespie D, Chandra A. Predictive Multivariate Regression to Increase the Specificity of Carotid Duplex Ultrasound for High-grade Stenosis in Asymptomatic Patients. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(6):1548–1555. Doi: 10.1016/j.avsg.2014.02.010.

22. Fang H, Song B, Cheng B, Wong KS, Xu YM, Ho SS, Chen XY. Compensatory patterns of collateral flow in stroke patients with unilateral and bilateral carotid stenosis. *BMC Neurol*. 2016;(16):39. Doi: 10.1186/s12883-016-0560-0.

23. Columbo J, Suckow B, Griffin C, Cronenwett J, Goodney P, Lukovits T, Zwolak R, Fillingim M. Carotid endarterectomy should not be based on consensus statement duplex velocity criteria. *J Vasc. Surg*. 2017;65(4):1029–1038. Doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.028.

24. Arning C, Widder B, von Reutern G, Stiegler H, Görtler M. Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement. *Ultraschall Med*. 2010;31(3):251–257. Doi: 10.1055/s-0029-1245336.

25. Reinhard M, Müller T, Roth M, Guschlbauer B, Timmer J, Hetzel A. Bilateral severe carotid artery stenosis or occlusion—cerebral autoregulation dynamics and collateral flow patterns. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;(145):1053–1059. Doi: 10.1007/s00701-003-0137-8.

26. Semenyutin V, Asaturyan G, Nikiforova A, Aliev V, Panuntsev G, Ibyaminov V, Savello A, Patzak A. Predictive value of dynamic cerebral autoregulation assessment in surgical management of patients with high-grade carotid artery stenosis. *Frontiers in Physiology*. Doi: 10.3389/fphys.2017.00872.

27. Shakur SF, Hrbac T, Alaraj A, Du X, Aletich VA, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Effects of extracranial carotid stenosis on intracranial blood flow. *Stroke*. 2014;(45):3427–3429. Doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006622.

28. Yang F, Hsu P, Lin Sh. Reduced Internal Carotid Artery Flow in Color-coded Carotid Duplex Sonography. *Acta Neurol Taiwan*. 2016;(25):136–147.

Информация об авторах

Семенютин Владимир Борисович – д-р биол. наук, профессор, зав. научно-исследовательской лабораторией патологии мозгового кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9248-9821, e-mail: lbcp@mail.ru.

Никифорова Анна Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологии мозгового кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-2617-6739, e-mail: nkfrv_a@mail.ru.

Алиев Вугар Али оглы – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологии мозгового кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-4259-3193, e-mail: rnhi@mail.ru.

Панунцев Григорий Константинович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патологии мозгового кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-0983-1831, e-mail: gpanuntsev@gmail.com.

Authors information

Semenyutin Vladimir B. – Dr. Sci. (Biol.), Prof., Head of the Laboratory of brain circulation pathology, V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9248-9821, e-mail: lbcp@mail.ru.

Nikiforova Anna A. – Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Laboratory of brain circulation pathology, V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-2617-6739, e-mail: nkfrv_a@mail.ru.

Aliev Vugar A. – Dr. Sci. (Med.), Leading researcher of the Laboratory of brain circulation pathology, V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-4259-3193, e-mail: rnhi@mail.ru.

Panuntsev Grigory K. – Cand. Sci. (Med.), Senior researcher of the Laboratory of brain circulation pathology, V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-0983-1831, e-mail: gpanuntsev@gmail.com.

УДК 616.127/005.4/039.56/036.868
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-52-58

И. И. ГОРОВЕНКО, Т. П. ПРОНЬКО

Влияние безболевого ишемии миокарда на качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь
230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80
E-mail: iv2011gr@yandex.by

Статья поступила в редакцию 09.03.21 г.; принята к печати 02.04.21 г.

Резюме

Цель исследования – изучить влияние безболевого ишемии миокарда на качество жизни и частоту встречаемости, степень выраженности депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Обследованы 93 человека, из них 42 практически здоровых человека и 51 пациент с установленным диагнозом ИБС: «Безболевого ишемии миокарда» (ББИМ). В исследование были включены лица мужского пола, возраст – от 45 до 60 лет. Для оценки качества жизни (КЖ) была использована русская валидизированная версия опросника «Medical Outcomes Study-Short Form» (SF-36), разработанного Бостонским институтом здоровья. Для изучения психоэмоционального состояния использовали шкалу депрессии Гамильтона (HRDS). Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Excel 2010». **Результаты.** У пациентов с ББИМ по сравнению со здоровыми было снижено ролевое функционирование (RF) на 32 % ($p < 0,0001$), снижено (GH) общее состояние здоровья на 31 % ($p < 0,0001$), снижено психическое здоровье (MH) на 32 % ($p < 0,0001$), социальное функционирование (SF) снижено на 30 % ($p < 0,0001$). В группе пациентов с ББИМ оба интегральных показателя качества жизни также были снижены по отношению к контрольной группе. Интегральный показатель «Физический компонент здоровья» для группы I составил 52,24 [37,4; 59,8] и для группы II – 48,84 [41,08; 53,01], $p < 0,001$. Интегральный показатель «Психический компонент здоровья» для группы I составил 54,00 [51,45; 56,76] и для группы II – 47,09 [30,29; 52,71], $p < 0,00001$. У 39,3 % пациентов с ББИМ была выявлена депрессия легкой и средней степени, у 15,68 % – тяжелая и крайне тяжелая депрессия. **Выводы.** ББИМ ухудшает качество жизни пациентов, способствует развитию депрессивных состояний.

Ключевые слова: безболевого ишемии миокарда, качество жизни, депрессия, опросник SF-36, шкала оценки депрессий Гамильтона

Для цитирования: Горовенко И. И., Пронько Т. П. Влияние безболевого ишемии миокарда на качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):52–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-52-58.

UDC 616.127/005.4/039.56/036.868
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-52-58

I. I. GOROVENKO, T. P. PRONKO

Influence of silent myocardial ischemia on the life quality in patients with ischemic heart disease

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus
80, Gorkogo str., Grodno, Republic of Belarus, 230009
E-mail: iv2011gr@yandex.by

Received 09.03.21; accepted 02.04.21

Summary

The *aim* of the study was to evaluate the effect of silent myocardial ischemia on the life quality and on the frequency of occurrence and severity of depressive disorders in patients with Ischemic Heart Disease. **Materials and methods.** The study involved 93 persons, including 42 practically healthy individuals and 51 patients with Ischemic Heart Disease: silent myocardial ischemia. The study included males, aged 45 to 60 years old. To assess the life quality, the Russian validated version of the Medical Outcomes Study-Short Form (SF-36) questionnaire developed by the Boston Institute of Health was used. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was used to study the psycho-emotional state of the patients. Statistical data analysis was performed using the Statistica 10.0 and Microsoft Excel 2010 software package. **Results.** Role functioning (RF) was reduced by 32 % ($p < 0.0001$), general health (GH) was reduced by 31 % ($p < 0.0001$), and mental health was reduced (MH) by 32 % ($p < 0.0001$), social functioning (SF) decreased by 30 % ($p < 0.0001$) in patients with silent myocardial ischemia compared to healthy persons. Both integral indicators of life quality were also reduced in the patients with silent myocardial ischemia compared to the control group. The integral indicator «Physical component of health» for group I was 52.24 [37.4; 59.8] and for group II – 48.84 [41.08; 53.01], $p < 0.001$. The integral indicator «Mental health component» for group I was 54.00 [51.45; 56.76] and for group II – 47.09 [30.29; 52.71], $p < 0.00001$. Mild to moderate depression was found in 35.3 % of the patients with silent myocardial ischemia, and 15.68 % was with severe and extremely severe depression. **Conclusions.** Silent myocardial ischemia decrease the life quality of patients and promotes the development of depressive states.

Keywords: silent myocardial ischemia, life quality, depression, SF-36 questionnaire, Hamilton Depression Rating Scale

For citation: Gorovenko I. I., Pronko T. P. Influence of silent myocardial ischemia on the life quality in patients with ischemic heart disease. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):52–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-52-58.

Введение

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) – это эпизоды транзиторной кратковременной ишемии сердечной мышцы, с возникновением изменений метаболизма, сократительной функции или электрической активности миокарда, объективно выявляемые с помощью инструментальных методов исследования, но не сопровождающиеся приступами стенокардии или ее эквивалентами (одышкой, аритмией и другими неприятными ощущениями) [1–3]. ББИМ выявляют у 40–60 % больных со стабильной стенокардией, у 60–80 % с нестабильной [4], преходящая ББИМ наблюдается у 65 % больных с застойной сердечной недостаточностью, чаще всего ишемического генеза [5]. ББИМ часто выявляется у лиц молодого возраста в качестве «случайной находки», особенно это касается лиц аккредитованных профессий [6]. ББИМ у лиц без ранее диагностированной коронарной патологии относится к субклинической форме ИБС. По клинической и прогностической значимости существенно не отличается от типичной болевой ишемии миокарда [7]. Механизмы возникновения и развития ББИМ аналогичны механизмам стенокардии напряжения. Наличие ББИМ считается прогностически неблагоприятным фактором. Особенностью ББИМ является то, что, несмотря на ишемическое повреждение кардиомиоцитов той или иной степени выраженности, пациент не ощущает ни ангинозной боли, ни ее эквивалентов [8].

Любое заболевание оказывает прямое и косвенное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов. КЖ – это комплекс эмоциональных, психических, интеллектуальных, физических характеристик человека, определяющих его индивидуальную способность [9].

Улучшение КЖ, которое зависит как от соматических симптомов и физических ограничений, так и от психосоциальных факторов, относится к основным целям лечения ишемической болезни сердца (ИБС), что обуславливает необходимость контроля динамики этих параметров на фоне всех терапевтических вмешательств у пациентов этой категории [10].

В изученной нами литературе достаточно широко освещены вопросы КЖ у пациентов, страдающих различными формами ИБС с наличием болевого синдрома. КЖ пациентов с «чистой» ББИМ в настоящее время исследовано недостаточно, встречаются единичные сведения в данной области кардиологии.

Цель исследования – изучить влияние безболевой ишемии миокарда на качество жизни, частоту встречаемости и степень выраженности депрессивных расстройств у пациентов с ИБС.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 93 человека, проходивших обследование и лечение на терапевтическом отделении ГУ «1134 военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь».

Группу контроля (группа I) составили 42 практически здоровых человека в возрасте от 45 до 60 лет, из числа военнослужащих и сотрудников других силовых структур. Критерии включения в контрольную

группу: лица мужского пола, возраст от 45 до 60 лет, отсутствие острых и хронических заболеваний различной этиологии, информированное согласие на участие в исследовании.

Группу II составил 51 пациент с установленным диагнозом ИБС: «Безболевая ишемия миокарда (I тип)», соответствующая по продолжительности функциональному классу (ФК) II стабильной стенокардии напряжения. Диагноз ИБС – безболевая ишемия миокарда выставлялся на основании данных холтеровского мониторирования (ХМ)-ЭКГ.

Критерии включения в группу II: мужской пол; возраст от 45 до 60 лет, наличие ББИМ по данным ХМ-ЭКГ, информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были возраст моложе 45 и старше 60 лет, наличие загрудинных болей у пациентов со стабильной стенокардией покоя ББИМ (II тип), острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, тромбофлебита нижних конечностей, фибрилляции/трепетания предсердий, хронической сердечной недостаточности IIБ и выше (III класс по NYHA), сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, сахарного диабета (СД), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), выраженной почечной и печеночной недостаточности, отказ от участия в исследовании.

Пациенты группы II принимали базисную терапию, которая включала в себя бета-блокаторы (ББ) (Биспролол 5–10 мг) – 43 человека; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) (Лизиноприл 5–20 мг) – 51 человек; антагонист кальция (АК) Амлодипин (2,5–10 мг) – 17 человек. Все пациенты получали Аторвастатин 10–20 мг и ацетилсалициловую кислоту 75 мг. Комбинацию из двух базисных препаратов получали 42 человека: и-АПФ + ББ – 34 человека, АК + и-АПФ – 8 человек. На терапии тремя препаратами (ББ+и-АПФ+АК) были 9 человек.

Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 30.03.2018 г.

Всем включенным в исследование проводилось общеклиническое обследование. Для исключения артериальной гипертензии и ИБС у практически здоровых лиц проводилось суточное мониторирование артериального давления и велоэргометрия. При наличии отрицательных результатов тестов пациенты включались в группу I. Все обследования проводились в день поступления пациентов в стационар.

Наличие, время возникновения, продолжительность эпизодов ишемии оценивали по данным результатов суточного мониторирования ЭКГ с использованием комплекса «КР-01» («Кардиан», Республика Беларусь). Обработка ЭКГ проводилась программным способом, ишемия миокарда определялась по общепринятым критериям ишемии миокарда. В исследовании учитывали только эпизоды смещения сегмента ST продолжительностью не менее 1 мин [11]. Во время исследования пациенты вели дневник,

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Table 1

Clinical characteristics of patient groups

Показатель	Группа I (здоровые), n=42	Группа II (ББИМ), n=51
Возраст, лет	45,8±5,1	55,2±4,4
Продолжительность ИБС, лет	–	5,9±1,5
ФК по NYHA	–	I – 42 %, II – 58 %
Сопутствующая АГ Ист, n=35	–	73 %
Продолжительность АГ, лет	–	8,3±2,6
ИМТ, кг/м ²	27,49±3,38	29,31±3,42
ОХС, ммоль/л	5,1±2,43	5,8±1,62
Креатинин, мкмоль/л	76,6±9,7	82,5±18,4*
Глюкоза, ммоль/л	4,17±0,11	4,91±0,48

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению со здоровыми лицами, $p < 0,05$; ББИМ – безболевого ишемия миокарда; ФК по NYHA (I) – (II); АГ – артериальная гипертензия II, риск 4; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин.

в котором отмечали время сна, физических нагрузок и эмоциональных стрессов, а также субъективные ощущения. Безболевого ишемия миокарда определялась по эпизодам ишемического смещения сегмента ST, наблюдавшимся вне ангинозных приступов [7, 11, 12].

Для оценки КЖ была использована русская валидизированная версия опросника «Medical Outcomes Study-Short Form» (SF-36), разработанного Бостонским институтом здоровья [13]. Опросник включает в себя шкалы, отражающие различные аспекты КЖ, а также два объединенных показателя – «Физический компонент здоровья» (ФКЗ) и «Психологический компонент здоровья» (ПКЗ) [14]. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ [13]. Для всех шкал при полном отсутствии ограничений или нарушений здоровья максимальное значение равно 100. Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. В настоящее время методику SF-36 рассматривают как «золотой стандарт» оценки КЖ больных с поражением системы кровообращения [13–15].

Опросник включает в себя следующие разделы.

1. Physical Functioning (PF) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.).

2. Role-Physical (RP) – влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

3. Bodily Pain (BP) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. General Health (GH) – общее состояние здоровья – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Vitality (VT) – жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

6. Social Functioning (SF) – социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Role-Emotional (RE) – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.).

8. Mental Health (MH) – оценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций) [16–19].

Для изучения психоэмоционального состояния использовали шкалу депрессии Гамильтона (HRDS). Данная шкала содержит 21 пункт, из них для количественной оценки состояния пациента используются первые 17, заполняется опросник медицинским работником, проводящим тестирование. Результаты оценки: 1) 0–7 – норма; 2) 8–13 – легкое депрессивное расстройство; 3) 14–18 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; 4) 19–22 – депрессивное расстройство тяжелой степени; 5) более 23 – депрессивное расстройство крайне тяжелой степени [20, 21].

Анализ статистических данных выполняли при помощи программ «Statistica 10», «Microsoft Excel 2010» и скриптов на языке программирования «R 4.0». Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p \leq 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и ниж-

Таблица 2

Показатели качества жизни по данным опросника SF-36

Table 2

Indicators of life quality according to the SF-36 questionnaire

Шкала SF-36	Группа I (здоровые)	Группа II (ББИМ)	p
PF (физическое функционирование)	90,0 [68,0; 100]	88,0 [68,0; 96,0]	>0,05
BP (интенсивность боли)	83,0 [68,0; 100,0]	80,0 [70,0; 92,0]	>0,05
VT (жизненная активность)	86,0 [70,0; 95,0]	80,0 [66,0; 99,0]	>0,05
RE (влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование)	94,0 [80,0; 100,0]	88,0 [65,0; 100,0]	>0,05
RP (ролевое функционирование)	92,0 [78,0; 96,0]	63,0 [35,0; 78,0]	<0,0001
GH (общее состояние здоровья)	81,0 [65,0; 96,0]	60,0 [46,0; 68,0]	<0,0001
SF (социальное функционирование)	86,0 [75,0; 100,0]	58,0 [48,0; 78,0]	<0,0001
MH (психическое здоровье)	87,0 [63,0; 100,0]	62,0 [50,0; 74,0]	<0,0001

него и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Сравнение численных показателей между двумя группами выполнялось при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Графически данные численных распределений были представлены в виде коробковых диаграмм. В качестве меры связи двух численных переменных использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Rs Спирмена; для двух категориальных переменных мерой связи был коэффициент ассоциации τ Гудмана и Крускалла. При сравнении распределений категориальных показателей строились таблицы сопряженности, для которых значимость различий распределений определялась при помощи точного теста Фишера. Пороговый уровень статистической значимости был выбран равным $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследуемых лиц приведена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, у пациентов с ББИМ был выше уровень креатинина и глюкозы. Остальные показатели были сопоставимы.

Показатели качества жизни приведены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у здоровых лиц средние показатели КЖ отличались от 100 % уровня «идеального здоровья». Однако полученные нами данные согласуются с данными популяционных исследований с использованием русскоязычной валидизированной версии опросника SF-36, проведенных в России [19–22].

Результаты проведенного исследования пациентов с ББИМ по некоторым шкалам опросника SF-36 оказались достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. И хотя у пациентов не было выраженного ограничения жизненной активности, а уровень боли был сопоставим с таковым у здоровых лиц, у них происходило снижение (RP) ролевого функционирования на 32 % по сравнению со здоровыми ($p < 0,0001$), снижение (GH) общего состояния здоровья на 31 % ($p < 0,0001$). Наряду с показателями физического здоровья, у пациентов с ББИМ страдает и психический

компонент. Так, пониженный на 32 % ($p < 0,0001$) уровень показателя MH психического здоровья по сравнению со здоровыми прямо указывает на наличие депрессии у пациентов с ББИМ, создающей проблемы, связанные с работой и другой регулярной деятельностью, что оказывает прямое влияние на адаптацию человека в социуме, ограничивает его профессиональную деятельность. Это проявлялось снижением такого показателя, как (SF) социальное функционирование, в группе с ББИМ на 30 % ($p < 0,0001$).

В группе пациентов с ББИМ оба интегральных показателя КЖ также были снижены по отношению к контрольной группе. Так, ФКЗ для группы I составил 52,24 [37,4; 59,8] и для группы II – 48,84 [41,08; 53,01], $p < 0,001$. ПКЗ для группы I составил 54,00 [51,45; 56,76] и для группы II – 47,09 [30,29; 52,71], $p < 0,00001$.

Согласно данным оценки по шкале депрессии Гамильтона (HDRS), в группе I легкое депрессивное расстройство выявлено у 2 (5 %) человек, тогда как у пациентов II группы с ББИМ депрессивное расстройство различной степени тяжести выявлено у 26 (51 %) пациентов (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с ББИМ значительно чаще встречаются депрессивные состояния, чем у здоровых лиц ($p = 0,0005$).

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная корреляционная связь между показателем общего состояния здоровья (GH, SF-36) и балльной оценкой по шкале депрессии Гамильтона ($R_s = -0,39$, $p < 0,05$), что указывает на ухудшение общего состояния здоровья при появлении депрессивных расстройств у пациентов с ББИМ.

Сегодня становится очевидным, что между депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеется взаимосвязь и взаимовлияние [14, 23, 24]. Депрессия серьезно влияет на КЖ и адаптационные возможности пациента. Исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматикой значительно снижена приверженность к лечению и соблюдению врачебных рекомендаций: пациенты нерегулярно

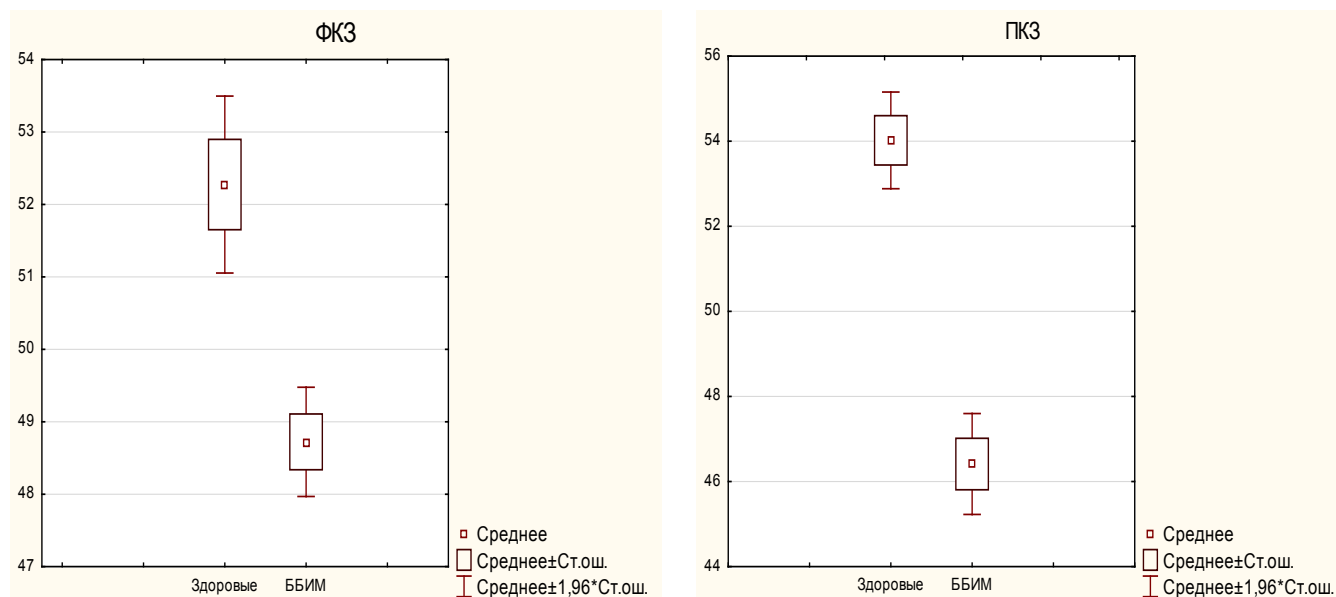


Таблица 3

Таблица сопряженности номинативной переменной «Группа» с номинативной переменной «Степень»

Table 3

Contingency table of the nominative variable «Group» with the nominative variable «Degree»

у	х	Нет депрессии	ЛДР	СДР	ТСД	КСД	Всего/ статистика
Степень	Группа	0	1	2	3	4	Всего
	I (здоровые), n (%)	40 (95,2)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	42 (100)
	II (ББИМ), n (%)	25 (49,0)	8 (15,7)	10 (19,6)	5 (9,8)	3 (5,9)	51 (100)
	Всего	65	10	10	5	3	p=0,0005*, τ=0,263*

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению со здоровыми лицами, $p=0,0005$; τ – коэффициент ассоциации τ Гудмана и Крускала, ЛДР – легкое депрессивное расстройство; СДР – среднее депрессивное расстройство; ТСД – тяжелое депрессивное расстройство; КСД – крайняя степень депрессии.

соблюдают рекомендованное лечение, реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, увеличению физической активности, необходимости ограничения алкоголя; они редко участвуют в мероприятиях по реабилитации и вторичной профилактике [16, 25].

При изучении влияния депрессии на прогноз ИБС выявлено, что депрессия является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС [19, 26]. По данным разных авторов [19, 26], уровень смертности у пациентов, перенесших ИМ и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных, перенесших ИМ и не имеющих признаков депрессии. В исследовании D. E. Bush et al. [27] было установлено, что наличие даже минимальных симптомов депрессии увеличивает риск смерти пациентов старше 65 лет после ИМ. В нашем исследовании депрессия выявлена у 26 пациентов, что составило 51 %. У 35,3 % пациентов с ББИМ была выявлена депрессия легкой и средней степени, у 15,68 % – депрессия тяжелой и крайне

тяжелой степени. Это диктует необходимость более пристального внимания к данной группе пациентов.

Следует отметить, что без тесного контакта с психотерапевтом или психиатром возможно выявление только наиболее ясных случаев депрессивных расстройств. Однако выявление пациентов из группы повышенного риска и настороженность в отношении возможного наличия депрессивных расстройств может с успехом выполняться кардиологом или терапевтом. На данном этапе возможно использование специальных опросников или шкал, одним из которых является шкала оценки депрессии Гамильтона. При выявлении выраженной и тяжелой депрессии пациентов необходимо направлять на консультацию к психотерапевту для подбора индивидуальной терапии с целью коррекции выявленных нарушений.

Заклучение

Таким образом, ББИМ вносит вклад в изменение качества жизни пациентов. У пациентов с ББИМ происходит значительное ухудшение качества жизни по сравнению со здоровыми лицами, за счет снижения

RP (ролевого функционирования), GH (общего состояния здоровья), SF (социального функционирования), MH (психического здоровья). Оба компонента качества жизни, физический и психический, снижены в группе ББИМ, несмотря на отсутствие болевого синдрома. Согласно оценке по шкале Гамильтона, у 51 % пациентов с ББИМ выявляется депрессия различной степени выраженности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. / The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Патеюк И. В. Особенности безболевого ишемии миокарда и нарушений ритма при различных типах ремоделирования левого желудочка // Мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 48. [Pateyuk IV. Features of painless myocardial ischemia and rhythm disturbances in different types of left ventricular remodeling. Medical journal. 2007;(4):48. (In Russ.)].
2. Митьковская Н. П., Патеюк И. В., Шкрбнева Э. И. Безболевая ишемия миокарда у женщин // Мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 45. [Mitkovskaya NP, Pateyuk IV, Shkrebnaya EI. Painless myocardial ischemia in women. Medical journal. 2007;(4):45. (In Russ.)].
3. Абдрахманова А. И., Маянская С. Д., Сердюк И. Л., Малышева Е. В. Безболевая ишемия миокарда (патогенез, диагностика, лечение, прогноз) // Практич. мед. – 2011. – № 4 (52). – С. 9. [Abdrakhmanova AI, Mayanskaya SD, Serdyuk IL, Malysheva EV. Painless myocardial ischemia (pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis). Practical medicine. 2011;4(52):9. (In Russ.)].
4. Meiltz A, Ciaroni S. Silent myocardial ischaemia: a deafening silence. Rev. Med. Suisse. 2005;1(9):613–616.
5. Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, Roux E, Lambert M, Habib G. Prevalence of angiographic coronar artery disease in patients hospitalized for acute diastolic heart failure without clinical and electrocardiographic evidence of myocardial ischemia on admission. Amer. J. Cardiology. 2004; 94(1):133–135. Doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.046.
6. Козлов К. Л., Хубулава Г. Г., Шишкевич А. Н. и др. Безболевая форма ишемии миокарда: патогенез, механизмы развития, диагностика и лечение (научный обзор) // Проф. и клин. мед. – 2018. – Т. 69, № 4. – С. 78–82. [Kozlov KL, Khubulava GG, Shishkevich AN, Mikhailov SS, Valikov OO, Menkov IA, Abdulaev ZM, Bobrovskaya LA, Bobrovskaya EE. Painless form of myocardial ischemia: pathogenesis, mechanisms of development, diagnosis and treatment (scientific review). Preventive and clinical medicine. 2018;4(69):78–82. (In Russ.)].
7. Болтач А. В., Лис М. А. Безболевая ишемия миокарда // Журн. ГрГМУ. – 2007. – № 4. – С. 110. [Boltach AV, Lis MA. Painless myocardial ischemia. Journal of the GrSMU. 2007;(4):110. (In Russ.)].
8. Татарченко И. П., Зайцева А. В., Молокова Е. А. Безболевая ишемия миокарда как следствие автономной кардиальной нейропатии // Кардиол. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 13–17. [Tatarchenko IP, Zaitseva AV, Molokova EA. Painless myocardial ischemia as a consequence of autonomic cardiac neuropathy. Cardiology. 2019;59(5):13–17. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2019.5.2639.
9. Головач И. Ю., Авраменко О. Н., Куринная Л. И. Оценка качества жизни, тревожности и депрессии у пациентов с ревматоидным артритом // Украинский ревматологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 23–28. [Golovach IYu, Avramenko ON, Kurinnaya LI. Assessment of the quality of life, anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. Ukrainian Rheumatological Journal. 2014;(1):23–28. (In Russ.)].
10. Погосова Н. В., Салбиева А. О., Соколова О. Ю. и др. Влияние программ вторичной профилактики с использованием дистанционных технологий на психологический статус и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением // Кардиология. – 2019. – № 59(12). – С. 11. [Pogosova NV, Salbieva AO, Sokolova OYu, Akusheva AK, Karpova AK, Eganyan EA, Suvorov AYU, Nikityuk DB, Drapkina OM. Influence of secondary prevention programs using remote sensing technologies on the psychological status and quality of life of patients with coronary heart disease and abdominal obesity. Cardiology. 2019;59(12):11. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2019.12.n740.
11. Черченкова Е. А. Выявление безболевого ишемии миокарда с помощью суточного холтеровского мониторирования ЭКГ // Вестн. аритм. – 2000. – № 17. – С. 76–77. [Cherchenkova EA. Revealing painless myocardial ischemia using daily Holter ECG monitoring. Bulletin of arrhythmology. 2000;(17):76–77. (In Russ.)].
12. Гуревич М. А. Безболевая ишемия миокарда // Рос. мед. журнал. – 2005. – № 4. – С. 28–30. [Gurevich MA. Painless myocardial ischemia. Russian medical journal. 2005; 4: 28–30. (In Russ.)].
13. Смуглевич А. Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях // Псих. расстройства в общей медицине. – 2013. – № 4. – С. 4–19. [Smulevich AB. Depression in cardiovascular diseases. Mental disorders in general medicine. 2013;(4):4–19. (In Russ.)].
14. Пронько Т. П., Пыжевская О. И., Касперович Н. С. и др. Определение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам у больных стенокардией // Воен. мед. – 2012. – № 3. – С. 58–62. [Pronko TP, Pyzhevskaya OI, Kasperovich NS, Gaiduk EI, Dragun YuV. Determination of the quality of life and exercise tolerance in patients with angina pectoris. Military Medicine. 2012;(3):58–62. (In Russ.)].
15. Депрессия после инфаркта миокарда: угроза или гибель? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров, Ю. А. Васюк, А. В. Лебедев // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 93–96. [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Vasyuk YuA, Lebedev AB. Depression after myocardial infarction: threat or death? Cardiology. 2007;(8):93–96. (In Russ.)].
16. Новик А. А., Ионов Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Нева; М.: Олма-Пресс Звездный мир, 2002. – С. 320. [Novik AA, Ionova TI. Guidelines for the study of the quality of life in medicine. SPb., Neva; Moscow, Olma-Press Star World, 2002:320. (In Russ.)].
17. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993:45.
18. Ware J, Gandek B, Kosinski M. The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and control specific health in 10 countries from JOOZA Project // J. Clin Epidemiology. 1998;(11):1167–1170. Doi: 10.1016/S0895-4356(98)00108-5.
19. Исследование качества жизни и психологического статуса больных, с хронической сердечной недостаточностью / А. О. Недошивин, А. Э. Кутузова, Н. Н. Петрова, С. Ю. Варшавский // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 23–26. [Nedoshivin AO, Kutuzova AE, Petrova NN, Varshvskiy SYU. Study of the quality of life and psychological status of patients with chronic heart failure. Heart failure. 2000;4(1):23–26. (In Russ.)].
20. Смуглевич А. Б. Депрессии в общей медицине: рук. для врачей. – М.: Мед. информ. аг-во, 2001. – С. 782. [Smulevich AB. Depression in general medicine: A guide for doctors. Moscow, Medical Information Agency, 2001:782.

21. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf> (дата обращения: 02.08.2021). [Instructions for processing data obtained using the SF-36 questionnaire. Available at: <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>. (accessed: 02.08.2021)].

22. Амирджанова В. Н., Горячев Д. В., Коршунов Н. И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования «Мираж» // Научно-практ. ревматолог. – 2008. – № 1. – С. 36–48. [Amirdzhanova VN., Goryachev DV., Korshunov NI., Rebrov AP., Sorotskaya VN. Scientific and practical rheumatology. 2008;(1):36–48. (In Russ.)].

23. Люсов В. А., Волов Н. А., Лебедева А. Ю. Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда // Рос. кардиолог. журн. – 2010. – № 1. – С. 77–81. [Lyusov VA, Volov NA, Lebedeva AYU. Methods for diagnosing anxiety-depressive disorders in patients with acute myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2010;(1):77–81. (In Russ.)].

24. Birkhofer A, Schmidt G, Forstl H. Relationships between mental and cardiac diseases. *MMW Fortschr Med*. 2005; (42):40–43. Doi: 10.1055/s-2004-830109.

25. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Школьник Е. Л. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии // Псих. расстройства в медицине. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 58–62. [Vasyuk YA, Dovzhenko TV, Shkolnik EL. Depressive and anxiety disorders in cardiology. Mental disorders in medicine. 2007;1(02):58–62. (In Russ.)].

26. Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердеч-

но-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – Т. 2, № 51– С. 59–66. [Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, Romasenko LV, Deev AD, Yufereva YuM. Depressive symptoms worsen the prognosis of cardiovascular diseases and reduce the life expectancy of patients with arterial hypertension and coronary heart disease. Cardiology. 2011;51(2):59–66. (In Russ.)].

27. Bush DE, Zigelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zahalsky H, Fauerbach JA. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;(88):337–341. Doi: 10.1016/S0002-9149(01)01675-7.

Информация об авторах

Горовенко Иван Иванович – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: iv2011gr@yandex.by.

Пронько Татьяна Павловна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: tanya_pronko@mail.ru.

Authors information

Gorovenko Ivan I. – Senior Lecturer of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: iv2011gr@yandex.by.

Pronko Tatyana P. – Cand. of Sciences (Med.), Associated Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: tanya_pronko@mail.ru.

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64

А. В. ГОРЯЧЕВА¹, И. В. БАРСКОВ², Г. Ф. ДАУНИ^{3, 4},
Е. Б. МАНУХИНА^{1, 3, 4}

Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

107564, Россия, Москва, ул. Краснобогатырская, д. 2, стр. 2, подъезд 22

³ Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, Форт-Уэрт, США

3500 Бульвар Кэмп Боуи, Форт-Уэрт 76107, США

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Южно-Уральский государственный университет», г. Челябинск, Россия

454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, д. 36

E-mail: goryacheva@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.03.21 г.; принята к печати 16.04.21 г.

Резюме

Введение. При болезни Альцгеймера (БА) отмечается снижение плотности сосудистой сети (ПСС) в мозге, что нарушает кровоснабжения нейронов и может способствовать прогрессированию БА. Ранее мы показали, что предварительная адаптация к периодической гипобарической гипоксии (АПГ) предупреждает нарушение памяти и дегенерацию кортикальных нейронов у крыс с экспериментальной БА (ЭБА). **Цель** исследования состояла в проверке предположения о том, что АПГ способна предупреждать снижение ПСС в мозге, вызванное ЭБА. **Материалы и методы.** ЭБА моделировали путем стереотаксического введения в *n. basalis magnocellularis* билаateralно нейротоксичного пептидного фрагмента β -амилоида (А) (25–35). АПГ проводили в барокамере на симулированной высоте 4000 м, по 4 ч в день, 14 дней. Сосуды мозга окрашивали путем транскардиальной перфузии тушью; срезы мозга окрашивали 0,3 %-м крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. ПСС подсчитывались в коре и гиппокампе с использованием программы «Infinity Analysis». **Результаты.** У крыс с ЭБА ПСС была достоверно снижена в гиппокампе ($13,3 \pm 0,9$ vs $17,8 \pm 1,0$ сосуда в поле зрения (ПЗ), $p < 0,03$) и в коре ($17,3 \pm 1,5$ vs $22,3 \pm 1,3$ в ПЗ, $p < 0,03$). АПГ увеличила ПСС в гиппокампе до $27,0 \pm 3,5$ в ПЗ ($p = 0,01$) и в коре до $26,0 \pm 1,1$ в ПЗ ($p < 0,03$). У крыс с ЭБА после АПГ ПСС достоверно не отличалась от контроля как в гиппокампе, так и в коре. По-видимому, АПГ стимулирует ангиогенез за счет экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, опосредованной гипоксическим фактором HIF-1 α , а также экспрессии и активности антиоксидантных ферментов. **Вывод.** Одним из механизмов благоприятного эффекта АПГ при нейродегенерации, связанной с БА, является сохранение способности к компенсаторному ангиогенезу в мозге.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, периодическая гипоксия, адаптация, церебральные сосуды, плотность сосудистой сети, кора мозга, гиппокамп

Ссылка для цитирования: Горячева А. В., Барсков И. В., Дауни Г. Ф., Манухина Е. Б. Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):59–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64

А. В. GORYACHEVA¹, I. V. BARSKOV², H. F. DOWNEY³,
Е. В. MANUKHINA^{1, 3, 4}

Adaptation to intermittent hypoxia prevents the decrease in cerebral vascular density in rats with experimental Alzheimer's disease

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

8, Baltiyskaya str., Moscow, Russia, 125315

² Moscow State University «Reaviz», Moscow, Russia

2, Krasnobogatyrskaya Str. Bldg. 2, Moscow, Russia, 107564

³ University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA

3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76107, USA

⁴ South Ural State University, Chelyabinsk, Russia

76, Lenina pr., Chelyabinsk, Russia, 454080

E-mail: goryacheva@mail.ru

Received 15.03.21; accepted 16.04.21

Summary

Introduction. Patients with Alzheimer's disease (AD) have reduced cerebral vascular density (VD), which impairs blood flow to neurons and may contribute to progression of AD. Earlier we showed that prior adaptation to intermittent hypobaric

hypoxia (IHN) prevented memory loss and degeneration of cortical neurons in rats with experimental AD (EAD). The aim of this study was to test if IHN might prevent EAD-induced vascular rarefaction in rats. *Materials and methods.* EAD was induced with bilateral injection of neurotoxic beta-amyloid peptide fragment (A) (25–35) into *n. basalis magnocellularis*. IHN was simulated at a 4,000 m altitude, for 4 hours a day, for 14 days. Brain blood vessels were stained by transcardiac infusion of Indian ink; brain sections were stained with 0.3 % cresyl violet by Nissle method. Vascular density was assessed in the cortex and hippocampus using the Infinity Analysis Software. *Results.* In the EAD rats, VD was significantly decreased in the hippocampus (13.3 ± 0.9 vs 17.8 ± 1.0 in field of view, FOV, $p < 0.03$) and in the cortex (17.3 ± 1.5 vs 22.3 ± 1.3 in FOV, $p < 0.03$). AIH increased VD in the hippocampus to 27.0 ± 3.5 in FOV ($p = 0.01$) and in cortex to 26.0 ± 1.1 in FOV ($p < 0.03$). In EAD+AIH rats, VD did not differ significantly from the control rats neither in the hippocampus, nor in the cortex. AIH may stimulate angiogenesis through hypoxia inducible factor-1 α -mediated expression of vascular endothelial growth factor and/or by increasing expression and activity of antioxidant enzymes. *Conclusion.* One of the mechanisms of AIH beneficial effect in AD-related neurodegeneration is preserving the capability for compensatory angiogenesis in brain.

Keywords: Alzheimer's disease, intermittent hypoxia, adaptation, cerebral blood vessels, vascular density, cortex, hippocampus

For citation: Goryacheva A. V., Barskov I. V., Downey H. F., Manukhina Eu. B. Adaptation to intermittent hypoxia prevents the decrease in cerebral vascular density in rats with experimental Alzheimer's disease. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):59–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64.

Введение

В настоящее время считается, что нейропатология при болезни Альцгеймера (БА) включает в себя не только образование амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Не менее чем в трети случаев БА отмечается выраженная цереброваскулярная патология – заболевание мелких сосудов. Церебральная амилоидная ангиопатия представляет собой дегенерацию микрососудов, которая поражает сосудистый эндотелий, гладкомышечные клетки, вызывает повреждение базальной мембраны, гиалиноз и фиброз. Эти изменения могут сопровождаться периваскулярной дегенерацией, которая часто сопутствует развитию когнитивных нарушений при БА. Бета-амилоидный белок способен вызывать дегенерацию как более крупных артерий, так и церебральных капилляров, которые представляют собой гематоэнцефалический барьер [1, 2].

Исследование мозга больных БА при вскрытии показало наличие резкого и статистически достоверного снижения плотности сосудистой сети, особенно в базальной области переднего мозга и в гиппокампе. Кроме того, в мозговых сосудах больных БА наблюдаются выраженные топографические изменения, такие как извилистость и образование петель [3, 4].

Ранее мы показали, что предварительная адаптация к периодической гипобарической гипоксии (АПГ) предупреждает потерю памяти, дегенерацию нейронов коры головного мозга, дисфункцию эндотелия и нарушение мозгового кровообращения у крыс с экспериментальной БА (ЭБА) [5–7]. Исходя из известного факта, что АПГ способна стимулировать ангиогенез в мозге и предупреждать изреживание церебральной сосудистой сети при спонтанной гипертензии у крыс [8–11], мы предположили, что АПГ может оказывать защитный эффект также и при аналогичной патологии при ЭБА. Цель работы состояла в экспериментальной проверке этого предположения.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на самцах крыс Вистар массой 250–280 г. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФБГНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (протокол № 4 от 24.11.2014 г.). Моделирование болезни Альцгеймера осуществляли путем стереотаксического введения в *n. basalis magnocellularis* билатерально нейротоксичного пептид-

ного фрагмента β -амилоида (A) (25–35) в количестве 2 мкл раствора A β (25–35) $0,4 \cdot 10^{-9}$ М. Животных брали в эксперимент через 30 дней после введения A β .

Адаптацию крыс к гипобарической гипоксии проводили в барокамере при разрежении воздуха, соответствующем 4000 м над уровнем моря, по 4 ч в день в течение 14 дней. Последний сеанс адаптации проводился за 24 ч до моделирования БА.

Для морфологического исследования животных наркотизировали хлоралгидратом и перфузировали мозг транскардиально через левый желудочек физиологическим раствором, а затем фильтрованной тушью. Мозг извлекали из черепной коробки и фиксировали смесью 40%-го формалина, ледяной уксусной кислоты и 96%-го этилового спирта в пропорции 2:1:7. Срезы мозга толщиной 10–12 мкм окрашивали 0,3%-м крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. Плотность сосудов подсчитывали в коре и гиппокампе с использованием программы «Infinity Analysis», версия 4,0.

Результаты были представлены как $m \pm SEM$. Статистический анализ проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показано, что введение крысам A β достоверно уменьшало плотность сосудистой сети в гиппокампе ($13,3 \pm 0,9$ vs $17,8 \pm 1,0$ в контроле в поле зрения, $p < 0,05$). АПГ сама по себе увеличивала этот показатель до $27,0 \pm 3,5$ в поле зрения ($p = 0,01$). У животных, получивших инъекцию A β после АПГ, плотность сосудов в гиппокампе достоверно не отличалась от контроля ($18,0 \pm 1,3$ vs $17,8 \pm 1,0$ в контроле в поле зрения, $p > 0,60$).

Введение A β также достоверно снижало плотность сосудистой сети в коре (рис. 2) ($17,3 \pm 1,5$ vs $22,3 \pm 1,3$ в контроле в поле зрения, $p < 0,05$). АПГ увеличила плотность сосудов до $26,0 \pm 1,1$ в поле зрения ($p < 0,05$) и предупредила изреживание сосудистой сети при ЭБА, так что у адаптированных к гипоксии крыс, получивших инъекцию A β , плотность сосудистой сети в коре достоверно не отличалась от интактного контроля ($24,2 \pm 1,6$ vs $22,3 \pm 1,3$ в контроле в поле зрения, $p > 0,2$).

Развитие БА сопровождается прогрессирующей дегенерацией ультраструктурных элементов стенки кортикальных капилляров [12]. Регионарный мозго-

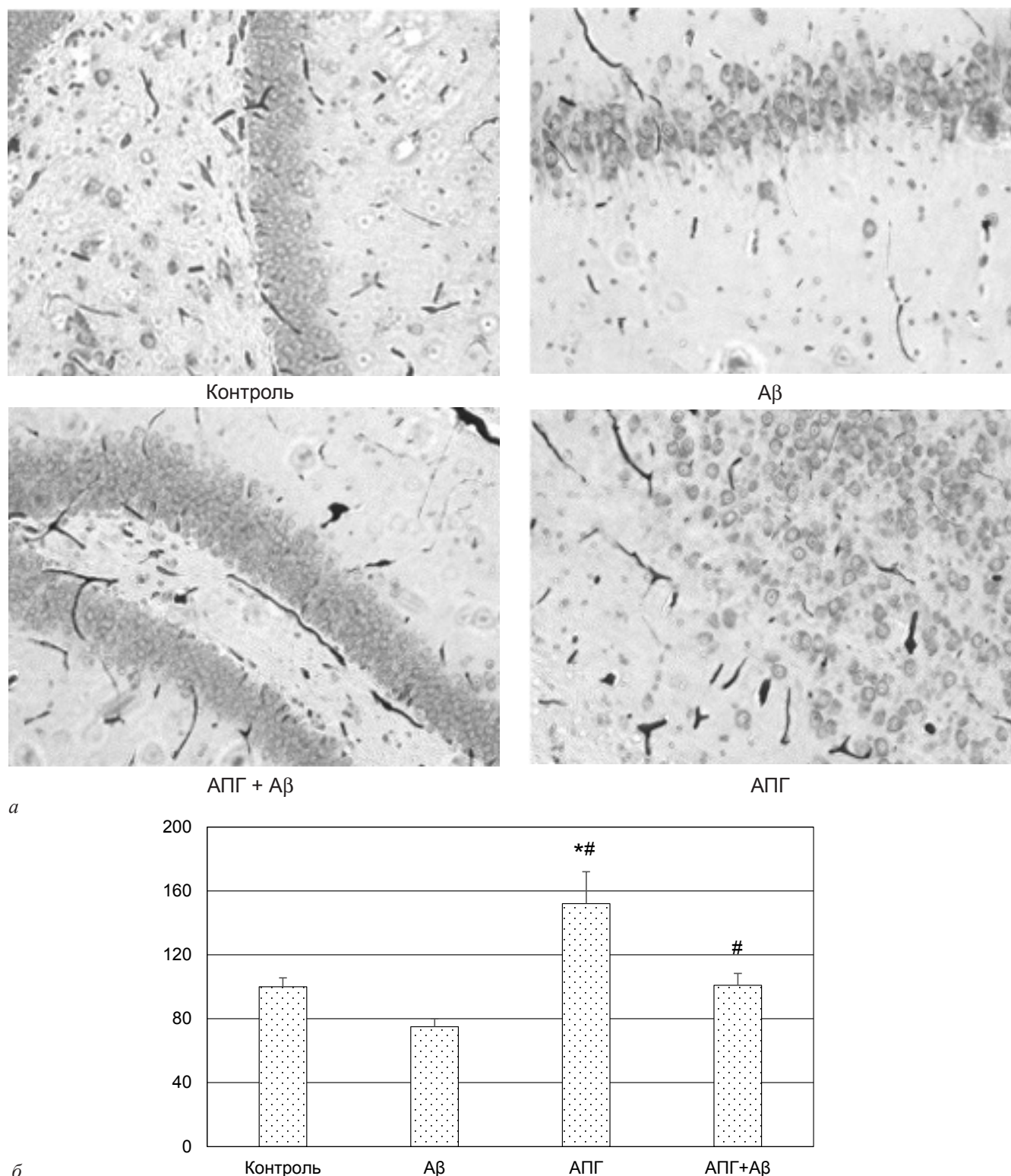


Рис. 1. Предупреждение изреживания сосудистой сети гиппокампа крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера: *a* – срез гиппокампа крысы (×400); *б* – изменение плотности сосудистой сети гиппокампа в процентах от контроля при адаптации к периодической гипоксии (АПГ) и после введения Аβ; * – достоверные отличия от контроля, $p < 0,05$; # – достоверные отличия от группы Аβ, $p < 0,05$

Fig. 1. Prevention of vascular net rarefaction in the hippocampus of rats with experimental Alzheimer's disease: *a* – sections of rat hippocampus (×400); *б* – percent changes in the hippocampal vascular density (VD) induced by adaptation to intermittent hypoxia (AIH) and Aβ injection; * – significant difference from the control, $p < 0.05$; #Significant difference from Aβ, $p < 0.05$

вой кровотока в гиппокампе и височной коре у больных БА также значительно ниже, чем у здоровых лиц того же возраста [13]. Снижение плотности мозговых сосудов коррелирует с повышением оценки по шкале клинической деменции [14]. Такие же микрососудистые изменения наблюдались и при экспериментальной БА у животных [3, 15].

Васкулопатия или хроническая гипоперфузия, характерная для БА, может лишить клетки мозга жизненно необходимых питательных веществ и вызывать метаболические и физиологические изменения, ведущие к гибели нейронов. Для лечения и предупреждения таких состояний может использоваться стимулирование эндогенного неогенеза [16].

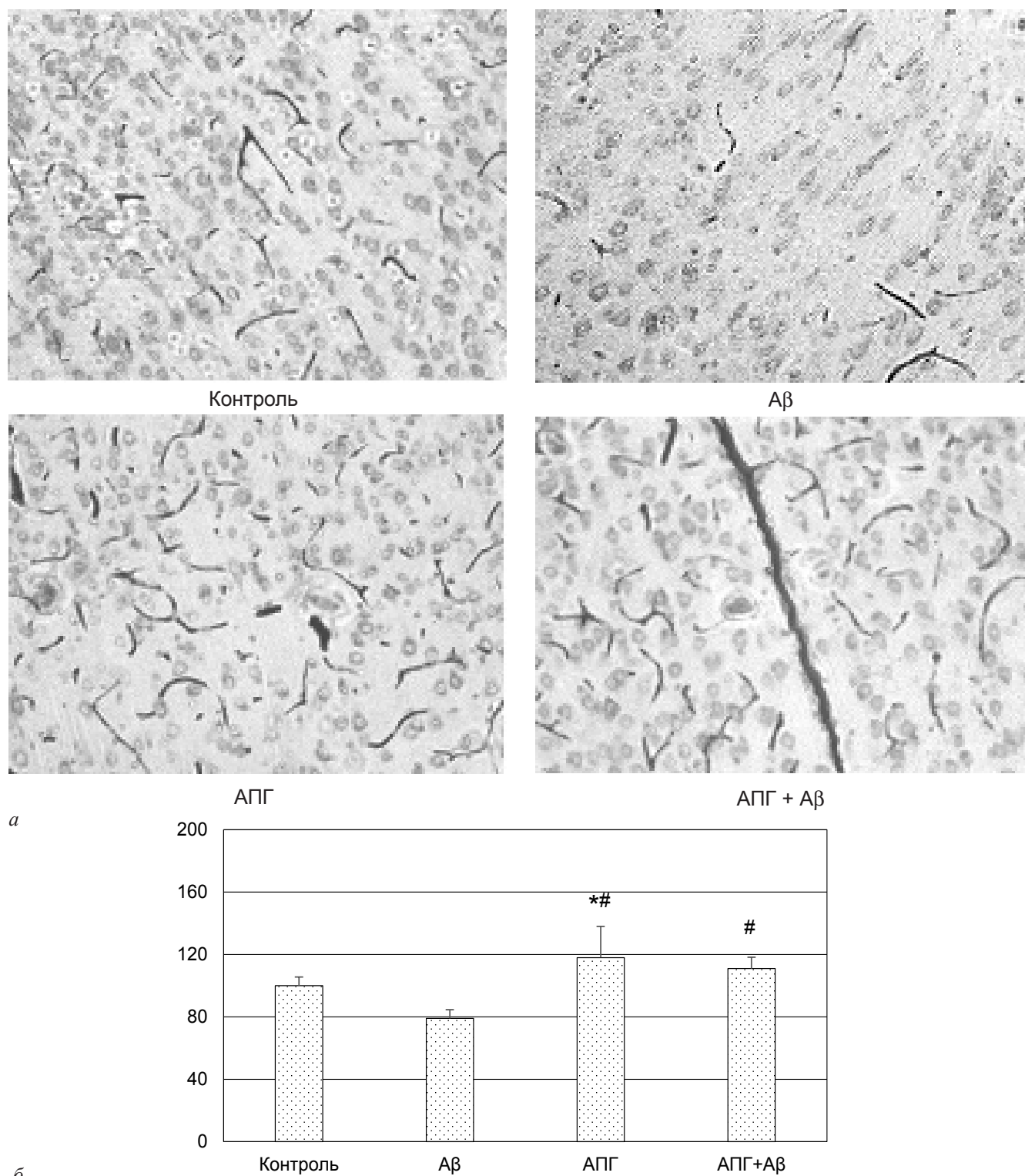


Рис. 2. Предупреждение изреживания сосудистой сети коры мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера: *a* – срез коры мозга крысы ($\times 400$); *б* – изменение плотности сосудистой сети коры в процентах при адаптации к периодической гипоксии (AПГ) и после введения Aβ; * – достоверные отличия от контроля, $p < 0,05$; # – достоверные отличия от группы Aβ, $p < 0,05$

Fig. 2. Prevention of vascular net rarefaction in the cortex of rats with experimental Alzheimer's disease: *a* – sections of rat cortex ($\times 400$); *б* – percent changes in the cortical vascular density (VD) induced by adaptation to intermittent hypoxia (AH) and Aβ injection; * – significant difference from the control, $p < 0.05$; # – Significant difference from Aβ, $p < 0.05$

Для новообразования сосудов в периферических тканях было предложено много методов, в том числе инфузия рекомбинантного фактора роста фибробластов-2 [17], основного фактора роста фибробластов [18], доставка плазмид эндотелиального фактора роста [19], «посев» эндотелиальных клеток, выращенных из клеток-предшественников [20, 21] и, наконец, контролируемое прокалывание крошечных

отверстий в ткани с использованием лазерной энергии для индукции быстрого новообразования сосудов [22]. Однако попытки вызвать неоваскуляризацию мозговой ткани этими методами до сих пор к успеху не приводили.

Одним из адаптивных структурных изменений в ответ на длительное действие гипоксии является увеличение плотности капиллярной сети. За счет этого

механизма уменьшается расстояние межкапиллярной диффузии [23]. За время гипоксического воздействия у крыс плотность капиллярной сети в мозге почти удваивается, а межкапиллярное расстояние уменьшается примерно с 50 до 40 мкм [24]. Harik et al. [25, 26] показали, что плотность капилляров начинает увеличиваться к концу 1-й недели гипоксического воздействия, и этот процесс завершается между 2-й и 3-й неделями гипоксии. Очевидно, это увеличение плотности сосудистой сети в мозге обусловлено гипоксическим стимулированием ангиогенеза [27].

Гипоксия инициирует ангиогенез в мозге посредством HIF-1, активирующего гены, содержащие элемент, реагирующий на гипоксию (HRE). В число этих генов входит *VEGF*, который инициирует ангиогенез за счет рекрутирования и пролиферации эндотелиальных клеток. Его содержание при гипоксии увеличивается в астроцитах, окружающих капилляры [23]. Способность к ангиогенезу в мозге снижается с возрастом и при БА, что, очевидно, связано с ослаблением реакции HIF-1 на гипоксию и, соответственно, экспрессии *VEGF*. Снижение образования HIF-1 сопровождается утратой нейронов. Невозможность восстановить васкуляризацию отражает утрату сосудистого и функционального резерва мозга [28]. Показано, что гипоксия стимулирует ангиогенез посредством *VEGF* [29].

Важной причиной изреживания сосудистой сети, связанного с апоптозом гладкомышечных клеток и, возможно, с нарушением ангиогенеза, считается оксидативный стресс в микрососудах, [30, 31]. Ранее мы показали, что АПГ эффективно ограничивает оксидативный стресс в структурах мозга крыс с ЭБА, включая кору, мозжечок и гиппокамп [6, 32]. По-видимому, этот защитный эффект АПГ опосредован, главным образом, стимулированием экспрессии и активности антиоксидантных ферментов [6].

Заключение

Таким образом, одним из механизмов благоприятного эффекта адаптации к гипоксии при нейродегенерации является сохранение способности к компенсаторному ангиогенезу в мозге, что, по всей вероятности, обусловлено одновременной стимуляцией пролиферации сосудистого эндотелия и усилением антиоксидантной защиты.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The link between amyloid- β and neurovascular dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1179–1198. Doi: 10.3233/JAD-200473.
2. Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease: A review. *Front Neurol*. 2020;25(11):927. Doi: 10.3389/fneur.2020.00927.
3. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1):56–74. Doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x.
4. Fischer VW, Siddiqi A, Yusufaly Y. Altered angioarchitecture in selected areas of brains with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1990;79(6):672–679. Doi: 10.1007/BF00294246.
5. Goryacheva AV, Kruglov SV, Pshennikova MG, Smirin BV, Malyshev IYu, Barskov IV, Viktorov IV, Downey HF, Manukhina EB. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide*. 2010;23(4):289–299. Doi: 10.1016/j.niox.2010.08.005.
6. Manukhina EB, Downey HF, Shi X, Mallet RT. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med*. 2016;241(12):1351–1363. Doi: 10.1177/1535370216649060.
7. Кардио-, вазо- и нейропротекторные эффекты адаптации к гипоксии: роль оксида азота: монография / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Р. Т. Маллет, Г. Ф. Дауни. – М.: Сам Полиграфист, 2019. – С. 152. [Manukhina EB, Malyshev IYu, Mallet RT, Cardio-, vaso- and neuroprotective effects of adaptation to hypoxia: Role of nitric oxide. Moscow, Sam Polygraphist, 2019:152. (In Russ.)].
8. Harik SI, Hritz MA, LaManna JC. Hypoxia-induced brain angiogenesis in the adult rat. *J Physiol (Lond.)*. 1995;485 (Pt 2):525–530. Doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020748.
9. Манухина Е. Б., Соколова И. А., Родионов И. М. Изменение плотности сосудистой сети поверхности коры головного мозга у крыс при экспериментальной гипертензии и адаптации к высоте // Кардиология. – 1982. – № 10. – С. 118. [Manukhina EB, Sokolova IA, Rodionov IM. Changed vascular density on the brain surface in rats with experimental hypertension and after adaptation to high altitude. *Kardiologiya*. 1982;(10):118. (In Russ.)].
10. Prewitt RL, Cardoso SS, Wood WB. Prevention of arteriolar rarefaction in the spontaneously hypertensive rat by exposure to simulated high altitude. *J Hypertens*. 1986;4(6):735–740. Doi: 10.1097/00004872-198612000-00008.
11. Кошелев В. Б., Пинелис В. Г., Вакулина Т. П. и др. Влияние адаптации к высотной гипоксии на развитие структурных изменений резистивных сосудов у спонтанно-гипертензивных крыс // Кардиология. – 1985. – Т. 25. – С. 80–84. [Koshelev VB, Pinelis VG, Vakulina TP, Markov HM, Rodionov IM. Effect of adaptation to high-altitude hypoxia on development of structural changes in resistance blood vessels in spontaneously hypertensive rats. *Kardiologiya*. 1985;(25):80–84. (In Russ.)].
12. Aliev G, Gasimov E, Obrenovich ME, Fischbach K, Shenk JC, Smith MA, Perry G. Atherosclerotic lesions and mitochondria DNA deletions in brain microvessels: implication in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):721–730. Doi: 10.2147/vhrm.s2608.
13. Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Akiyama H, Shimada A, Kai T, Inoue K, Shiomi S, Kiriike N. Frontal hypoperfusion in depressed patients with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64(3):293–298. Doi: 10.1111/j.1440-1819.2010.02083.x.
14. Bailey TL, Rivara CB, Rocher AB, Hof PR. The nature and effects of cortical microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Neurol. Res*. 2004;26(5):573–578. Doi: 10.1179/016164104225016272.
15. Lee GD, Aruna JH, Barrett PM, Lei DL, Ingram DK, Mouton PR. Stereological analysis of microvascular parameters in a double transgenic model of Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 2005;65(4):317–322. Doi: 10.1016/j.brainresbull.2004.11.024.
16. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;(977):196–215. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04817.x.

17. Lederman RJ, Mendelson FO, Anderson RD, Saucedo J, Tenaglia A, Hermiller J. Therapeutic angiogenesis with recombinant fibroblast growth factor-2 for intermittent claudication (the TRAFFIC study): a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2053–2058. Doi: 10.1016/s0140-6736(02)08937-7.
18. Pecher P, Schumacher BA. Angiogenesis in ischemic human myocardium: clinical results after 3 years. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(5):1414–1419. Doi: 10.1016/s0003-4975(00)01162-0.
19. Tsunumi Y, Takeshita S, Chen D, Keaney M, Rossow S. Direct intramuscular gene transfer of naked DNA encoding vascular endothelial growth factor augments collateral development and tissue perfusion. *Circulation*. 1996;94(12):3281–3290. Doi: 10.1161/01.cir.94.12.3281.
20. Wissink MJ, Beernink R, Poot AA, Engbers G, Beugeling T. Improved endothelialization of vascular grafts by local release of growth factors from heparinized collagen matrices. *J Contr Rel*. 2000;64(1-3):103–114. Doi: 10.1016/s0168-3659(99)00145-5.
21. Boyer M, Townsend LE, Vogel L, Falk J, Reitz-Vick D, Trevor K. Isolation of endothelial cells from human peripheral blood. *J Vasc Surg*. 2000;31(1 Pt 1):181–189. Doi: 10.1016/s0741-5214(00)70080-2.
22. Mueller XM, Tevæarai H, Chaubert P, Genton CY, Sergesser L. Mechanism of action of transmyocardial revascularization. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999;129(48):1889–1892.
23. LaManna JC, Chavez JC, Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J Exper Biol*. 2004;207(Pt 18):3163–3169. Doi: 10.1242/jeb.00976. PMID: 15299038.
24. Lauro K.L., LaManna J.C. Adequacy of cerebral vascular remodeling following three weeks of hypobaric hypoxia. Examined by an integrated composite analytical model. *Adv Exp Med Biol*. 1997;(411):369–376. Doi: 10.1007/978-1-4615-5865-1_47.
25. Harik N, Harik SI, Kuo NT, Sakai K, Przybylski RJ, LaManna JC. Time course and reversibility of the hypoxia-induced alterations in cerebral vascularity and cerebral capillary glucose transporter density. *Brain Res*. 1996;21;737(1-2):335–338. Doi: 10.1016/0006-8993(96)00965-1.
26. Harik SI, Hritz MA, LaManna JC. Hypoxia-induced brain angiogenesis in the adult rat. *J Physiol (Lond.)*. 1995;485(Pt 2)(Pt 2):525–530. Doi: 10.1113/jphysiol.1995.sp020748.
27. Ashok BS, Ajith TA, Sivanesan S. Hypoxia-inducible factors as neuroprotective agent in Alzheimer's disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44(3):327–334. Doi: 10.1111/1440-1681.12717.
28. Correia SC, Carvalho C, Cardoso S, Santos RX, Plácido AI, Candeias E, Duarte AI, Moreira PI. Defective HIF signaling pathway and brain response to hypoxia in neurodegenerative diseases: not an «iffy» question!. *Curr Pharm Des*. 2013;19(38):6809–6822. Doi: 10.2174/1381612811319380013.
29. Ray PS, Estrada-Hernandez T, Sasaki H, Zhu L, Maulik N. Early effects of hypoxia/reoxygenation on VEGF, ang-1, ang-2 and their receptors in the rat myocardium: implications for myocardial angiogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2000;213(1-2):145–153. Doi: 10.1023/a:1007180518474.
30. Rizzoni D, Rodella L, Porteri E, Rezzani R, Guelfi D, Piccoli A, Castellano M, Muiesan ML, Bianchi R, Rosei EA. Time course of apoptosis in small resistance arteries of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2000;18(7):885–891. Doi: 10.1097/00004872-200018070-00010.
31. Kobayashi N, DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2114–2121. Doi: 10.1161/01.ATV.0000178993.13222.f2.
32. Манухина Е. Б., Горячева А. В., Барсков И. В. и др. Предупреждение нейродегенеративного повреждения мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера с помощью адаптации к гипоксии // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2009;95(7):706–715. [Manukhina EB, Goryacheva AV, Barskov IV, Viktorov IV, Guseva AA, Pshennikova MG, Khomenko IP, Mashina Shu, Pokidyshev DA, Malyshev Iu. Prevention of the brain neurodegeneration in rats with experimental Alzheimer's disease by adaptation to hypoxia. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2009;95(7):706–715. (In Russ.)].

Информация об авторах

Горячева Анна Владимировна – научный сотрудник, НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия, e-mail: goryacheva@mail.ru.

Барсков Игорь Валентинович – канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и патологии и зав. межкафедральной морфологической лабораторией Московского медицинского университета «Реавиз», Москва, Россия, e-mail: ibarskov62@mail.ru.

Дауни Гарри Фред – регент-профессор Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, США, консультант, Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия, e-mail: freddowney@yahoo.com.

Манухина Евгения Борисовна – д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия, внештатный научный сотрудник, Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск, Россия; адъюнкт-профессор Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, США, e-mail: manukh@mail.ru.

Authors information

Goryacheva Anna V. – Researcher, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia, e-mail: goryacheva@mail.ru.

Barskov Igor V. – MD, Associate Professor of the Department of Morphology and Pathology and Head of Interdepartmental Laboratory of Morphology, Moscow State Medical University «Reaviz», Moscow, Russia e-mail: ibarskov62@mail.ru.

Downey Harry Fred – PhD, Regents Professor, University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA and Consultant of South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: freddowney@yahoo.com.

Manukhina Eugenia B., PhD, DSc, Professor, Head Researcher of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia, Leading Researcher of the South Ural State University, Chelyabinsk, Russia, Adjunct Professor of the University of North Texas Health Science Center, Fort Worth, USA, e-mail: manukh@mail.ru.

УДК 616.137.83-005.4-092.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69

Б. С. СУКОВАТЫХ, Э. Э. ФЕЙЗИЕВ, М. Б. СУКОВАТЫХ

Влияние аутологичной фракции костного мозга и симвастатина на микроциркуляцию мышц голени при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Россия
305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3
E-mail: elvin251546@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.11.20 г.; принята к печати 05.02.21 г.

Реферат

Введение. Эффективность клеточной терапии в стадию критической ишемии конечности недостаточна для регресса клинических проявлений ишемического процесса. **Цель** – разработать экспериментальную модель критической ишемии конечности и изучить влияние сочетанного применения аутоклеток костного мозга и симвастатина на перфузию ишемизированных тканей и динамику клинической картины ишемического процесса. **Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 180 крысах-самцах линии «Wistar», разделенных на 6 групп по 30 особей в каждой. В первой группе (интактная) определяли уровень микроциркуляции в мышцах задней конечности. Во второй группе (ложнооперированная) выделяли сосудисто-нервный пучок бедра и ушивали рану непрерывным швом. В третьей группе на оригинальной модели хроническую критическую ишемию мышц голени воспроизводили путем удаления бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовой артерии и вены, повреждения периферического нерва. В четвертой группе проводили лечение критической ишемии мышц голени симвастатином, в пятой группе – моноклеарной фракцией аутологичного костного мозга, в шестой – симвастатином и моноклеарной фракцией аутологичного костного мозга. Уровень микроциркуляции в мышцах голени определяли при помощи лазерной доплеровской флуометрии LDF 100C и инвазивного игольчатого датчика TSD144 на 10-е, 21-е и 28-е сутки. **Результаты.** Во второй группе отмечено статистически недостоверное снижение уровня микроциркуляции. В третьей группе уровень регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс на 10-е сутки был в 2,5 раза, на 21-е сутки – в 1,7 раза и на 28-е сутки – в 1,4 раза меньше, чем в группе интактных животных. На тех же сроках в четвертой группе после введения животным симвастатина регионарный кровоток увеличивался в 1,4; в 1,5 и 1,5 раза; в пятой группе при введении животным моноклеарной фракции костного мозга на всех сроках в 1,6 раза; в шестой группе после комбинированного применения клеток костного мозга и симвастатина – в 2,0; 1,8 и 1,7 раза. К концу эксперимента у животных четвертой и пятой групп удалось остановить прогрессирование клинических проявлений, а у животных шестой группы – добиться их регресса. **Заключение.** Сочетанное применение клеток костного мозга и статинов позволяет к концу эксперимента довести уровень перфузии ишемизированных тканей до нормального и добиться регресса клинической картины ишемического процесса.

Ключевые слова: эксперимент, критическая ишемия, аутологичные моноклеарные клетки костного мозга, симвастатин, микроциркуляция, клиническая картина

Для цитирования: Суковатых Б. С., Фейзиев Э. Э., Суковатых М. Б. Влияние аутологичной фракции костного мозга и симвастатина на микроциркуляцию мышц голени при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):65–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69.

UDC 616.137.83-005.4-092.9
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69

B. S. SUKOVATYKH, E. E. FEYZIEV, M. B. SUKOVATYKH

Influence of autologous bone marrow fraction and simvastatin on microcirculation of leg muscles in experimental critical ischemia of the lower limbs

Kursk State Medical University, Kursk, Russia
3, K. Marska str., Kursk, Russia, 305041
E-mail: elvin251546@gmail.com

Received 20.11.20; accepted 05.02.21

Summary

Introduction. The effectiveness of cell therapy at the stage of critical limb ischemia is insufficient for regression of clinical manifestations of the ischemic process. **Aim** – to develop an experimental model of critical limb ischemia and to study the effect of the combined use of bone marrow autologous cells and simvastatin on the perfusion of ischemic tissues and the dynamics of the clinical picture of the ischemic process. **Materials and methods.** The experimental study was carried out on 180 male Wistar rats, divided into 6 groups of 30 animals each. In the first group (intact), the level of microcirculation in the muscles of the hind limb was determined. In the second group (sham-operated), the neurovascular bundle of the thigh was isolated and the wound was sutured with a continu-

ous suture. In the third group, chronic critical ischemia of the leg muscles was modeled by removing the femoral, popliteal, anterior and posterior tibial arteries and veins, and damage to the peripheral nerve. In the fourth group, critical ischemia of the leg muscles was treated with simvastatin, in the fifth group – with the mononuclear fraction of autologous bone marrow, in the sixth one – with simvastatin and the mononuclear fraction of autologous bone marrow. The level of microcirculation in the leg muscles was determined using laser Doppler flowmetry LDF 100C and invasive needle sensor TSD144 on days 10, 21 and 28. *Results.* In the second group, a statistically insignificant decrease in the level of microcirculation was noted. In the third group, the level of regional blood flow in the ischemic muscle of the leg of rats on the 10th day was 2.5 times, on the 21st day – 1.7 times and on the 28th day 1.4 times less than in the group of intact animals. At the same time, in the fourth group after the administration of simvastatin to the animals, the regional blood flow increased 1.4; 1.5 and 1.5 times; in the fifth group, with the introduction of the mononuclear fraction of the bone marrow to animals at all periods, 1.6 times; in the sixth group after the combined administration of bone marrow cells and simvastatin – 2.0; 1.8 and 1.7 times. By the end of the experiment, in the animals of the fourth and fifth groups, it was possible to stop the progression of clinical manifestations, and in animals of the sixth group, their regression was achieved. *Conclusion.* The combined use of bone marrow cells and statins allows bringing the level of perfusion of ischemic tissues to normal and achieving regression of the clinical picture of the ischemic process by the end of the experiment.

Keywords: *experiment, critical ischemia, autologous bone marrow mononuclear cells, simvastatin, microcirculation, clinical findings*

For citation: Sukovatykh B. S., Feyziev E. E., Sukovatykh M. B. Influence of autologous bone marrow fraction and simvastatin on microcirculation of leg muscles in experimental critical ischemia of the lower limbs. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):65–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69.

Введение

Защитной реакцией организма в ответ на ишемию тканей является выделение гипоксического фактора ишемизированными клетками. В ответ на это происходит увеличение выброса проангиогенных факторов из костного мозга. Под влиянием этих факторов в ишемизированных тканях развивается ангиогенез путем прорастания капилляров из ранее существовавших кровеносных сосудов [1]. Известно, что ускорить образование новой капиллярной сети можно при помощи введения в ишемизированные ткани аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга [2].

Однако для возникновения новой капиллярной сети в ишемизированных тканях необходим достаточно большой, от 3 до 12 месяцев, промежуток времени, длительность которого прямо пропорциональна степени перфузии: чем хуже перфузия, тем длительнее образуются новые капилляры [3]. Кроме этого, на скорость образования новых капилляров влияют этиология заболевания и возраст пациентов. Установлено, что у больных пожилого и старческого возраста, страдающих облитерирующим атеросклерозом, процессы неоангиогенеза протекают значительно медленнее, чем у больных молодого возраста с облитерирующим тромбангиитом и коллаген-ассоциированным васкулитом [4]. Поэтому целесообразно сочетать клеточную терапию с фармакологической, целью которой является увеличение притока крови, и, тем самым, ускорение процессов неоангиогенеза в ишемизированных тканях. Критическая ишемия развивается в результате нарушения микроциркуляции с внутрисосудистым тромбозом, эндотелиальной дисфункции, воспалительной реакции в ишемизированных тканях [5]. Поэтому для того, чтобы достичь желаемого успеха, фармакологический препарат должен обладать несколькими позитивными свойствами (перфузионным, эндотелий-протективным, антитромботическим, противовоспалительным, гиполипидемическим), направленными на различные стороны патологического процесса.

Этим требованиям соответствуют статины. Они обладают не только гиполипидемическим, но и плейотропным действиями. Установлено их позитивное

влияние на функцию эндотелия, перфузию тканей и ангиогенез. Кроме этого, статины обладают анти-тромботическим действием, уменьшают активность воспалительного и фиброзного процессов [6]. Эффективность клеточной терапии на фоне применения статинов остается неизученной.

Для изучения влияния аутологических клеток костного мозга на течение хронической ишемии зарубежными авторами предложена модель ишемии путем перевязки бифуркации бедренной артерии. Кровоток прекращался по поверхностной и по глубокой артерии бедра. Развивалась хроническая ишемия нижней конечности, при экспериментальном лечении которой изучалась эффективность клеток костного мозга [7]. Недостатком данной модели является невозможность создать хроническую критическую ишемию, проявляющуюся отеком конечности, ишемическими некрозами, трофическими язвами, сухой гангреной пальцев стопы. Основным показанием к применению клеточной терапии является критическая стадия заболевания [8]. Следовательно, необходима разработка экспериментальной модели, которая позволяет воспроизвести клиническую картину критической ишемии конечности, аналогичной у больных с облитерирующими заболеваниями артерий конечности.

Цель исследования – разработать экспериментальную модель критической ишемии конечности и изучить влияние сочетанного применения аутоклеток костного мозга и симvastатина на перфузию ишемизированных тканей и динамику клинической картины ишемического процесса.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование выполнено на 180 крысах-самцах линии «Wistar», разделенных на 6 групп по 30 особей в каждой. Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных.

В первой группе (интактная) определяли уровень микроциркуляции в мышцах задней конечности. Во второй группе (ложнооперированная) произво-

дили разрез кожи вдоль бедра по внутренней поверхности с выделением сосудисто-нервного пучка бедра и ушиванием раны непрерывным швом. В третьей группе моделировали хроническую критическую ишемию мышц голени удалением бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовой артерии и вены, повреждением периферического нерва. В четвертой группе производили лечение хронической критической ишемии мышц голени симвастатином. В пятой группе после моделирования хронической критической ишемии мышц голени производили трансплантацию моноклеарной фракции аутологичного костного мозга. В шестой группе после моделирования хронической критической ишемии мышц голени выполняли ее коррекцию симвастатином и моноклеарной фракцией аутологичного костного мозга.

Моделирование критической ишемии мышц левой голени осуществляли под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг веса внутривенно) следующим образом. Производили разрез по внутренней поверхности задней конечности животного от паховой складки до стопы. Сначала выделяли на всем протяжении бедренную, подколенную и берцовые артерии. Все отходящие коллатеральные ветви пересекали и лигировали. Иссекали бедренную, подколенную и берцовые артерии. Аналогичным образом выделяли бедренную, подколенную и берцовые вены. Впадающие коллатерали пересекали и лигировали. Удаляли магистральные вены конечности. Путем препаровки мышц на бедре обнажали, в зависимости от степени выраженности, бедренный или седалищный нерв и проводили его пересечение [9].

Коррекцию критической ишемии мышц конечности проводили симвастатином в дозе 1,71 мг/кг, внутривенно 1 раз в сутки ежедневно в течение 28 дней.

На 7-е сутки эксперимента после развития клинических признаков критической ишемии производили пункцию большеберцовой кости животного и аспирировали 1–2 мл клеток костного мозга. Производили выделение моноклеарной фракции костного мозга по методу Boyum [10]. Методика выделения моноклеарной фракции из гепаринизированного костного мозга заключалась в следующем: костный мозг разводили физиологическим раствором (рН 7,2) в соотношении 1:5; центрифугировали в градиенте плотности фиколл-верографин при 400 g в течение 30 мин. Полученную моноклеарную фракцию трижды отмывали в 3ФФР (физиологический раствор, забуференный с помощью фосфатно-солевого буфера) и ресуспендировали в среде RPMI-1640 в концентрации 106 клеток в мл. Жизнеспособность клеток, определяемая по методу окрашивания с трипановым синим, превышала 96 %. После этого по 50 мкл фракции вводили в четыре точки: в первую – паравазально над паховой связкой, в место отхождения от внутренней подвздошной артерии, латеральной артерии, огибающей бедренную кость; во вторую – под паховой связкой в область поверхностной артерии, огибающей подвздошную кость; в третью – в нижнюю треть бедра по внутренней поверхности,

в область отхождения мышечной ветви бедренной артерии *r. muscularis*; в четвертую – в верхнюю треть задней поверхности голени в ишемизированную икроножную мышцу. Введение аутоклеток костного мозга осуществляли по ходу функционирующих артерий задней конечности крыс и в ишемизированную мышцу для образования новых путей притока крови.

В послеоперационном периоде проводили наблюдение за динамикой клинических симптомов ишемии конечности.

Исследование микроциркуляции производили согласно стандартному протоколу. Уровень микроциркуляции в мышцах голени определяли при помощи оборудования компании *Biopac systems*: полиграфа MP100 с модулем оборудования лазерной доплеровской флуометрии LDF 100C и инвазивного игольчатого датчика TSD144 на 10-е, 21-е и 28-е сутки. Регистрацию и обработку результатов лазерной доплеровской флуометрии (ЛДФ) производили с помощью программы «AcqKnowledge» версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражали в перфузионных единицах (ПЕ).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета «Microsoft Excel 2010». Достоверность отличий между показателями групп оценивали по критерию Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой и второй группах клинических признаков ишемии конечности не было.

У животных третьей группы в первые 2 суток эксперимента отмечалось похолодание, побледнение конечности, выключение ее из передвижения. На 3–4-е сутки появлялись, а к 7-м суткам становились выраженными патогномичные симптомы трофических нарушений (нарастающий отек конечности, ишемические некрозы, трофические язвы, сухая гангрена пальцев стопы), характерные для язвенно-некротической стадии критической ишемии конечности. У животных четвертой группы на 14-е сутки после лечения симвастатином отмечено начало позитивной реакции, которая проявлялась ограничением ишемических некрозов, прекращением нарастания отека конечности. Прогрессирования ишемического процесса в дальнейшем не происходило. Аналогичной была динамика клинической картины у животных пятой группы на фоне введения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга. Лишь у животных шестой группы после комбинированного применения клеток костного мозга и симвастатина к концу срока наблюдения отмечен регресс ишемии: уменьшение отека конечности, отторжение ишемических некрозов и заполнение ран грануляционной тканью.

Результаты оценки уровня микроциркуляции у животных опытных групп приведены в таблице.

В группе ложнооперированных животных среднее значение уровня микроциркуляции в мышцах левой голени на всех сроках не имело достоверных отличий от показателей в группе интактных

Результаты оценки уровня микроциркуляции в мышцах голени животных опытных групп ($M \pm m$) в перфузионных единицахThe results of assessing the level of microcirculation in the leg muscles of the experimental groups ($M \pm m$) in perfusion units

Группа животных	10-е сутки (n=10)	21-е сутки (n=10)	28-е сутки (n=10)
Интактная	528,6 $\pm$ 11,4	531,6 $\pm$ 12,1	533,4 $\pm$ 11
Ложнооперированная	521,4 $\pm$ 11,5	523 $\pm$ 13,8	524,1 $\pm$ 15,1
Третья (моделирование критической ишемии)	160,5 $\pm$ 3,3*	249,1 $\pm$ 7,3*	302,9 $\pm$ 6,5*
Четвертая (моделирование критической ишемии и ее коррекция симвастатином)	233,6 $\pm$ 7,5* **	382,6 $\pm$ 4,3* **	468,5 $\pm$ 6,7* **
Пятая (моделирование критической ишемии и ее коррекция моноклеарной фракцией костного мозга)	254,5 $\pm$ 8,1* **	395,6 $\pm$ 16,2* **	476,8 $\pm$ 16,3* **
Шестая (моделирование критической ишемии и ее коррекция симвастатином и моноклеарной фракцией костного мозга)	321,2 $\pm$ 6,5* ** ***	443,4 $\pm$ 17,4* ** ***	521,7 $\pm$ 18,8* ** ***

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактной группой животных; ** – $p < 0,05$ в сравнении с третьей группой; *** – $p < 0,05$ в сравнении с четвертой и пятой группами. Среднее значение уровня микроциркуляции в интактной мышце голени крыс составило 531 $\pm$ 12 ПЕ (перфузионных единиц).

животных (523 $\pm$ 13 ПЕ). В третьей группе уровень регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс на 10-е сутки был в 2,5 раза, на 21-е сутки – в 1,7 раза и на 28-е сутки – в 1,4 раза меньше, чем в группе интактных животных. В четвертой группе после введения животным симвастатина регионарный кровоток увеличивался на 10-е сутки в 1,4, на 21-е и 28-е сутки – в 1,5 раза по сравнению с третьей группой животных. В пятой группе при введении животным моноклеарной фракции костного мозга кровоток увеличился на всех сроках в 1,6 раза. В шестой группе после комбинированного применения клеток костного мозга и симвастатина регионарный кровоток возрастал на 10-е сутки в 2,0, на 21-е – в 1,8 и на 28-е – в 1,7 раза.

Полученные результаты позволяют констатировать, что предлагаемая нами модель критической ишемии конечности у крыс является максимально приближенной к таковой у человека при язвенно-некротической стадии облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Это позволяет рекомендовать данную модель к использованию как наиболее перспективную для оценки возможных способов коррекции данной патологии. Проведенные ранее клинические исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности клеточной терапии при развитии язвенно-некротических процессов в ишемизированных тканях. Новая капиллярная сеть не успевает развиваться, что приводит к потери конечности [11, 12]. Проведенное экспериментальное исследование показало, что одной из причин неэффективности клеточной терапии в критическую стадию заболевания является недостаточная перфузионная активность аутологических клеток костного мозга. Увеличение перфузии ишемизированных тканей экспериментальных животных в ответ на имплантацию клеток костного мозга позволяет прервать прогрессирование ишемического процесса, но не вызывает его регресса. Поэтому оправдан поиск лекарственных препаратов, повышающих эффективность клеточной терапии. Симвастатин увеличивает перфузию ише-

мизированных тканей, что подтверждают литературные данные о наличии плейотропного эффекта у этого препарата. При сравнении эффективности влияния моноклеарной фракции костного мозга и симвастатина на перфузию ишемизированных тканей не установлено статистически достоверных различий. Клинические наблюдения за группами животных, которым имплантировали клетки костного мозга и которые получали симвастатин, выявили их недостаточную эффективность. Хотя выраженность клинических симптомов ишемии к концу эксперимента не нарастала, но и их регресса не отмечено. Комбинация моноклеарной фракции костного мозга и симвастатина оказывает выраженное статистически значимое позитивное воздействие на микроциркуляцию ишемизированных тканей. Следует подчеркнуть, что эффективность этих двух препаратов механически не суммируется, а позитивное воздействие клеток костного мозга увеличивается после приема симвастатина на 10-е сутки – на 20,8 %, на 21-е сутки на 10,8 % и на 28-е сутки – на 8,6 %. Лишь комбинированное применение клеток костного мозга и симвастатина позволило добиться регресса клинической картины ишемического процесса.

Заключение

Моделировать хроническую критическую ишемию нижней конечности целесообразно удалением бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовой артерии и вены, повреждением периферического нерва. Изучение течения критической ишемии свидетельствует, что трансплантация клеток моноклеарной фракции аутологичного костного мозга на фоне применения статинов позволяет увеличить приток крови в ишемизированные ткани и оказать положительное влияние на динамику клинических проявлений ишемического процесса.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета получено 04.04.2019 г., протокол № 2. / Positive confirmation of the Kursk state medical university regional ethical committee or the experimental-clinical research had been received on 04.04.2019, protocol № 2.

Литература / References

1. Asahara T, Kawamoto A, Masuda H. Concise review: circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. *Stem. Cells.* 2011;29(11):1650–1655. Doi: 10.1002/stem.745.
2. Fujita Y, Kawamoto A. Stem cell-based peripheral vascular regeneration. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;(120):25–40. Doi: 10.1016/j.addr.2017.09.001.
3. Проблемы и перспективы клеточной терапии критической ишемии нижних конечностей / О. С. Осипова, Ш. Б. Саая, А. А. Карпенко, С. М. Закиян // *Ангиология и сосуд. хир.* – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 23–33. [Osipova OS, Saaya ShB, Karpenko AA, Zakiyan SM. Problems and prospects of cell therapy for critical lower limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2020;26(2):23–33. (In Russ.)].
4. Kondo K, Yanishi K, Hayashida R. et al. Long-term clinical outcomes survey of bone marrow-derived cell therapy in critical limb ischemia in Japan. *Circ. J.* 2018;82(4):1168–1178. Doi: 10.1253/circj.CJ-17-0510.
5. Каменская О. В., Коренцова А. С., Карпенко А. А. и др. Периферическая микроциркуляция у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне метаболического синдрома // *Ангиология и сосуд. хир.* – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 20–26. [Kamenskaya OV, Korentsova AS, Karpenko AA, Karaskov AM, Zeidlitz GA. Peripheral microcirculation in patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities on the background of metabolic syndrome. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2014;20(4):20–26. (In Russ.)].
6. Карпов Ю. А. Что нужно знать практикующему врачу при назначении статинов? // *Новости кардиол.* – 2018. – № 3. – С. 14–22. [Karpov YuA. What should the healthcare practitioner know when prescribing statins? *Novosti kardiologii.* 2018;(3):14–22. (In Russ.)].
7. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease metaanalysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis.* 2010;209(1):10–17.

8. Murphy MP, Ross CB, Kibbe M. et al. Intramuscular injection of autologous bone marrow cells to prevent amputation in critical limb ischemia: the results of the phase IIIMOBILE Trial. *J. Vasc. Surg.* 2017;(65):131–132.

9. Способ моделирования критической ишемии нижних конечностей у экспериментальных животных-крыс: патент РФ RU 2734158 / Э. Э. Фейзи́ев, А. С. Белоус, Б. С. Суковатых, Е. В. Трубникова; Курский государственный университет. 18.03.2020. [A method for modeling critical lower limb ischemia in experimental rat animals. RF patent RU 2734158 / Feyziev EE, Belous AS, Sukovatykh BS, Trubnikova EV; Kursk State University, patentee. 18.03.2020. (In Russ.)].

10. Böyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;21(97):1–9.

11. Peeters Weem SM, Teraa M, De Borst GJ. et al. Bone marrow derived cell therapy in critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2015;50(6):775–783. Doi: 10.1016/j.ejvs.2015.08.018.

12. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous cell therapy for peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis of randomized non-randomized, and non-controlled studies. *Circ. Res.* 2017;120(8):1326–1340. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309045.

Информация об авторах

Суковатых Борис Семёнович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net.

Фейзи́ев Эльвин Эйнулла оглы – соискатель кафедры общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия, e-mail: elvin251546@gmail.com.

Суковатых Михаил Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, Россия, e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net.

Authors information

Sukovatykh Boris S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net.

Feyziev Elvin Eynulla oglu – Applicant for the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: elvin251546@gmail.com.

Sukovatykh Mikhail B. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net.

УДК 616.34, 616-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-70-76

А. А. ЗАХАРЕНКО¹, М. А. БЕЛЯЕВ¹, А. А. ТРУШИН¹,
Д. А. ЗАЙЦЕВ¹, Р. В. КУРСЕНКО¹, В. В. СИДОРОВ²,
Г. Ю. ЮКИНА¹, Е. Г. СУХОРУКОВА¹, А. А. СВЕЧКОВА¹

Комбинированная оценка жизнеспособности кишки методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии

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 Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие "ЛАЗМА"», Москва, Россия
123458, Россия, Москва, ул. Твардовского, д. 8

E-mail: 9516183@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.11.20 г.; принята к печати 05.02.21 г.

Резюме

Введение. Разработка объективного неинвазивного способа интраоперационной оценки жизнеспособности кишки остается актуальной проблемой современной хирургии. В данном контексте малоизученным и перспективным представляется способ лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) коферментов окислительного метаболизма, а также комбинация указанной методики с одновременным использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). **Материалы и методы.** На модели ишемии-реперфузии тонкой кишки 4 животных породы «Кролик Калифорнийский» исследована взаимосвязь параметров ЛФС и ЛДФ с гистологической картиной. Использована модель интраоперационной ишемии путем временного пережатия ствола краниального брыжеечного сосудистого пучка на 90 мин с последующей интраоперационной и послеоперационной реперфузией в течение 60 мин и 24 ч, соответственно. Регистрация параметров ЛФС и ЛДФ со стенки исследуемого участка кишки проводилась в конце интраоперационного реперфузионного периода. Через 24 часа послеоперационного периода проведена гистологическая оценка обратимости ишемических изменений в тонкой кишке и их сопоставление с параметрами ЛФС и ЛДФ. Проанализирована диагностическая ценность ЛФС, ЛДФ, а также их комбинации при оценке жизнеспособности кишки. **Результаты.** Получена значимая корреляция между параметрами ЛДФ, ЛФС и степенью ишемических изменений по данным гистологического исследования. Наибольшей диагностической ценностью обладает способ изолированной оценки разницы флуоресценции восстановленного никотинадениндинуклеотида (НАДН) до и после ишемии-реперфузии (77,3 %). Наибольшая чувствительность метода получена при комбинации разниц значений ЛДФ и ЛФС до и после ишемии-реперфузии (85,7 %) ($P < 0,05$). **Выводы.** ЛФС, а также комбинация ее с ЛДФ является полезным методом для объективной оценки жизнеспособности кишки, требующим дальнейших исследований и имеющим потенциал для клинического использования.

Ключевые слова: микроциркуляция, несостоятельность анастомоза, жизнеспособность кишки, флуоресценция, НАДН

Для цитирования: Захаренко А. А., Беляев М. А., Трушин А. А., Зайцев Д. А., Курсенко Р. В., Сидоров В. В., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г., Свечкова А. А. Комбинированная оценка жизнеспособности кишки методами лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):70–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-70-76.

UDC 616.34, 616-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-70-76

A. A. ZACHARENKO¹, M. A. BELYAEV¹, A. A. TRUSHIN¹,
D. A. ZAYTCEV¹, R. V. KURSENKO¹, V. V. SIDOROV²,
G. Y. YUKINA¹, E. G. SUKHORUKOVA¹, A. A. SVECHKOVA¹

Combined assessment of intestinal viability using laser doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² LLC SPE «LAZMA», Moscow, Russia
8, Tvardovskogo str., Moscow, Russia, 123458
E-mail: 9516183@mail.ru

Received 17.11.20; accepted 05.02.21

Summary

Introduction. The development of an objective non-invasive method for intraoperative assessment of intestinal viability remains urgent for modern surgery. In this context, the method of laser fluorescence spectroscopy (LFS) of coenzymes of oxidative metabolism, as well as a combination of this technique with the simultaneous use of laser Doppler flowmetry (LDF) seems

promising. *Materials and methods.* The model of ischemia-reperfusion of the small intestine of 4 Californian Rabbits was used to study the relationship of the parameters of LFS and LDF with the histological picture. A model of intraoperative ischemia was used by temporarily clamping the trunk of the cranial mesenteric vascular bundle for 90 min, followed by intraoperative and postoperative reperfusion for 60 minutes and 24 hours, respectively. LDF and LFS data were recorded from intestine at the end of the intraoperative reperfusion period. 24 hours after the surgery, the animals were subjected to histologic evaluation of intestine ischemic changes, which were compared with the LDF and LFS data. Diagnostic value of LDF and LFS, and their combination for intraoperative assessment of intestinal viability were analyzed. *Results.* A significant correlation was found between the parameters of LDF, LFS and the degree of ischemic changes according to the histological data. The method of isolated assessment of the difference in the fluorescence of reduced nicotin adenine dinucleotide (NADH) before and after ischemia-reperfusion (77.3 %) has the greatest diagnostic value. The method has the highest sensitivity with a combination of differences in LDF and LFS values before and after ischemia-reperfusion (85.7 %) ($P < 0.05$). *Conclusions.* LFS, as well as its combination with LDF, is a useful method for objective assessment of intestinal viability, which requires further research and has potential for clinical use.

Keywords: microcirculation, anastomotic leakage, intestinal viability, fluorescence, NADH

For citation: Zacharenko A. A., Belyaev M. A., Trushin A. A., Zaytcev D. A., Kursenko R. V., Sidorov V. V., Yukina G. Y., Sukhorukova E. G., Svechkova A. A. Combined assessment of intestinal viability using laser doppler flowmetry and laser fluorescence spectroscopy. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(2):70–76. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-70-76.

Введение

Интраоперационная оценка жизнеспособности кишечной стенки остается нерешенной проблемой современной хирургии. Примерами применяемых в клинической практике способов являются флюоресцентная ангиография с индоцианином зеленым, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Стоит отметить, что данные способы оценки жизнеспособности ткани основаны на изолированной оценке регионарного кровотока.

В контексте оценки жизнеспособности кишечной стенки малоизученным, но перспективным для внедрения в клиническую практику представляется способ лазерной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС) кофермента окислительного метаболизма – восстановленной формы никотинадениндинуклеотида (НАДН), являющегося эндогенным флуорофором, участвующим в переносе энергии на дыхательную цепь клетки в виде электронов от клеточных субстратов (белки, жиры, углеводы) при участии кислорода [1].

В условиях гипо- и аноксии происходит замедление утилизации данного кофермента, что и определяет корреляцию интенсивности флуоресценции в зависимости от адекватности доставки кислорода тканям [2].

При оценке жизнеспособности ткани перспективным является способ комбинированной одновременной оценки микроциркуляции методом ЛДФ и окислительного метаболизма способом ЛФС [1, 2].

Данный комбинированный способ оценки жизнеспособности ткани является недостаточно исследованным и представляется перспективным в рамках применения при интраоперационной объективной оценке жизнеспособности кишечной стенки.

С целью оценки достоверности и перспективности комбинированного способа оценки жизнеспособности кишечной стенки методами ЛДФ и ЛФС нами выполнено исследование по анализу показателей ЛДФ и ЛФС и гистопатологических изменений в участке кишки кролика в условиях его ишемического и реперфузионного повреждения.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 4 лабораторных животных породы «Кролик Калифорнийский». Эксперименты были одобрены Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (протокол № 29/19 от

25.11.2019 г.). Животные имели свободный доступ к корму и воде и содержались в условиях 12-часового светового дня.

Все кролики находились в условиях пищевой депривации в течение 12 ч до эксперимента. Введение и поддержание наркоза у всех животных обеспечивалось внутривенным введением в правую ушную вену раствора фентанила, с последующей эндотрахеальной интубацией и ИВЛ с параллельной продленной инфузией раствора натрия хлорида 0,9 %-го в объеме 10 мл/кг в час в течение всего времени оперативного вмешательства. После выполнения срединной лапаротомии был выделен периферический сегмент краниального брыжеечного сосудисто-нервного пучка, кровоснабжающего терминальный участок подвздошной кишки, длиной 45 см, при этом каждые 5 см выделенного участка помечались серозно-мышечным швом (рис. 1). Впоследствии краниальные брыжеечные артерия и вена пережимались сосудистой клипсой. Дополнительно производилось лигирование пристеночных брыжеечных сосудов, питающих центральные 25 см исследуемого участка подвздошной кишки,

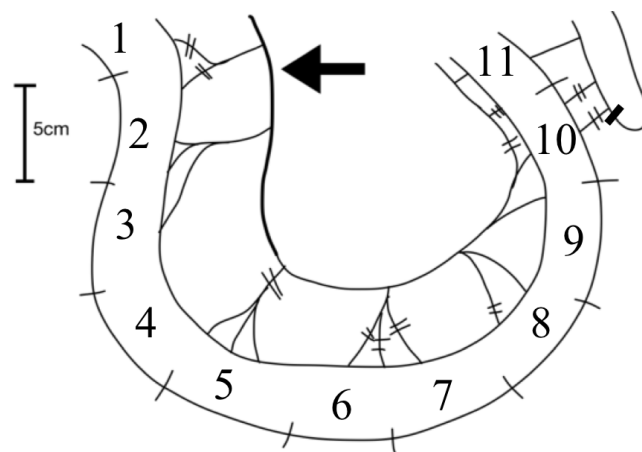


Рис. 1. Схема экспериментальной модели. Стрелка указывает на место пережатия пучка краниальных брыжеечных сосудов. Двойные линии показывают места лигирования прямых сосудов брыжеечного края кишки. Участки от 1 до 10 пронумерованы в зависимости от эпицентра ишемии. Участки 1 и 11 – вне зоны ишемии

Fig. 1. Experiment scheme. Arrow shows the level of cranial mesenteric vessels occlusion. Ligated vasa recta of bowel mesenteric margin are double-lined. Segments of bowel are marked from 1 to 11 according to ischemia area. Segments 1 and 11 are outside of ischemia area

а также лигирование краевых ответвлений краниальных артерии и вены по границам исследуемого 45-сантиметрового сегмента подвздошной кишки. После 90 мин ишемии клипса с краниального сосудистого пучка снималась, и затем производилась реперфузия терминального отдела подвздошной кишки в течение 60 мин. Измерения уровня микроциркуляции крови и амплитуды флуоресценции коферментов окислительного метаболизма производились на лазерном анализаторе периферического кровотока, лимфотока и коферментов ткани «ЛАЗМА-Д» (рег.уд. № РЗН 2017/5844 от 8.06.2017 г.).

Согласно протоколу исследования, регистрация параметров осуществлялась посредством контакта оптического волоконного зонда аппарата с серозной поверхностью подвздошной кишки.

После стабилизации выводимого в интерфейсе программного обеспечения графика аутофлуоресценции и уровня перфузии производилась регистрация амплитуды флуоресценции $A_{\text{надн}}$, измеряемой в относительных единицах (о. е.), на длине волны 460 нм, нормированной на амплитуду интенсивности обратно отраженного возбуждаемого флуоресценцию излучения на длине волны 365 нм. Длительность регистрации составляла 30 с. В течение регистрации аутофлуоресценции происходила параллельная регистрация значений показателя микроциркуляции, измеряемых в перфузионных единицах (п. е.), в течение 30 с.

Регистрация показателей производилась в 11 сегментах по 5 см. Из них 2 сегмента с неизменной перфузией были расположены до и после отрезка с выключенным мезентериальным кровотоком, в то время как 9 других сегментов, расположенных в зоне выключенного мезентериального кровотока, подвергались ишемии. Запись показателей ЛДФ и ЛФС производилась до выключения периферического кровотока, через 90 мин ишемии и через 60 мин реперфузии, после чего ушивалась лапаротомная рана и кролик выводился из наркоза. Известно, что длительное пережатие краниальных брыжеечных сосудов кролика и их реперфузия во время операции вызывают гибель животного раньше формирования необратимых ишемических изменений в стенке кишки [6]. Таким образом, выведение животного и гистологическое исследование подвергнутого ишемии и реперфузии сегмента подвздошной кишки производилось спустя 24 ч послеоперационного периода.

Выполнено микроскопическое исследование гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином, изготовленных из помеченных ранее серозно-мышечными швами сегментов по 5 см исследуемого ишемизированного терминального отдела подвздошной кишки. Гистопатологические ишемические изменения оценивали по 6 степеням: степень 0 – нет ишемических изменений стенки кишки; степень 1 – легкий или умеренный отек в пределах слизистой оболочки; степень 2 – подслизистый отек без признаков изъязвлений; 3 – подслизистый отек и (или) изъязвления слизистой; степень 4 – подслизистые кровоизлияния; степень 5 – трансмуральный некроз стенки кишки. Изменения 0–3-й степеней

рассматривались как обратимые и соответствующие жизнеспособной стенке кишки, в то время как ишемические изменения 4–5-й степени соответствовали нежизнеспособному участку кишки [1].

Проведен анализ репрезентативности и равномерности значений показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции, зафиксированных до ишемии исследуемого терминального отдела подвздошной кишки. Проведен сравнительный анализ зафиксированных значений показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции на 60-й минуте реперфузии с результатами гистологического исследования кишечной стенки с определением их корреляции.

Также проведен сравнительный анализ разниц значений показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции до и после ишемии-реперфузии с результатами гистологического исследования с определением их корреляции.

Проведен анализ комбинированной оценки жизнеспособности кишечной стенки по одновременному учету показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции в определенном участке кишки.

Статистический анализ. Оценка равномерности полученных значений ЛДФ и НАДН-флуоресценции проведена с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическая значимость отличий значений ЛДФ и НАДН-флуоресценции на разных участках ишемии кишки оценивалась по критерию Вилкоксона. Выполнена оценка чувствительности, специфичности и точности методики по выявлению нежизнеспособных участков кишки.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Microsoft Office Excel».

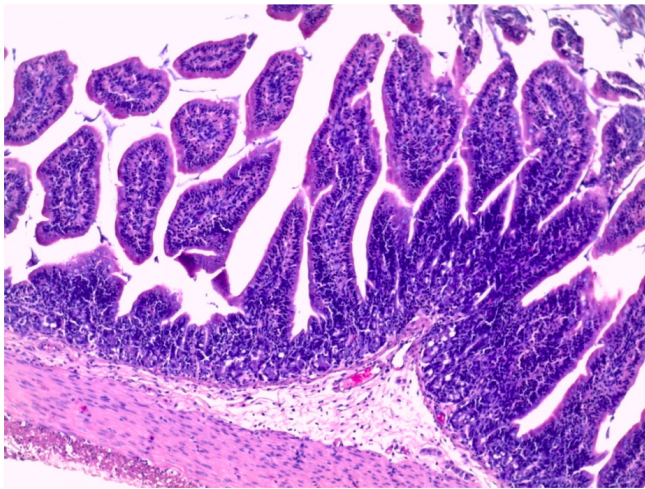
Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения показателя микроциркуляции и амплитуды флуоресценции кофермента окислительного метаболизма НАДН по данным ЛДФ и ЛФС в 44 измерениях до ограничения мезентериального кровотока составили: $M_{\text{пм}} = 29,1$ п. е. и $A_{\text{надн}} = 0,82$ о. е. Распределения значений показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции были репрезентативными и равномерными при оценке по критерию Колмогорова – Смирнова ($p = 0,722$; $p = 0,519$).

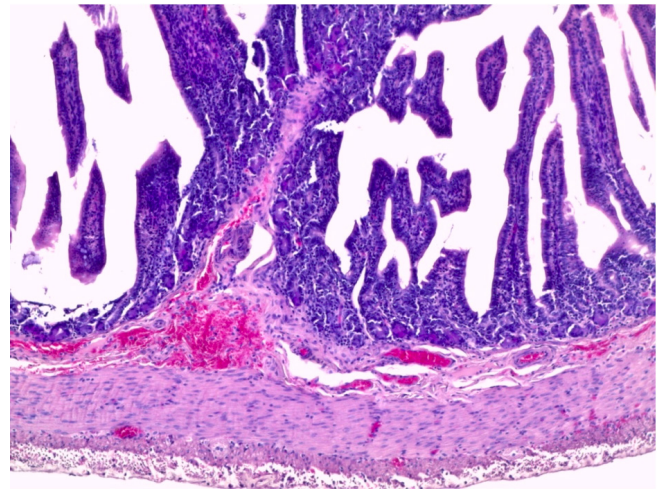
Гистологическая картина исследованных участков кишки приведена на рис. 2. Степень ишемических изменений стенки кишки соответствовала удаленности от центра ишемии, при этом необратимые ишемические изменения (4–5-й степени) отмечались в центральных отделах сегмента кишки.

При сравнительном анализе выявлена корреляция показаний прибора и гистологической картины. Пороговые значения микроциркуляции и амплитуды флуоресценции НАДН, соответствующие 0–3-й степеням ишемических изменений, составили $M_{\text{пм}} > 21,81$ п. е., $A_{\text{надн}} < 0,985$ о. е. (рис. 3).

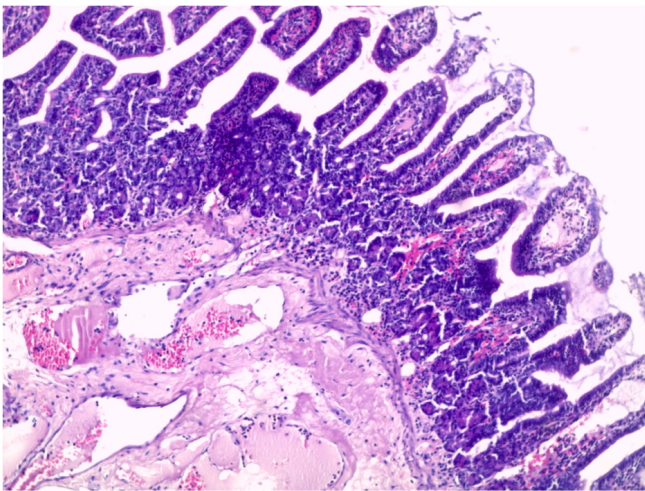
Чувствительность, специфичность и точность регистрации некроза (патогистологических изменений 4–5-й степени) в стенке кишки после эпизода ишемии-реперфузии составили для ЛДФ 78,3, 65,1, 69,7 %; для НАДН-флуоресценции – 78,3, 62,8, 68,2 %.



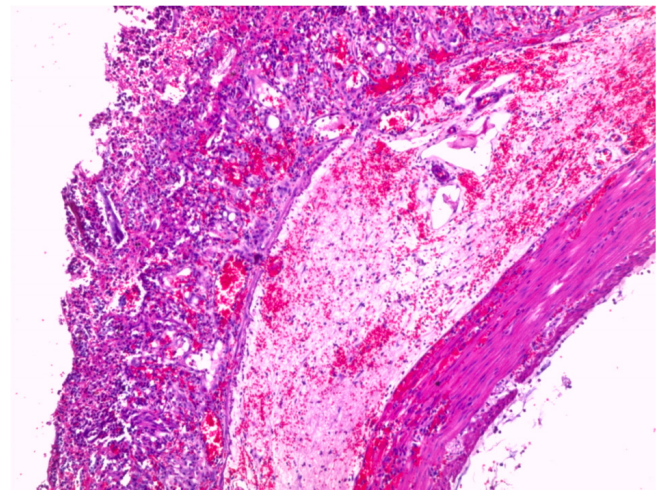
Стадия 1 – легкий/умеренный отек слизистой оболочки



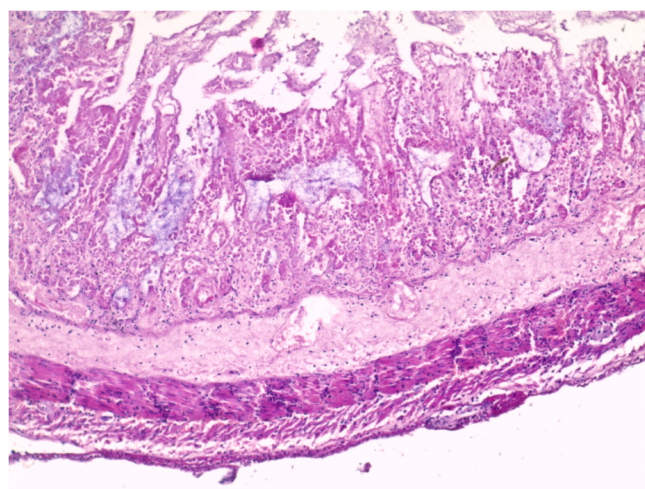
Стадия 2 – отек подслизистой оболочки и/или полнокровие (венозный застой) – без изъязвлений



Стадия 3 – отек подслизистой оболочки и/или полнокровие (венозный застой) – с изъязвлениями



Стадия 4 – подслизистые кровоизлияния



Стадия 5 – трансмуральный некроз

Рис. 2. Полученные патогистологические изменения в стенке кишки в зависимости от удаленности от эпицентра ишемии

Fig. 2. Pathomorphologic changes in bowel according to distance from ischemia-reperfusion area

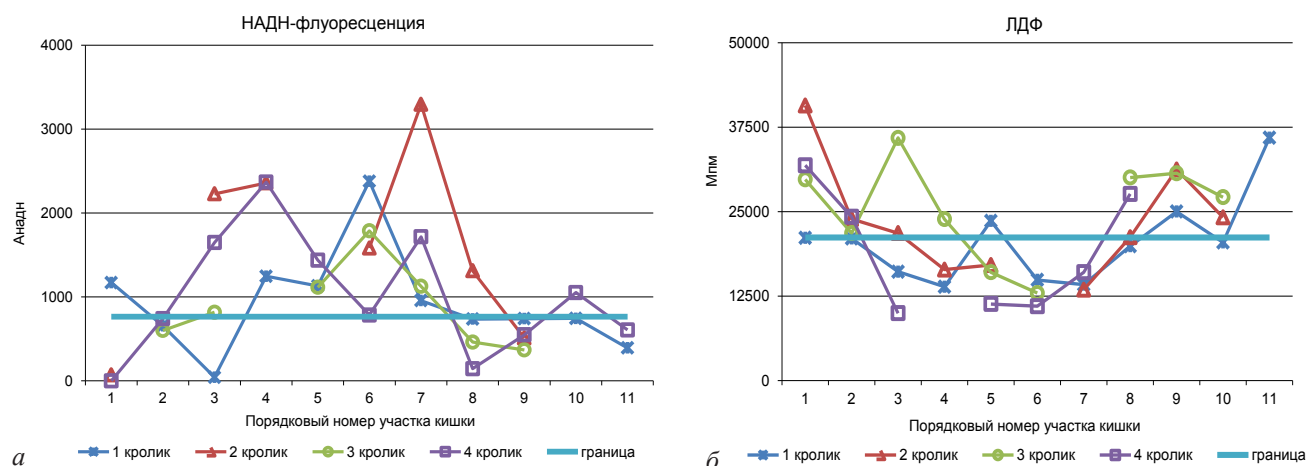


Рис. 3. Разброс значения $A_{\text{надн}}$ в зависимости от удаленности от эпицентра ишемии (а); разброс значений ПМ регистрируемых с помощью ЛДФ в зависимости от эпицентра ишемии (б): * – пороговые значения амплитуды флуоресценции НАДН для жизнеспособной кишки $A_{\text{надн}} < 0,985$ о. е.; ** – пороговые значения микроциркуляции для жизнеспособной кишки $M_{\text{м}} > 21,81$ п. е.

Fig. 3. NADH-autofluorescence parameters in bowel according to distance from ischemic-reperfusion area (a); microcirculation parameters by LDF in bowel according to distance from ischemic-reperfusion area (b): * – threshold values of the amplitude of NADH fluorescence for viable intestine $A_{\text{надн}} < 0,985$ relative units (r. u.); ** – threshold values of microcirculation for viable intestine $M_{\text{м}} > 21,81$ p. u.

При комбинации обоих параметров чувствительность, специфичность и точность регистрации некроза составили 82,6, 65,1, 71,2 %.

Чувствительность, специфичность и точность регистрации некроза при анализе разниц значений показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции до и после ишемии-реперфузии (Δ ЛДФ и Δ НАДН-флуоресценция) составили 85,7, 53,3, 63,6 % для ЛДФ; 78,6, 76,7, 77,3 % – для НАДН-флуоресценции.

При комбинации обоих показателей разниц значений ЛДФ и НАДН-флуоресценции до и после ишемии-реперфузии (Δ ЛДФ+ Δ НАДН-флуоресценция) – чувствительность, специфичность и точность регистрации некроза – составили 85,7, 66,7, 72,7 %. Полученные параметры диагностических значимостей методик резюмированы в табл. 2.

Интраоперационная оценка жизнеспособности кишки на сегодняшний день, в большинстве своем, осуществляется субъективно – по окраске, пульсации брыжеечных сосудов, перистальтике и является недостаточно надежной [1].

ЛДФ является одной из активно применяемых методик объективной оценки жизнеспособности стенки кишки [1]. В экспериментальных исследованиях показана тесная корреляция показателей ЛДФ и степени ишемических изменений по данным гистологического исследования [1].

По данным литературы [1] интраоперационное применение ЛДФ позволяет выявить критическое снижение кровоснабжения стенки кишки, в частности, в зоне анастомоза, и снизить число несостоятельств при соответствующей коррекции оперативного приема.

Метод ЛДФ, как и многие другие способы оценки жизнеспособности стенки кишки по уровню регионарного кровотока, не учитывает локальную гетерогенность микроциркуляции [1, 2].

К тому же в условиях длительной ишемии и последующей реперфузии признаки адекватного регионарного кровотока могут замаскировать произошед-

шие реперфузионные повреждения и необратимые морфологические изменения в тканях.

В нашей работе мы исследовали диагностическую ценность не связанного с оценкой регионарного кровотока способа: метода регистрации амплитуды флуоресценции кофермента окислительного метаболизма – НАДН. Также исследован потенциал комбинированного применения ЛДФ и ЛФС в оценке жизнеспособности кишечной стенки в эксперименте.

В нашем эксперименте мы использовали модель с пережатием мезентериального кровотока на 90 мин и исследованием гистологического материала спустя 24 ч послеоперационного периода в условиях реперфузии исследуемого участка кишки. Данная модель выбрана нами ввиду того, что время технически возможного интраоперационного пережатия мезентериального кровотока у кролика недостаточно для достижения морфологически определяемого некроза кишечной стенки к концу операции. Более длительное пережатие краниальных брыжеечных сосудов вызывает гибель животного раньше формирования необратимых ишемических изменений в стенке кишки. Выбранная нами модель позволила получить необратимые ишемические изменения в стенке кишки кролика и сравнить их с интраоперационными инструментальными данными.

Выявлена статистическая репрезентативность измерения обоих показателей (уровня микроциркуляции по данным ЛДФ и уровня окислительного метаболизма по данным НАДН-флуоресценции).

В исследовании М. Ando et al. [7] показана корреляция параметров бесконтактной ЛДФ и степени ишемических патогистологических изменений. Чувствительность, специфичность и диагностическая ценность метода при этом составили 88, 63, 76 % соответственно.

Изолированная оценка жизнеспособности кишки по уровню НАДН-флуоресценции оказалась сопоставимой по чувствительности, но несколько ниже по специфичности, чем контактная ЛДФ.

При комбинации обоих параметров – контактной ЛДФ и НАДН-флуоресценции – отмечено повыше-

Таблица 1

Степени гистологических изменений (0–5) в зависимости от участка ишемии кишки

Table 1

Histological grade (0–5) according to ischemic area

Кролик	Точка 1	Точка 2	Точка 3	Точка 4	Точка 5	Точка 6	Точка 7	Точка 8	Точка 9	Точка 10	Точка 11
1	2	2	4	4	4	5	5	2	2	2	1
2	2	5	5	5	5	5	5	2	2	1	1
3	2	3	3	5	5	4	3	3	2	2	2
4	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	1

Таблица 2

Чувствительность, специфичность и точность определения параметров ЛДФ и НАДН-флуоресценции при регистрации некроза участка кишки, %

Table 2

Sensitivity, specificity and accuracy of LDF and NADH-fluorescence for recording necrotic intestine, %

Параметр	Метод		
	чувствительность	специфичность	точность
ЛДФ после ишемии-реперфузии	78,3	65,1	69,7
НАДН-флуоресценция после ишемии-реперфузии	78,3	62,8	68,2
ЛДФ + НАДН-флуоресценция после ишемии-реперфузии	82,6	65,1	71,2
Δ ЛДФ («до» – «после» ишемии-реперфузии)	85,7	53,3	63,6
Δ НАДН-флуоресценция	78,6	76,7	77,3
Δ ЛДФ+ Δ НАДН-флуоресценция	85,7	66,7	72,7

ние чувствительности, специфичности и диагностической ценности метода.

Принимая во внимание возможность флуоресценции других структурных элементов ткани, например, коллагена, являющимся более константным компонентом по сравнению с динамически изменяющейся концентрацией НАДН, нельзя исключить вклад оптических помех от этих константных флуорофоров в получаемые значения [1].

С целью исключения вклада оптических помех, а также возможной индивидуальной изменчивости показателей ЛДФ и ЛФС в здоровой стенке кишки мы провели статистический анализ и корреляцию со степенью патогистологических ишемических изменений значений разниц уровня микроциркуляции и НАДН-флуоресценции до и после ишемии-реперфузии в одних и тех же исследуемых участках кишки.

При анализе оценки жизнеспособности стенки кишки до и после ишемии-реперфузии отмечено значимое повышение диагностической ценности обоих показателей изолированно. При этом более высокая чувствительность – у методики контактной ЛДФ (85,7 %). Чувствительность методики при оценке уровня НАДН-флуоресценции осталась на прежнем уровне, однако специфичность метода оказалась более высокой, что обусловило и большую диагностическую ценность (77,3 %).

При комбинации обеих методик при анализе оценки жизнеспособности стенки кишки до и после ишемии-реперфузии отмечен высокий показатель

чувствительности, равный изолированной оценке по разнице значений ЛДФ, однако повысились специфичность и диагностическая ценность методики.

Таким образом, комбинация результатов оценки жизнеспособности стенки кишки повышает чувствительность методики по выявлению участков с необратимыми ишемическими изменениями. При этом повышение диагностической ценности методики возможно за счет оценки разницы значений показателей ЛДФ и НАДН-флуоресценции до и после ишемии-реперфузии за счет нивелирования вклада оптических помех от константных флуоресцирующих компонентов тканей и состояния системной гемодинамики.

Заключение

Методика измерения уровня флуоресценции кофермента окислительного метаболизма – НАДН – представляется перспективной для интраоперационной оценки жизнеспособности кишечной стенки. Оценка жизнеспособности стенки кишки по уровню разницы НАДН-флуоресценции обладает большей диагностической ценностью и определяет потенциал данной методики для дальнейших исследований и последующего практического применения. Более высокая чувствительность комбинированной оценки жизнеспособности кишки по состоянию микроциркуляции и активности окислительного метаболизма доказывает целесообразность комбинированного подхода в диагностике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Власов Т. Д., Корнюшин О. В., Папаян Г. В. *Возможности аутофлуоресцентной органоскопии при ишемическом и реперфузионном повреждении тонкой кишки in vitro // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – № 2. – С. 73–75. [Vlasov TD, Kornjushin OV, Papayan GV. Autofluorescent organoscopy as a tool for detection of early ischemia-reperfusion injury of the small intestine in vitro. Regional blood circulation and microcirculation. 2009;(2):73–75. (In Russ.)].*
2. Шинкин М. В., Звенигородская Л. А., Мкртумян А. М. *Лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия как методы оценки доклинических проявлений синдрома диабетической стопы // Эффективная фармакотерапия. – 2018. № 18. – С. 20–26. [Shinkin MV, Zvenigorodskaya LA, Mkrtumyan AM. Lazer Doppler Flowmetry and Fluorescence Spectroscopy as Methods for Preclinical Manifestations of Diabetic Foot Syndrome Assessment. Effektivnaya farmakoterapiya. 2018;(18):20–26. (In Russ.)].*
3. Захаренко А. А., Беляев М. А., Трушин А. А. и др. *Интраоперационная оценка жизнеспособности стенки кишки (обзор литературы) // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 82–88. [Zacharenko AA, Belyaev MA, Trushin AA, Zaytsev DA, Kursenko RV. Bowel viability assessment during surgery (review of the literature) // Grekov's Bulletin of Surgery. 2020;179(1):82–88. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-82-88.]*
4. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. *Intestinal mucosal lesion in low-flow states. Arch Surg. 1970;101(4):478–483. Doi: 10.1001/archsurg.1970.013402 80030009.*
5. Urbinavicus L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutoris D. *How to assess intestinal viability during surgery: a review of techniques. World J Gastrointestinal Surg. 2011;3(5):59–69. Doi: 10.4240/wjgs.v3.i5.59.*
6. Rajan V, Varghese B, Van Leeuwen TG, Steenbergen W. *Review of methodological developments in laser Doppler flowmetry. Lasers Med. Sci. 2009;(24):269–283. Doi: 10.1007/s10103-007-0524-0.*
7. Ando M, Ito M, Nihei Z, Sugihara K. *Assessment of intestinal viability using a non-contact laser tissue blood flowmeter. Am J Surg. 2000;180(3):176–180. Doi: 10.1016/s0002-9610(00)00444-x.*
8. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L. *Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. Dis. Colon Rectum. 2000;43(1):76–82. Doi: 10.1007/BF02237248.*
9. Seike K, Koda K, Saito N, Oda K, Kosugi C, Shimizu K, Miyazaki M. *Laser Doppler assessment of the influence of division at the root of the inferior mesenteric artery on anastomotic blood flow in rectosigmoid cancer surgery. Int J Colorectal Dis. 2007;22(1):689–697. Doi: 10.1007/s00384-006-0221-7.*
10. Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G. *Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. World J Surg. 2006;30(3):457–461. Doi: 10.1007/s00268-005-0271-y.*
11. Сидоров В. В., Рыбаков Ю. А., Гукасов В. М. *Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы // Инноватика и экспертиза. – 2018. – Т. 22, № 1. – С. 135–141. [Sidorov VV, Rybakov YUA, Gukarov VM. Diagnostic approach for estimation of the state of microcirculator-tissue system using laser technologies and temperature functional*

sample. Innovatics and Expert Examination. 2018;22(1):135–141. (In Russ.)].

Информация об авторах

Захаренко Александр Анатольевич – д-р мед. наук, руководитель отдела онкохирургии, НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: 9516183@mail.ru.

Беляев Михаил Алексеевич – канд. мед. наук, руководитель онкологического отделения № 1, НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: 8628926@mail.ru.

Трушин Антон Александрович – зав. онкологическим отделением № 1, НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anton.trushin@rambler.ru.

Зайцев Данила Александрович – врач-хирург хирургического отделения № 4, НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zaytsev.danila@gmail.com.

Курсенко Роман Вадимович – врач-хирург хирургического отделения № 1, НИИ хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: romakurss@gmail.com.

Сидоров Виктор Васильевич – генеральный директор, ООО «НПП "ЛАЗМА"», Москва, Россия, e-mail: victor.v.sidorov@gmail.com.

Юкина Галина Юрьевна – канд. биол. наук, зав. лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pipson@inbox.ru.

Сухорукова Елена Геннадьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Научно-исследовательского центра, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: len48@inbox.ru.

Свечкова Анна Алексеевна – врач-ординатор кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svechkova-95@mail.ru.

Authors information

Zacharenko Aleksandr A. – Dr. of Sci. (Med.), Division Chair, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: 9516183@mail.ru.

Belyaev Mihail A. – Cand. of Sci. (Med.), Department Head of Abdominal Oncology Department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: 8628926@mail.ru.

Trushin Anton A. – Abdominal Oncology Department Head, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: anton.trushin@rambler.ru.

Zajcev Danila A. – Surgeon, Emergency surgery department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zaytsev.danila@gmail.com.

Kursenko Roman V. – Surgeon, Abdominal Oncology Department, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: romakurss@gmail.com.

Sidorov Victor V. – General Director, LLC «SPE "LAZMA"», Moscow, Russia, e-mail: victor.v.sidorov@gmail.com.

Yukina Galina Yu. – Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pipson@inbox.ru.

Sukhorukova Elena. G. – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Pathomorphology of the Research Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: len48@inbox.ru.

Svechkova Anna A. – Resident Doctor, Department of Faculty Surgery with Courses of Laparoscopic and Cardio-vascular Surgery with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svechkova-95@mail.ru.

УДК 577.334.61: 616.831-005.4: 612.861
DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-77-86

В. В. АНДРИАНОВ¹, В. А. КУЛЬЧИЦКИЙ², Г. Г. ЯФАРОВА^{1, 3},
Ю. П. ТОКАЛЬЧИК², А. С. ЗАМАРО², Л. В. БАЗАН¹,
Т. Х. БОГОДВИД^{3, 4}, В. С. ИЮДИН¹, С. Г. ПАШКЕВИЧ²,
М. О. ДОСИНА², Х. Л. ГАЙНУТДИНОВ¹

Содержание оксида азота и меди в обонятельной луковице мозга крыс после моделирования ишемии головного мозга и интраназального введения мезенхимальных стволовых клеток

¹ Казанский физико-технический институт им. Е. К. Завойского, г. Казань, Россия
420029, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 10/7

² Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь
Беларусь, Минск, Академическая ул., д. 28

³ Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия
Россия, г. Казань, Кремлевская ул., д. 18

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Поволжская академия физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта Российской Федерации, г. Казань, Россия
420010, Россия, г. Казань, Деревня Универсиады, д. 35
E-mail: slava_snail@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 03.02.21 г.; принята к печати 02.04.21 г.

Резюме

Введение. При снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушениях церебрального кровотока наступает ишемия мозга, которая может завершиться ишемическим инсультом. **Цель** – проведение сравнительного анализа интенсивности продукции оксида азота (NO) и содержания меди в тканях обонятельной луковицы мозга крыс-самцов линии «Вистар» после моделирования ишемического инсульта. **Материалы и методы.** Моделирование ишемического инсульта лигированием на уровне бифуркации обеих общих сонных артерий и измерение содержания NO и меди методом ЭПР-спектроскопии. **Результаты.** Относительное изменение количества NO-содержащих комплексов и содержания меди оценивали по интегральной интенсивности сигнала комплексов (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO и (ДЭТК)₂-Cu. В группе ишемизированных крыс обнаружено достоверное снижение содержания NO в обонятельной луковице мозга крыс на 47 % через 1 и на 57 % через 2 суток соответственно после моделирования ишемии. Уровень продукции NO у крыс, которым моделирование ишемии было проведено с одновременным интраназальным введением мезенхимальных стволовых клеток (МСК) также был сниженным – на 51 % через 1 и на 70 % через 2 суток соответственно после моделирования ишемии. Не выявлено достоверного отличия содержания NO у крыс, которым проводили моделирование ишемии с одновременным интраназальным введением МСК, относительно ишемизированных крыс. Содержание меди, которое соответствует уровню супероксиддисмутаза 1 и 3, в обонятельной луковице крысы имело тенденцию к увеличению после моделирования ишемии и сохранялось на протяжении 2 дней наблюдения (увеличение на 50 % в обоих случаях). Интраназальное введение МСК сопровождалось достоверным увеличением содержания Cu (на 89 %) через 1 день после моделирования ишемии, а через 2 дня – уменьшением его содержания на 36 % (по сравнению с контролем). У контрольных животных, которые не подвергались хирургическим операциям, изменений содержания NO и меди не наблюдалось. **Заключение.** Проведенные опыты показали снижение содержания NO в обонятельной луковице мозга крыс в 2 раза через 1 и 2 суток после моделирования ишемии и продемонстрировали, что интраназальное введение МСК не влияет на интенсивность продукции NO на 1-й и 2-й дни после моделирования ишемии мозга, однако сопровождается повышением антиоксидантной защиты нервной ткани через 1 день после ишемии.

Ключевые слова: ишемия, гипоксия, оксид азота, медь, электронный парамагнитный резонанс, спинная ловушка, мезенхимальные стволовые клетки

Для цитирования: Андрианов В. В., Кульчицкий В. А., Яфарова Г. Г., Токальчик Ю. П., Замаро А. С., Базан Л. В., Богодвид Т. Х., Июдин В. С., Пашкевич С. Г., Досина М. О., Гайнутдинов Х. Л. Содержание оксида азота и меди в обонятельной луковице мозга крыс после моделирования ишемии головного мозга и интраназального введения мезенхимальных стволовых клеток. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):77–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-77-86.

V. V. ANDRIANOV¹, V. A. KULCHITSKY², G. G. YAFAROVA^{1, 3},
Yu. P. TOKALCHIK², A. S. ZAMARO², L. V. BAZAN¹,
T. Kh. BOGODVID^{3, 4}, V. S. IYUDIN¹, S. G. PASHKEVICH²,
M. O. DOSINA², Kh. L. GAINUTDINOV¹

Content of nitric oxide and copper in the olfactory bulbs of the rats brain after modeling of cerebral stroke and intranasal administration of mesenchymal stem cells

¹ Zavoisky Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Kazan

10/7, Sibirsky tract, Kazan, Russia, 420029

² Brain Center, Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

8, Akademicheskaya str., Minsk, Belarus

³ Kazan Federal University, Kazan, Russia

18, Kremlyovskaya str., Kazan, Russia

⁴ Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan, Russia

35, Derevnaya Universiadi, Kazan, Russia, 420010

E-mail: slava_snail@yahoo.com

Received 03.02.21; accepted 02.04.21

Summary

Introduction. With a decrease in the oxygen content in the inhaled air, violations of the cerebral blood flow, brain ischemia occurs, which can end in an ischemic stroke. **Aim.** Comparative analysis of the intensity of nitric oxide (NO) production and the copper content in the olfactory bulb tissues of the brain of male Wistar rats after modeling an ischemic stroke. **Materials and methods.** Modeling of ischemic stroke by ligation at the bifurcation level of both common carotid arteries and measuring the content of NO and copper by EPR spectroscopy. **Results.** The relative changes in the number of NO-containing complexes and the copper content were estimated from the integrated signal intensity of the complexes (DETC)2-Fe²⁺-NO and (DETC)2-Cu. A significant decrease by 47 % after 1 and 57 % after 2 days, respectively, in the NO content in the olfactory bulb of the rat brain was found after the ischemia modeling. The level of NO production in rats that underwent ischemia simulation with simultaneous intranasal administration of mesenchymal stem cells (MSCs) was also reduced by 51 % after 1 and 70 % after 2 days, respectively, after ischemia modeling. There was no significant difference in the NO content in the rats after ischemia modeling with simultaneous intranasal administration of MSCs compared to the ischemic rats. The copper content, which corresponds to the level of superoxide dismutase 1 and 3, in the rat's olfactory bulb tended to increase after ischemia modeling and it persisted for two days of observation (an increase of 50 % in both cases). Intranasal administration of MSCs was accompanied by a significant increase in the Cu content (by 89 %) 1 day after the ischemia modeling, and 2 days later – by a decrease in its content by 36 % (compared to the control). In the control animals that were not subjected to surgical operations, no changes in the content of NO or copper were observed. **Conclusion.** The experiments showed a 2-fold decrease in the NO content in the olfactory bulb of the rat brain 1 and 2 days after the ischemia modeling, and demonstrated that the intranasal administration of MSCs did not affect the intensity of NO production on the 1st and 2nd days after the brain ischemia modeling, but was accompanied by an increase in the antioxidant protection of the nervous tissue one day after ischemia.

Keywords: ischemic brain stroke, hypoxia, nitric oxide, copper, electron paramagnetic resonance, spin trap, mesenchymal stem cells

For citation: Andrianov V. V., Kulchitsky V. A., Yafarova G. G., Tokalchik Yu. P., Zamaro A. S., Bazan L. V., Bogodvid T. Kh., Iyudin V. S., Pashkevich S. G., Dosina M. O., Gainutdinov Kh. L. Content of nitric oxide and copper in the olfactory bulbs of the rats brain after modeling of cerebral stroke and intranasal administration of mesenchymal stem cells. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(2):77–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-77-86.

Введение

Гипоксия является предшественником многих патологических процессов в организме [1, 2]. Она возникает при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его утилизации в процессе биологического окисления; это ключевой компонент патогенеза многих заболеваний [3, 4]. При снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушениях церебрального кровотока, ведущих к недостатку снабжения кислородом отделов мозга, наступает ишемия мозга, которая может завершиться ишемическим инсультом, который сопровождается повреждением тканей мозга и нарушением его функций [4, 5].

При гипоксии и ишемии мозга нарушается функционирование нейромедиаторных систем, включая систему монооксида азота. Оксид азота (NO) известен как одна из важнейших сигнальных молекул, регулирующих физиологические функции организма и метаболизм клеток [6]. NO является химически высокореактивным свободным радикалом, способным выступать как в роли окислителя, так и в роли восстановителя [7]. Исследования роли NO в передаче сигналов в нервной системе начались вскоре после его открытия [8]. С тех пор продемонстрировано, что NO участвует в различных функциях нервной системы, регулирует пролиферацию и дифференциацию нервных клеток [9]. Также установлено, что NO

выполняет функцию нейротрансмиттера, обеспечивающего расслабление гладких мышц [10]. Доказана регулирующая роль NO в пищеварительном, дыхательном и мочеполовом трактах, в работе сердечно-сосудистой системы [11, 12].

В последние годы появилось много фактов, свидетельствующих о том, что биосинтез NO является одним из ключевых факторов в патофизиологическом ответе мозга на гипоксию-ишемию [13, 14]. Одной из причин вовлечения NO в патологический процесс является длительная нехватка кислорода, которая возникает вследствие несоответствия снабжения тканей организма кислородом той реальной потребности, в которой нуждаются ткани [14]. NO активирует растворимую гемосодержащую гуанилатциклазу и ADP-рибозилтрансферазу [15]. В результате при гидролизе циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) специфически образуется фосфодиэстераза 5-го типа [16]. NO выполняет свои физиологические функции, связываясь с ионами железа (Fe) в составе гема, либо через S-нитрозилирование белков, а также принимает участие в целом ряде биохимических реакций [7, 9]. Помимо этого, NO участвует также в регуляции внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , вовлекается в контроль pH на фоне церебральной ишемии [17]. Обнаружено, что при патологических процессах NO играет как протекторную роль, так и деструктивную, что определяется многими факторами [18].

Церебральная ишемия вызывает множественные и разнонаправленные изменения содержания NO в мозге и в передаче сигналов [19]. При измерениях активности NO-синтаз (NOS) найдено увеличение продуктивности нейрональной NOS (nNOS) в самом начале ишемии [20], а также начало экспрессии индуцибельной NOS (iNOS) через сутки после ишемии [21]. Увеличение продукции NO в течение 60 мин после ишемии продемонстрировано методом спектроскопии ЭПР [22]. Этим данным противоречат результаты других исследователей [23], в которых показано отсутствие эффекта блокады NOS на объем инфаркта мозга или даже увеличение очага разрушения [24]. Существуют данные об успешном применении доноров NO в качестве нейропротекторных агентов после ишемического поражения мозга [25, 26]. Показано, что устойчивость мозга к дефициту кровоснабжения может повышаться при применении preconditionирования [27, 28], под действием кратковременной гипотермии [29] и других умеренных стрессорных влияний, способных активировать эндогенные защитные механизмы и повышать устойчивость ткани к последующей тяжелой ишемии [30, 31]. Было показано участие в этих процессах АТФ-зависимых K-каналов [32].

В последние несколько десятилетий появились доказательства того, что физиологическое обновление и регенерация тканей в течение всей жизни животного и человека происходят благодаря стволовым клеткам [33, 34]. Важнейшей популяцией стволовых клеток взрослого организма являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [35]. Большой интерес представляют стволовые клетки мозга. В физиологических условиях эндогенные стволовые клетки в этих областях

мозга генерируют нейробласты, которые мигрируют к тем участкам мозга, где требуется интенсивное образование новых нейронных сетей [36]. Нами в экспериментах на грызунах установлено, что интраназальное введение МСК в остром периоде ишемии мозга сопровождалось более быстрым восстановлением контроля двигательной активности [37, 38].

Целью работы было исследование методом ЭПР-спектроскопии интенсивности продукции NO и содержания меди (как показателя супероксиддисмутазы) в обонятельных луковицах мозга крыс при моделировании ишемического инсульта мозга, а также изучение эффекта интраназального введения МСК в остром периоде после обтурации общих сонных артерий.

Материалы и методы исследования

Моделирование ишемического инсульта у крыс, введение ловушки для оксида азота и мезенхимальных стволовых клеток. Моделирование ишемического инсульта осуществляли в соответствии с утвержденным протоколом Комиссии по этике (протокол № 1 от 31.01.2019 г.) Института физиологии Национальной академии наук Беларуси (г. Минск). Животных содержали в стандартных условиях вивария (с поддержанием 12/12-часового ритма освещения и темноты, температуры воздуха на уровне $23 \pm 1^\circ\text{C}$ и стабильной приточно-вытяжной вентиляцией) при свободном доступе к воде и пище (*ad libitum*) и одинаковом рационе питания в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Моделирование ишемии головного мозга осуществляли лигированием общих сонных артерий на уровне бифуркации у крыс-самцов линии «Вистар» ($n=20$) под кетамин-ксилазин-ацепромазиновым наркозом [39]. Экспериментальные животные были разделены на две группы по 10 особей в каждой: 1) животные после ишемического поражения; 2) животные, которым через 10 мин после моделирования ишемии мозга вводили МСК.

Для имплантации использовали первичную культуру МСК, полученную из жировой ткани самок крыс ($n=4$), массой 240–280 г, по методике, утвержденной Ученым советом Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 8 от 26.08.2010 г.). В стерильных условиях жировую ткань выделяли из большого сальника и околопочечной жировой клетчатки наркотизированных самок крыс (55,6 мг/кг кетамина, 5,5 мг/кг ксилазин-1, 1 мг/кг ацепромазина, внутривенно). Полученную жировую массу помещали в пробирку, заполненную фосфатным буферным раствором (*Sigma-Aldrich*, США, pH=7,4). В условиях ламинарного шкафа (*BioHazard*, США) ткань, промытую в фосфатном буферном растворе, измельчали ножницами в чашке Петри до образования однородной массы. Ферментизацию проводили в CO_2 -инкубаторе при 37°C (*ShellLab Series 3517*, США) в течение 40 мин 0,075 %-м раствором коллагеназы I типа (*Sigma-Aldrich*, США) или в течение 30 мин 0,25 %-м трипсином EDTA (*Sigma-Aldrich*, США). Объемное соотношение жировой массы и энзима – 1:1. Для нейтрализации активности энзи-

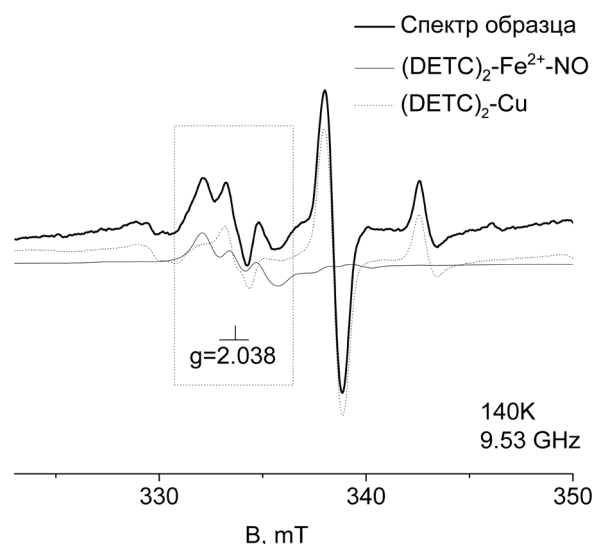


Рис. 1. Спектр ЭПР тканей обонятельной луковицы здоровой (интактной) крысы. Отдельно показан сигнал от комплекса NO со спиновой ловушкой (ДЭТК)₂-Fe²⁺. Прямоугольником выделен характерный триплетный сигнал от всего комплекса (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO со значением g-фактора, равным 2,038. Ось абсцисс – магнитное поле H, мТ. Температура – 77 °K. Крысы были инъецированы (ДЭТК)₂-Fe²⁺-цитрат

Fig. 1. EPR spectra of the olfactory bulb of a healthy (intact) rat. The signal from the NO complex with a spin trap (DETC)₂-Fe²⁺ is shown separately. The rectangle shows a characteristic triplet signal from the entire complex (DETC)₂-Fe²⁺-NO with a g-factor value of 2.038. The abscissa axis is the magnetic field H, mT. Temperature 77 °K. The rats were injected with (DETC)₂-Fe²⁺-citrate

ма добавляли равный объем питательной среды Игла, модифицированной Дульбекко с низким содержанием глюкозы 1000 мг/л (DMEM) (*Sigma–Aldrich*, США), содержащей 10 % фетальной телячьей сыворотки (*Gibco*, США) и 100 мкг/мл сульфата гентамицина. Полученную суспензию клеток центрифугировали 10 мин со скоростью 1500 об./мин. Сформировавшуюся пленку из адипоцитов и супернатант удаляли. Клеточный осадок дважды отмывали в фосфатном буферном растворе в течение 10 мин при 1500 об./мин. После центрифугирования клеточный осадок ресуспензировали в полной питательной среде, содержащей питательную среду DMEM, 10 % фетальной телячьей сыворотки, 100 мкг/мл сульфата гентамицина. Высеивали в пластиковые культуральные флаконы.

Через 48 ч из чашки удаляли среду, промывали культуру фосфатным буферным раствором, удаляя остатки среды и сыворотки, добавляли 1 мл раствора трипсина и инкубировали 3 мин при температуре 37 °C. Затем клетки отмывали от трипсина, центрифугируя в 3–5 мл фосфатного буферного раствора в присутствии 10 % сыворотки в течение 10 мин со скоростью 1500 об./мин. Надосадочную жидкость удаляли. Осадок ресуспензировали в полной питательной среде и высеивали в культуральные флаконы.

МСК вводили с помощью инсулинового шприца под слизистую оболочку полости носа крысы в 50 мкл суспензии, содержащей 400 тысяч МСК (интраназальное введение) [39]. В обеих сериях в день опыта крыс наркотизировали путем внутрибрюшинного введения смеси кетамин-ксилазин-ацепромазин (55,6 мг, 5,5 мг и 1,1 мг/кг соответственно). Третью группу крыс линии Вистар составляли интактные

животные (n=10), которые не подвергались хирургическим манипуляциям в области мозга. Компоненты спиновой ловушки для оксида азота (DETC-Na, FeSO₄, *sodium citrate*) вводили животным за 30 мин до извлечения исследуемых тканей. Через 24 и 48 ч после моделирования ишемии проводили забор тканей обонятельной луковицы. Фрагменты мозга крыс размером 1,5×1,5 мм были немедленно изолированы и замораживались при температуре жидкого азота. Фрагменты тканей хранились и передавались из Минска в Казань в пластиковых контейнерах с сухим льдом для измерений методом ЭПР-спектроскопии.

Формирование комплекса NO со спиновой ловушкой и измерения ЭПР-спектров. Измерения интенсивности продукции NO методом ЭПР-спектроскопии проводили в Казанском физико-техническом институте КазНЦ РАН с использованием методики спиновых ловушек [40, 41]. Компоненты спиновой ловушки: ДЭТК-Na вводили внутрибрюшинно в дозе 500 мг/кг в 2,5 мл воды, смесь растворов: сульфата железа (FeSO₄ · 7 H₂O, *Sigma*, USA) в дозе 37,5 мг/кг и цитрата натрия в дозе 187,5 мг/кг (в объеме 1 мл воды на 300 г веса животного), приготовленную непосредственно перед введением, вводили подкожно в три точки – правое и левое бедро и в ретроахиллярную часть межлопаточной области [42]. В результате формируется соединение ДЭТК-Fe²⁺, которое образует с NO стабильный радикал (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO. Этот комплекс (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO характеризуется легко распознаваемым спектром ЭПР со значением g-фактора g=2,038 и триплетной сверхтонкой структурой [40, 43]. Кроме того, спиновая ловушка взаимодействует с Cu, образуя комплекс Cu(ДЭТК)₂, который также может быть зарегистрирован методом ЭПР-спектроскопии [44]. Измерения спектров комплекса (ДЭТК)₂-Fe²⁺-NO и Cu(ДЭТК)₂ проводили на спектрометрах фирмы «Брукер Х» диапазона (9,50 GHz) EMX/plus с температурной приставкой ER 4112HV и ER 200 SRC при модуляции магнитного поля 100 kHz, амплитуды модуляции – 2 Гс, мощности СВЧ-излучения 30 mW, временной константе 200 ms и температуре 77 °K в пальчиковом дюаре фирмы Брукер. Амплитуда модуляции, усиление и мощность СВЧ во всех экспериментах подбирались с условием отсутствия перемодуляции и насыщения сигнала ЭПР и сохранялись одинаковыми на протяжении всех измерений. Масса образцов составляла около 100 мг. Амплитуду спектров ЭПР всегда нормировали на вес образца и на амплитуду сигнала ЭПР эталонного образца (подробности методики измерений сигналов ЭПР описаны нами ранее [45]).

Статистическая обработка результатов. Результаты были статистически обработаны, они представлены как среднее ± SEM. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни. Была использована программа «SigmaStat32». Статистическая значимость оценивалась по p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 показан спектр ЭПР тканей обонятельной луковицы здоровой (интактной) крысы. Отдельно показан сигнал от комплекса NO со спиновой ло-

вушкой $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}$. Прямоугольником выделен характерный триплетный сигнал от всего комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ со значением g-фактора, равным 2,038 [41, 43]. На этом рисунке демонстративно показан сигнал от комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Cu}$. На рис. 2 приведены спектры ЭПР тканей обонятельной луковицы интактной крысы, а также через 1 сутки после моделирования ишемии, вызванной перевязкой сонных артерий, и через 1 сутки после моделирования ишемии с одновременным интраназальным введением МСК. Сплошной линией показан спектр образца, тонкая линия показывает сигнал от NO, связанного со спиновой ловушкой, в составе спектра комплекса $(\text{DETC})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$, пунктирная линия – сигнал от комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Cu}$. Относительное изменение количества NO-содержащих комплексов оценивали по интегральной интенсивности сигнала от спиновой ловушки, $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$. Относительное изменение содержания меди также оценивали по интегральной интенсивности сигнала комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Cu}$.

На рис. 3, а приведены данные по средним значениям интенсивностей продукции NO. Результаты показывают достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания NO в обонятельной луковице на 47 % через 1 сутки после моделирования ишемии ($n=10$). В обонятельной луковице крыс, у которых было проведено моделирование ишемии с одновременным интраназальным введением МСК ($n=10$), не было обнаружено отличия содержания NO относительно ишемизированных крыс. Через 2 дня содержание NO в обонятельной луковице ишемизированных крыс имело тенденцию к еще большему снижению (на 57 %). В обонятельной луковице крыс, у которых было проведено моделирование ишемии с одновременным интраназальным введением МСК, через 2 дня не было обнаружено достоверного отличия содержания NO относительно ишемизированных крыс (рис. 3, а). У контрольных животных, которые не подвергались хирургическим операциям, изменений содержания NO и меди не наблюдалось. Таким образом, анализ полученных результатов показывает существенное снижение продукции NO после моделирования ишемии, однако интраназальное введение МСК не изменяет продукцию NO относительно ишемизированных крыс, которым не вводили МСК, несмотря на существенное восстановление двигательной активности животных [32]. Содержание меди, которое соответствует уровню супероксиддисмутаз 1 и 3, в обонятельной луковице крысы увеличивалось, хотя и недостоверно, через 1 день после моделирования ишемии, вызванной перевязкой сонных артерий, и сохранялось через 2 дня (увеличение на 50 % в обоих случаях) (рис. 3, б). Интраназальное введение МСК сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) увеличением содержания Cu на 89 % через 1 день после моделирования ишемии, а через 2 дня – уменьшением его содержания на 36 %.

Травматические и ишемические повреждения мозга продолжают оставаться одной из сложнейших проблем современной медицины [5, 46]. Изучение механизмов репаративных процессов в нервной тка-

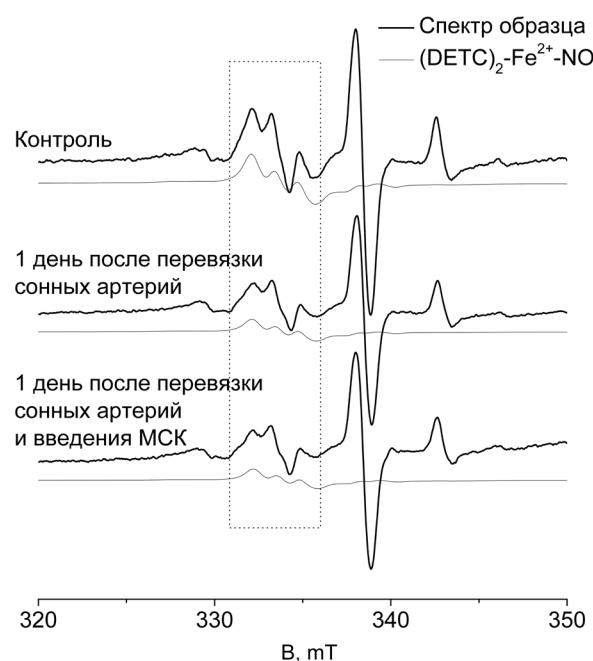


Рис. 2. Спектр ЭПР тканей обонятельной луковицы интактной крысы, а также через 1 сутки после моделирования ишемии, вызванной перевязкой сонных артерий, и через 1 сутки после моделирования ишемии с одновременным интраназальным введением МСК. Отдельно показан сигнал от комплекса NO со спиновой ловушкой $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}$. Прямоугольником выделен характерный триплетный сигнал от всего комплекса $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ со значением g-фактора, равным 2,038.

Ось абсцисс – магнитное поле H, mT. Температура – 77 °K. Крысы были инъецированы $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}$ -цитрат

Fig. 2. EPR spectra of the olfactory bulb of a healthy rat, as well as 1 day after ischemia modeling caused by carotid artery ligation, and 1 day after ischemia modeling with simultaneous intranasal administration of MSCs. The signal from the NO complex with a spin trap $(\text{DETC})_2\text{-Fe}^{2+}$ is shown separately. The rectangle shows a characteristic triplet signal from the entire complex $(\text{DETC})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ with a g-factor value of 2.038. The abscissa axis is the magnetic field H, mT. Temperature 77 °K. The rats were injected with $(\text{DETC})_2\text{-Fe}^{2+}$ -citrate

ни и разработка новых методов восстановления нейронных структур составляют одно из актуальных направлений в физиологии и медицине и имеют большое значение для разработок новых терапевтических и реабилитационных стратегий [7, 37, 47–49]. Ишемия мозга, которая фатально завершается ишемическим инсультом, часто возникает при нарушениях церебрального кровотока, что сопровождается недостаточным снабжением кислородом отделов мозга и развитием гипоксии разной степени выраженности [4, 47]. Для экспериментального моделирования ишемии головного мозга используют различные подходы, среди которых мы остановились на модели ишемии, которая достигается после быстрого лигирования общих сонных артерий на уровне их бифуркации. Этот прием занимает несколько минут, что важно для минимизации побочных эффектов [27, 49]. На сегодняшний день сформировалось представление, что первичные травмы головного мозга и вторичные травмы, вызванные инсультом, представляют собой сложные патофизиологические процессы, включающие в себя воспалительную реакцию, апоптоз нейронов, ишемически-реперфузионное повреждение, генерацию свободных радикалов и т. д. [14, 50, 51].

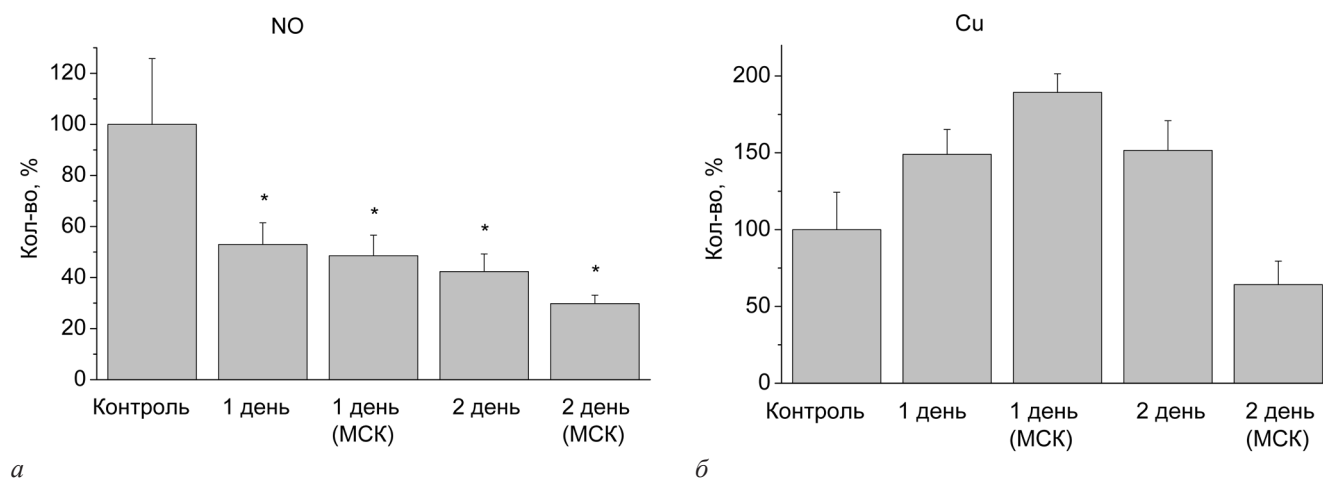


Рис. 3. Содержание NO (а) и меди (б) в обонятельной луковице крысы через 1 и 2 дня после моделирования ишемии (1 день, 2 дня), а также моделирования ишемии с одновременным интраназальным введением МСК (1 день+МСК, 2 дня+МСК). Показаны средние значения и стандартные ошибки среднего: * – отличие от контроля (t-test, $p < 0,05$).

Ось ординат – средняя интегральная интенсивность сигнала комплексов $(\text{DETCl})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ и $(\text{DETCl})_2\text{-Cu}$

Fig. 3. The content of NO (a) and cooper (б) in the olfactory bulb of the rat after the ischemia modeling (1 and 2 days) and after the ischemia modeling with simultaneously intranasal administration of MSCs (1 day+MSC and 2 day+MSC). Shown: average values and standard errors of the mean: * – difference from the control (t-test, $p < 0.05$). The ordinate axis is the average integral signal intensity of the complexes $(\text{DETCl})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ and $\text{Cu}(\text{DETCl})_2$.

С одной стороны, развитие ишемии мозга и последующее возникновение инсульта связывают с нарушениями церебрального кровотока, а также с нарушениями регуляции кровоснабжения тканей мозга системой NO [3, 43, 52]. С другой стороны, сама гипоксия, возникшая в результате ишемического инсульта, сопровождается ранней гибелью клеток в различных отделах мозга, за которой следует запрограммированная поздняя гибель других клеток путем апоптоза [14, 50].

В этих процессах гипоксии-ишемии роль NO по результатам исследований представляется противоречивой: NO способен выполнять как нейротоксические, так и нейропротекторные функции [53]. Существует множество причин такого разнообразия функций NO. Во-первых, кроме синтеза NO-синтазами как основного источника NO [9, 54] существует также нитроредуктазная компонента цикла NO, когда NO образуется из нитритов и нитратов [9, 55]. Во-вторых, существует значительное число депо для NO, которые взаимодействуют с комплексами, содержащими железо (например, гемовые структуры), с тиолами и другими соединениями [13, 49, 56]. В-третьих, существует зависимость содержания от возраста [12]. Также следует отметить, что экспериментаторы в зависимости от задач исследования используют разные модели ишемии, которые развиваются по разным механизмам.

По-видимому, в этих процессах большую роль играет динамика экспрессии различных типов NOS [16, 57]. Большинство авторов согласны с тем, что основные функции NO, как сигнального механизма, регулирующего практически все критические клеточные функции, обеспечиваются эндотелиальной NOS (eNOS) [17, 58]. Активация eNOS облегчает восстановление после ишемического поражения [58]. Данные по роли нейрональной NOS (nNOS) в развитии ишемии мозга являются противоречивыми [18]. Так, считается, что продуцирование NO нейронами ус-

губляет острое ишемическое повреждение, тогда как сосудистая NOS (eNOS) защищает после окклюзии средней мозговой артерии. Другие авторы [17, 19, 59] указывают, что сверхэкспрессия NO начинается с активации большой популяции nNOS. NO, генерируемый индуцибельной NOS (iNOS), обладает потенциалом в качестве патологического источника, также ведущим к сверхэкспрессии трансммиттера и нарушению нормальных физиологических процессов [9, 53]. В силу этого целесообразно блокировать активность nNOS и iNOS при развитии гипоксии для предотвращения ишемии мозга. Но и эти рекомендации в определенной степени являются условными и архаичными, поскольку авторы забывают о присутствии в мозге множества нейромедиаторных систем и трофических факторов, которые вовлекаются в процессы стабилизации функций мозга при гипоксии и ишемии.

Проведенные нами эксперименты показали достоверное снижение интенсивности продукции NO примерно в 2 раза в течение первых 2 суток после моделирования ишемии. Это демонстрирует, что в выбранном авторами варианте моделирования ишемии мозга не сформировались условия для активации, к примеру, iNOS. Имеющиеся в литературе данные [9, 17] показывают, что цитотоксические эффекты NO в значительной степени связаны с пероксинитритом, образующимся в результате реакции между NO и другим свободным радикалом, супероксидным анионом. Дисмутирование супероксида с помощью цитозольного фермента Cu, Zn-COD (супероксиддисмутаза – COD) является первичной и основной защитой от процессов свободнорадикального окисления, однако образующийся при избыточной продукции NO пероксинитрит способен инактивировать фермент COD и ускорять процессы свободнорадикального окисления [17]. Нами в данном исследовании показано, что содержание меди (как показателя уровня 1-й и 3-й субъединиц COD) в обонятельной луковице увеличивается в 1-е сутки после моделирования ишемиче-

ского инсульта. Эти результаты демонстрируют явное усиление антиоксидантной защиты мозга в 1-е сутки после моделирования ишемии. На основании таких данных можно предлагать протокол терапии, акцентированный на усилении антиоксидантной системы.

В настоящее время актуальным направлением является применение в регенеративной медицине стволовых клеток в качестве ведущего средства клеточной терапии [37, 60]. Исследователей и клиницистов привлекают терапевтические свойства МСК [35, 36, 61], включая МСК мозга [36, 62, 63]. Так как было показано, что интраназальное введение МСК после моделирования ишемии сопровождается быстрым восстановлением двигательной активности у экспериментальных животных [38], мы решили верифицировать роль NO в этом процессе. Проведенные эксперименты показали, что введение МСК не отразилось на интенсивности продукции NO на 1-й и 2-й дни после моделирования ишемии, однако повышало антиоксидантную защиту мозга после ишемии.

Заключение

Таким образом, проведенные эксперименты выявили достоверное снижение интенсивности продукции NO в 2 раза в течение первых 2 суток после моделирования ишемии. Это демонстрирует, что в выбранном варианте эксперимента не сформировались условия для активации iNOS. Данные результаты перекликаются не только с рядом сведений [59], но и с нашими предыдущими результатами, где мы использовали другие способы моделирования ишемии [38, 43, 49, 64]. Нам представляется, что обнаружен тот временной отрезок развития процессов, связанных с ишемией мозга, когда целесообразно проводить эффективную терапию с привлечением доноров NO. Найдено также увеличение содержания меди (как показателя уровня 1-й и 3-й субъединиц COD, свидетельствующих о состоянии антиоксидантной защиты мозга) в 1-е сутки после моделирования ишемии и ее усиление (через сутки после моделирования ишемии) при применении МСК. Поэтому можно предполагать протокол терапии, основанный на активации антиоксидантной системы организма.

Финансирование работы / Financing of the work

Моделирование ишемии и взятие образцов проводились в Центре мозга, Институт физиологии НАН Беларуси (Минск, Беларусь), исследования поддержаны грантом Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь (Грант В18Р М19ЛИТГ-002). Обработка результатов частично проводилась в Казанском федеральном университете (г. Казань, Россия) в рамках выполнения государственного задания № 0671-2020-0059. Измерения спектров ЭПР образцов проводилось в КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН в рамках выполнения государственного задания. / Ischemia modeling and sampling were performed at the Brain Center, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, the work was supported by State Committee on Science and Technology of the Republic of Belarus (Fund M19LITG-002). The processing of the results was par-

tially carried out at the Kazan Federal University (Kazan, Russia) within the framework of the state assignment No. 0671-2020-0059. The measurements of the EPR spectra of the samples were carried out at the Zavoisky Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences within the framework of a state assignment.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Кошелев В. Б. Механизмы регуляции артериального давления // Избранные лекции по современной физиологии. – Казань: ГОЭТАР, 2010. – С. 178–194. [Koshelev V.B. Mechanisms of blood pressure regulation. The digest Selected Lectures on Contemporary Physiology. Kazan, 2010:78–194. (In Russ.).]
2. Kumar H, Choi DK. Hypoxia inducible factor pathway and physiological adaptation: a cell survival pathway?. *Mediators of Inflammation*. 2015. Doi: 10.1155/2015/584758.
3. Manukhina EB, Malyshev IY, Smirin BV, Mashina SY, Saltykova VA, Vanin AF. Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia. *Nitric Oxide*. 1999;3(5):393–401. Doi: 10.1006/niox.1999.0244.
4. Воронина Т. А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 63–70. [Voronina TA. The role of hypoxia in the development of stroke and convulsive conditions. *Antihypoxants. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):63–70. (In Russ.).] Doi: 10.17816/RCF14163-70.
5. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. *Stroke*. *Lancet*. 2008;(371):1612–1623. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7.
6. Ванин А. Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 924–938. [Vanin AF. Dinitrosyl complexes of iron and S-nitrosothiols - two possible forms of stabilization and transport of nitric oxide in biosystems. *Biochemistry*. 1998;63(7):924–938. (In Russ.).]
7. Vanin AF. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as a «working form» of endogenous nitric oxide. *Nitric Oxide*. 2016;(54):15–29. Doi: 10.1016/j.niox.2016.01.006.
8. Boehning D, Snyder SH. Novel neural modulators. *Annu. Rev. Neurosci.* 2003;(26):105–131.
9. Steinert JR, Chernova T, Forsythe ID. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. *Neuroscientist*. 2010;16(4):435–452. Doi: 10.1177/1073858410366481.
10. Lakomkin VL, Vanin AF, Timoshin AA, Kapelko VI, Chazov EI. Long-lasting hypotensive action of stable preparations of dinitrosyl-iron complexes with thiolcontaining ligands in conscious normotensive and hypertensive rats. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. 2007;16(4):413–418. Doi: 10.1016/j.niox.2007.03.002.
11. Реутов В. П., Охотин В. Е., Шуклин А. В. и др. Оксид азота и цикл в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 4. – С. 39–58. [Reutov VP, Okhotin VE, Shuklin AV, Sorokina EG, Kositsyn NS, Gurin VN. Nitric oxide and the cycle in the myocardium: molecular, biochemical and physiological aspects. *Advances in physiological sciences*. 2007;38(4):39–58. (In Russ.).]
12. Андрианов В. В., Ситдииков Ф. Г., Гайнутдинов Х. Л. и др. Изменение содержания оксида азота в сердце

- интактных и десимпатизированных крыс в онтогенезе // Онтогенез. – 2008. – Т. 39, № 6. – С. 437–442. [Andrianov VV, Sitdikov FG, Gainutdinov KhL, Yurtaeva SV, Obychny AA, Yafarova GG, Muranova LN, Karimov FK, Chiglintsev VM, Iyudin VS. Changes in nitric oxide content in the heart of intact and sympatric rats during ontogenesis. *Ontogenesis*. 2008; 39(6):437–442. (In Russ.)].
13. Манухина Е. Б., Каленчук В. У., Гаврилова С. А. и др. Органоспецифичность депонирования оксида азота в стенках кровеносных сосудов при адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2008. – Т. 94. – № 2. – С. 198–205. [Manukhina EB, Kalenchuk VU, Gavrilova SA, Goryacheva AV, Malyshev IYu, Koshelev VB. Organ specificity of nitric oxide deposition in the walls of blood vessels during adaptation to hypoxia. *Russian Physiological Journal*. 2008;94(2):198–205. (In Russ.)].
14. Chen ZQ, Mou RT, Feng DX, Wang Z, Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res*. 2017;7(3):194–203.
15. Ситдикова Г. Ф., Зефирова А. Л. Газообразные посредники в нервной системе // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – С. 872–882. [Sitdikova GF, Zefirov AL. Gaseous mediators in the nervous system. *Russian Physiological Journal*. 2006;(92):872–882. (In Russ.)].
16. Heinrich TA, da Silva RS, Miranda KM, Switzer CH, Wink DA, Fukuto JM. Biological nitric oxide signalling: chemistry and terminology. *British Journal of Pharmacology*. 2013;(169):1417–1429. Doi:10.1111/bph.12217.
17. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev*. 2007;(87):315–427.
18. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, Owen JB, Dinkova-Kostova AT, Butterfield DA. Nitric oxide in cell survival: a janus molecule. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2009;(11):2717–2739.
19. Салыкина М. А., Сорокина Е. Г., Красильникова И. А. и др. Влияние селективных ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз на содержание АТФ и выживаемость культивируемых нейронов мозжечка крысы при гиперстимуляции глутаматных рецепторов // Бюлл. эксперимент. биологии и мед. – 2013. – Т. 155, № 1. – С. 47–50. [Salykina MA, Sorokina EG, Krasilnikova IA, Reutov VP, Pinelis VG. The effect of selective inhibitors of neuronal and inducible NO synthases on the ATP content and the survival of cultured neurons in the rat cerebellum during hyperstimulation of glutamate receptors. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;155(1):47–50. (In Russ.)].
20. Samdani AF, Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke*. 1997;(28):1283–1288.
21. Iadecola C, Zhang F, Casey R, Nagayama M, Ross ME. Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. *J. Neurosci*. 1997;17(23):9157–9164.
22. Tominaga T, Sato S, Ohnishi T, Ohnishi ST. Electron paramagnetic resonance (EPR) detection of nitric oxide produced during forebrain ischemia of the rat. *J. Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1994;(14):715–722.
23. Dawson DA, Kusumoto K, Graham DI, McCulloch J, Macrae IM. Inhibition of nitric oxide synthesis does not reduce infarct volume in a rat model of focal cerebral ischaemia. *Neuroscience Letters*. 1992;142(2):151–154.
24. Yamamoto S, Golanov EV, Berger SB, Reis DJ. Inhibition of Nitric Oxide Synthesis Increases Focal Ischemic Infarction in Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1992;(12):717–726.
25. Willmot M, Gray L, Gibson C, Murphy S, Bath PM. A systematic review of nitric oxide donors and L-arginine in experimental stroke; effects on infarct size and cerebral blood flow. *Nitric Oxide*. 2005;(12):141–149.
26. Jung KH, Chu K, Ko SY, Lee ST, Sinn DI, Park DK, Kim JM, Song EC, Kim M, Roh JK. Early intravenous infusion of sodium nitrite protects brain against in vivo ischemia-reperfusion injury. *Stroke*. 2006;(37):2744–50.
27. Самойленкова Н. С., Гаврилова С. А., Кошелев В. Б. Защитный эффект гипоксического и ишемического preconditionирования при локальной ишемии мозга крыс // Доклады академии наук. – 2007. – Т. 414, № 2. – С. 283–285. [Samoilenkova NS, Gavrilova SA, Koshelev VB. Protective effect of hypoxic and ischemic preconditioning in local cerebral ischemia in rats. *Academy of Sciences reports*. 2007; 414(2):283–285. (In Russ.)].
28. Shmonin AA, Baisa AE, Melnikova EV, Vavilov VN, Vlasov TD. Protective effects of early ischemic preconditioning in focal cerebral ischemia in rats: the role of collateral blood circulation. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012;42(6):643–650. Doi: 10.1007/s11055-012-9615-x.
29. Маслов Л. Н., Халиулин И. Г., Подоксенов Ю. К. Нейропротекторный и кардиопротекторный эффекты гипотермического preconditionирования // Патол. физиология и эксперимент. терапия. – 2012. – Т. 1. С. 67–72. [Maslov LN, Khaliulin IG, Podoksenov YuK. Neuroprotective and cardioprotective effects of hypothermic preconditioning. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2012;(1):67–72. (In Russ.)].
30. 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.
31. Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г., Томсон В. В. Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 59–66. [Shcherbak NS, Yukina GYu, Sukhorukova EG, Thomson VV. Influence of ischemic postconditioning on the reaction of microglia of the neocortex in global cerebral ischemia in rats. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020; 19(2):59–66. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66.
32. Дерягин О. Г., Гаврилова С. А., Буравков С. В. и др. Роль АТФ-чувствительных калиевых каналов и оксида азота в защитном эффекте preconditionирования мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 8. – С. 17–23. [Deryagin OG, Gavrilova SA, Buravkov SV, Andrianov VV, Yafarova GG, Gainutdinov HL, Koshelev VB. The role of ATP-sensitive potassium channels and nitric oxide in the protective effect of brain preconditioning. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(8):17–23. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro20161168217-23.
33. Kong Y, Xu R, Darabi MA, Zhong W, Luo G, Xing MM, Wu J. Fast and safe fabrication of a free-standing chitosan/alginate nanomembrane to promote stem cell delivery and wound healing. *Int. J. Nanomedicine*. 2016;(11):2543–2555. Doi: 10.2147/IJN.S102861.
34. Harris L, Zalucki O, Oishi S, Burne TH, Jhaveri DJ, Piper M. A morphology independent approach for identifying dividing adult neural stem cells in the mouse hippocampus. *Dev. Dyn*. 2018;247(1):194–200. Doi: 10.1002/dvdy.24545.
35. Eggenhofer E, Luk F, Dahlke MH, Hoogduijn MJ. The life and fate of mesenchymal stem cells. *Front. Immunol*. 2014;(5):148. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00148.
36. Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells*. 2019;8(5):467. Doi:10.3390/cells8050467.

37. Kulchitsky V, Zamaro A, Shanko Y, Koulchitsky S. Positive and negative aspects of cell technologies in cerebral diseases. *J. Neurol. Stroke*. 2018;8(2):87–88. Doi: 10.15406/jnsk.2018.08.00286.
38. Bogodvid T, Pashkevich S, Dosina M, Zamaro A, Takalchik Y, Yafarova G, Andrianov V, Denisov A, Loiko D, Gainutdinov K, Kulchitsky V. Effect of intranasal administration of mesenchymal stem cells on the approximate motor activity of rats after simulation of ischemic stroke. *Eur. J. Clin. Investig.* 2019;(49):161. Doi: 10.1111/eci.13109.
39. Shanko Y, Zamaro A, Takalchik SY, Koulchitsky S, Pashkevich S, Panahova E, Navitskaya V, Dosina M, Denisov A, Bushuk S, Kulchitsky V. Mechanisms of Neural Network Structures Recovery in Brain Trauma. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2018;7(5). Doi: 10.26717/BJSTR.2018.07.001567.
40. Vanin AF, Huisman A, Van Faassen EE. Iron Dithiocarbamate as Spin Trap for Nitric Oxide Detection: Pitfalls and Successes. *Methods in Enzymology*. 2003;(359):27–42.
41. Микоян ВД, Кубрина ЛН, Ванин АФ. Оксид азота образуется через L-аргинин зависимый путь в мозге мышей in vivo // *Биофизика*. – 1994. – Т. 39. – С. 915–918. [Mikoyan VD, Kubrina LN, Vanin AF. Nitric oxide is formed via an L-arginine dependent pathway in the brain of mice in vivo. *Biophysics*. 1994;(39):915–918. (In Russ.)].
42. Ismailova AI, Gnezdilov OI, Muranova LN, Obynochny AA, Andrianov VV, Gainutdinov KhL, Nasyrova AG, Nigmatullina RR, Rahmatullina FF, Zefirov AL. ESR Study of the Nitric Oxide Production in Tissues of Animals under the External Influence on the Functioning of the Cardiovascular and Nervous Systems. *Appl. Magn. Res.* 2005;(28):421–430.
43. Gainutdinov KhL, Gavrilova SA, Iyudin VS, Golubeva AV, Davydova MP, Jafarova GG, Andrianov VV, Koshelev VB. EPR study of the intensity of the nitric oxide production in rat brain after ischemic stroke. *Applied Magnetic Resonance*. 2011;40(3):267–278.
44. van Faassen EE, Koeners MP, Joles JA, Vanin AF. Detection of basal NO production in rat tissues using iron-dithiocarbamate complexes. *Nitric Oxide*. 2008;(8):279–286.
45. Гайнутдинов Х. Л., Андрианов В. В., Июдин В. С. и др. Исследование методом ЭПР спектроскопии интенсивности продукции оксида азота в организме крыс при гипокинезии // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 276–280. [Gainutdinov HL, Andrianov VV, Iyudin VS, Yurtaeva SV, Yafarova GG, Faizullina RI, Sitdikov FG. Investigation by the method of EPR spectroscopy of the intensity of production of nitric oxide in the body of rats with hypokinesia. *Biophysics*. 2013;58(2):276–280. (In Russ.)].
46. Andrianov VV, Yafarova GG, Pashkevich SG, Tokalchik YP, Dosina MO, Zamaro AS, Bogodvid TKh, Iyudin VS, Bazan LV, Denisov AA, Kulchitsky VA, Gainutdinov KhL. Changes of the nitric oxide and copper content in the olfactory bulbs of rats brain after modeling of brain stroke and intranasal administration of mesenchymal stem cells. *Appl. Magn. Res.* 2020;51(4):375–387.
47. Godinez-Rubi M, Rojas-Mayorquin AE, Ortuno-Sahagun D. Nitric oxide donors as neuroprotective agents after an ischemic stroke-related inflammatory reaction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;(297357):1–16. Doi: 10.1155/2013/297357.
48. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells Int.* 2019;9628536. Doi: 10.1155/2019/9628536.
49. Deryagin OG, Gavrilova SA, Gainutdinov KhL, Golubeva AV, Andrianov VV, Yafarova GG, Buravkov SV, Koshelev VB. Molecular bases of brain preconditioning. *Frontiers in Neuroscience*. 2017;11(427):1–12. Doi: 10.3389/fnins.2017.00427.
50. Ansari M.H.K., Karimi P., Shakib N., Beyrami S.M. The neuroprotective effect of sodium nitrite on ischemic stroke-induced mitochondrial dysfunction via down regulation of intrinsic apoptosis pathway. *Crescent J. Medic. Biol. Sci.* 2018;5(1):50–56.
51. Гайнутдинов Х. Л., Андрианов В. В., Яфарова Г. Г. и др. Изменение содержания оксида азота и меди в печени и гиппокампе крыс после моделирования ишемии головного мозга // *Журн. техн. физики*. – 2020. – Т. 90, № 9. – С. 1481–1486. [Gainutdinov KhL, Andrianov VV, Yafarova GG, Bazan LV, Bogodvid TKh, Pashkevich SG, Dosina MO, Zamaro AS, Denisov AA, Kulchitsky VA. The change in the content of nitric oxide and copper in the liver and hippocampus of rats after modeling of brain ischemia. *Technical Physics*, 2020;65(9):1421–1426. (In Russ.)].
52. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2012;32(7):1332–1346. Doi: 10.1038/jcbfm.2012.12.
53. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AMG. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2007;(8):767–775. Doi: 10.1038/nrn2214.
54. Bolanos JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 1999;1411(2–3):415–436.
55. Reutov VP, Samosudova NV, Sorokina EG. A model of glutamate neurotoxicity and mechanisms of the development of the typical pathological process. *Biophysics*. 2019;64(2):233–250.
56. Yurtaeva SV, Efimov VN, Yafarova GG, Ereemeev AA, Iyudin VS, Rodionov AA, Gainutdinov KhL, Yatsyk IV. EPR Detection of Iron Storage in Rat Tissues After Simulated Microgravity Model. *Appl. Magn. Reson.* 2016;47(6):555–565.
57. Яфарова Г. Г., Андрианов В. В., Пашкевич С. Г. и др. Продукция оксида азота при моделировании ишемии головного мозга у крыс: роль NO-синтаз // *Рос. нейрохирург. журн. им. проф. А. Л. Поленова*. – 2019. – Т. 10. – С. 128. [Yafarova GG, Andrianov VV, Pashkevich SG, i dr. Produktiya oksida azota pri modelirovanii ishemii golovnoy mozga u krys: rol' NO-sintaz. *Ros. nejrohirurg. zhurn. im. prof. A. L. Polenova*. 2019;10:128. (In Russ.)].
58. Gertz K, Endres M. eNOS and stroke: prevention, treatment and recovery. *Future Neurol.* 2008;3(5):537–550.
59. Eliasson MJL, Huang Z, Ferrante RJ, Sasamata M, Molliver ME, Snyder SH, Moskowitz MA. Neuronal nitric oxide synthase activation and peroxynitrite formation in ischemic stroke linked to neural damage. *J. Neurosci.* 1999;19(14):5910–5918.
60. Nimiritsky PP, Eremichev RYu, Alexandrushkina NA, Efimenko AYU, Tkachuk VA, Makarevich PI. Unveiling mesenchymal stromal cells' organizing function in regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):823. Doi: 10.3390/ijms20040823.
61. Kim N, Cho SG. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Korean J. Intern. Med.* 2013;(28):387–402. Doi: 10.3904/kjim.2013.28.4.387.
62. Stukach Y, Gainutdinov Kh, Dosina M, Pashkevich S, Andrianov V, Denisov A, Bogodvid T, Yafarova G, Bushuk S, Kuznetsova T, Kulchitsky V. Migration of neural stem cells in hippocampal slices in hypoxia modeling. *J. Stem Cells and Regenerative Therapy*. 2016;1(1):1–8.
63. Zheng Z, Zhang L, Qu Y, Xiao G, Li S, Bao S, Lu QR, Mu D. Mesenchymal Stem Cells Protect Against Hypoxia-Ischemia Brain Damage by Enhancing Autophagy Through Brain Derived Neurotrophic Factor/Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway. *Stem Cells* 2018;36(7):1109–1121.

64. Andrianov VV, Pashkevich SG, Yafarova GG, Denisov AA, Iyudin VS, Bogodvid TKh, Dosina MO, Kulchitsky VA, Gainutdinov KhL. *Changes of nitric oxide content in the rat hippocampus, heart and liver in acute phase of ischemia. Appl. Magn. Reson.* 2016;47(9):965–976.

Информация об авторах

Андрянов Вячеслав Вадимович – канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ «Двигательная нейрореабилитация», Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; старший научный сотрудник лаборатории спиновой физики и спиновой химии, Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, г. Казань, Россия, e-mail: slava_snail@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-2471-5444.

Кульчицкий Владимир Адамович – д-р мед. наук, профессор, академик НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе, Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: kulchitski48@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1223-646X.

Яфарова Гузель Гульусовна – канд. биол. наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека и животных, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета; старший научный сотрудник лаборатории спиновой физики и спиновой химии, Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, г. Казань, Россия, e-mail: gusadila@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3068-3407.

Токальчик Юлия Павловна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии, Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь, e-mail: stukachyulya@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9668-8011.

Замаро Александра Сергеевна – научный сотрудник Центра мозга, Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: zamaroal@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9938-7203.

Базан Лия Вячеславовна – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник лаборатории спиновой физики и спиновой химии, Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, г. Казань, Россия, e-mail: l_v_bazan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8321-9344.

Богодвид Татьяна Халиловна – д-р биол. наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Поволжский университет физической культуры, спорта и туризма, старший научный сотрудник НИЛ «Двигательная нейрореабилитация», Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия, e-mail: tat-gain@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1416-7595.

Июдин Василий Сергеевич – научный сотрудник лаборатории спиновой физики и спиновой химии, Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, г. Казань, Россия, e-mail: vasilius@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3980-4116.

Пашкевич Светлана Геннадьевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией нейрофизиологии, Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: skypasht@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2235-8228.

Досина Маргарита Олеговна – канд. биол. наук, внештатный научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии, Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: pochta_margo@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9080-2466.

Гайнутдинов Халил Латыпович – д-р биол. наук, профессор, внештатный научный сотрудник лаборатории спиновой физики и спиновой химии, Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН; профессор кафедры физиологии человека и животных, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, г. Казань, Россия, e-mail: kh_gainutdinov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2649-3264.

Authors information

Andrianov Vyatcheslav V. – PhD, Senior scientific researcher, Kazan Physical-Technical Institute of Russian Academy of Sciences and Senior scientific researcher, Kazan Federal University, Kazan, Russia, e-mail: slava_snail@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-2471-5444.

Kulchitsky Vladimir A. – MD, Dr. of Sci., Professor, Scientific Director, Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: kulchitski48@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1223-646X.

Yafarova Guzel G. – PhD, Senior scientific researcher, Kazan Physical-Technical Institute of Russian Academy of Sciences and Assistant Professor, Kazan Federal University, Kazan, Russia, e-mail: gusadila@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3068-3407.

Tokalchik Yulya P. – PhD, Senior Researcher, Neurophysiology Laboratory, Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: stukachyulya@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9668-8011.

Zamaro Alexandra S. – Researcher, Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus, e-mail: zamaroal@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9938-7203.

Bazan Liya B. – PhD, Scientific researcher, Kazan Physical-Technical Institute of Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia, e-mail: l_v_bazan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8321-9344.

Bogodvid Tatiana Kh. – PhD, Dr. of Sci., Senior scientific researcher, Kazan Federal University and Associative Professor, Volga Region State University of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan, Russia, e-mail: tat-gain@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1416-7595.

Iyudin Vasily S. – Scientific researcher, Kazan Physical-Technical Institute of Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia, e-mail: vasilius@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3980-4116.

Pashkevich Svetlana G. – PhD, Head of the Laboratory of Neurophysiology, Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus, e-mail: skypasht@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2235-8228.

Dosina Margarita O. – PhD, Senior Researcher, Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus, e-mail: pochta_margo@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9080-2466.

Gainutdinov Khalil L. – PhD, Dr. of Sci., Professor, Kazan Federal University, leader scientist, Kazan Physical-Technical Institute of Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia, e-mail: kh_gainutdinov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2649-3264.

УДК 612.179

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91

А. С. СЕМЕНЦОВ^{1, 2}, Н. В. НАРЫЖНАЯ¹,
М. А. СИРОТИНА¹, Л. Н. МАСЛОВ¹

Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск, Россия

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 12.02.21 г.; принята к печати 16.04.21 г.

Резюме

Введение. Повышение устойчивости сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) является актуальной задачей физиологии, фармакологии и кардиохирургии, поскольку И/Р-повреждения сердца нередко являются причиной кардиогенного шока и последующей гибели пациентов в послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** Исследование было выполнено на крысах-самцах, у которых воспроизводили коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч). Перед коронароокклюзией моделировали раннее гипоксическое preconditionирование (ГП). Крыс подвергали шести сеансам гипоксии (8 % O₂, 10 мин) и реоксигенации (21 % O₂, 10 мин) за 30 мин до коронароокклюзии. Крысам вводили следующие препараты: 1,3-диметилтиомочевина (ДМТМ), 2-меркаптопропионил глицин (2-МППГ), дефероксамин. **Результаты.** Было установлено, что ГП способствует уменьшению размера инфаркта миокарда на 30 %. Предварительное введение ДМТМ, 2-МППГ, дефероксамин устраняло инфаркт-лимитирующий эффект ГП. **Заключение.** Полученные данные указывают, что активные формы кислорода участвуют в кардиопротекторном эффекте ГП.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, гипоксическое preconditionирование

Для цитирования: Семенцов А. С., Нарыжная Н. В., Сиротина М. А., Маслов Л. Н. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(2):87–91. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91.

UDC 612.179

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91

A. S. SEMENTSOV^{1, 2}, N. V. NARYZHNYAYA¹,
M. A. SIROTINA¹, L. N. MASLOV¹

The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia

111a, Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

36, Lenin pr., Tomsk, Russia, 634050

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Received 12.02.21; accepted 16.04.21

Summary

Introduction. Increased resistance of the heart to ischemia/reperfusion (I/R) is an urgent aim of physiology, pharmacology, and cardiac surgery, since I/R injury of the heart is often the cause of cardiogenic shock and subsequent death of patients in the postoperative period. **Materials and methods.** The study was carried out in male rats which were subjected to coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (2 h). Before coronary occlusion, early hypoxic preconditioning (HP) was modeled. The rats were subjected to six sessions of hypoxia (8 % O₂, 10 min) and reoxygenation (21 % O₂, 10 min) 30 min before coronary artery occlusion. The rats were injected with the following drugs: 1,3-dimethylthiourea (DMTM), 2-mercaptopyrionyl glycine (2-MPG), deferoxamine. **Results.** It was found that HP contributes to infarct size reduction by 30 %. Preliminary administration of DMTM, 2-MPG, deferoxamine eliminated the infarct-reducing effect of HP. **Conclusuon.** The obtained data indicate that reactive oxygen species are involved in the cardioprotective effect of HP.

Keywords: heart, ischemia, reperfusion, hypoxic preconditioning

For citation: Sementsov A.S., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Maslov L.N. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):87–91. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91.

Введение

Ишемическое и реперфузионное (И/Р) повреждение сердца лежат в основе патогенеза острого инфаркта миокарда (ОИМ) и интраоперационного повреждения сердца. Предугадать возникновение ОИМ в большинстве случаев невозможно. Интраоперационное повреждение сердца является рядовым событием, возникающим во время кардиохирургических вмешательств с использованием кардиоплегической остановки сердца, поскольку кардиopleгия сопровождается пережатием аорты, экстракорпоральным кровообращением, что ведет к ишемии миокарда [1, 2]. Показано, что концентрации маркера некроза миокарда сердечного тропонина-I в плазме крови возрастает в ≥ 50 раз по сравнению с исходным уровнем и в 10 раз превышает верхний предел нормы у всех пациентов с кардиopleгией [1]. У 9 % пациентов возникал ОИМ [1]. У 25 % больных развилась острая сердечная недостаточность и потребовалась инотропная поддержка. Двое пациентов из 87 умерли. Эти факты говорят о целесообразности разработки новых методов защиты сердца от И/Р. Как было показано нами ранее, одним из подобных методов кардиопротекции является раннее гипоксическое preconditionирование (ГП) [3]. На наш взгляд, фармакологическая имитация ГП заслуживает экспериментального изучения с последующим внедрением в клиническую практику. Однако наши знания о молекулярном механизме ГП базируются, главным образом, на изучении отсроченного ГП. О рецепторном и сигнальном механизмах раннего ГП почти ничего не известно. Мы предположили, что функцию сигнальных молекул при ГП могут выполнять активные формы кислорода (АФК), которые в последние годы рассматриваются как внутриклеточные мессенджеры [4–7].

Цель – изучить роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на 105 крысах-самцах стока «Вистар» массой 250–300 г. Все процедуры регулировались Директивой 2010/63/ЕС Европейского парламента и Руководством по уходу и использованию лабораторных животных, опубликованными Национальными институтами здравоохранения США (публикация NIH № 85-23, пересмотренная в 1996 г.). Этический комитет НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра одобрил данное исследование (протокол № 201 от 30 июня 2020 г.).

Животных наркотизировали введением α -хлоралозы (100 мг/кг, внутривенно) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких «SAR-830 Series» (CWE Inc., США). Коронароокклюзию и реперфузию осуществляли, как описано нами ранее [8]. Регистрацию артериального давления осуществляли с помощью датчика давления SS13L (BiopacSystem Inc., США), сопряженного с аппаратом MP35 (BiopacSystem Inc., Goleta, США). Измерение артериального давления осуществляли с помощью канюлирования правой сонной арте-

рии. Для этого в сонную артерию вводили канюлю, подключенную к датчику давления SS13L. Прибор MP35 использовался и для регистрации электрокардиографии (ЭКГ). Продолжительность ишемии составляла 45 мин, после чего лигатуру развязывали. Длительность реперфузии составляла 2 ч. Выявляли зону некроза (зона инфаркта) и зону риска (зона И/Р) по методу, описанному нами ранее [8]. Соотношение ЗН/ЗР выражали в процентах.

Гипоксическое preconditionирование воспроизводили, используя 6 последовательных циклов гипоксии-реоксигенации: нормобарическая гипоксия (10 мин)/реоксигенация (10 мин). Гипоксию осуществляли, помещая животных в герметичный сосуд объемом 3,3 л, внутри которого формировали воздушную среду с пониженным содержанием кислорода (8 % O_2 , 0,9 % CO_2 и 91,1 % N_2). Затем следовал 10-минутный сеанс реоксигенации (21 % O_2). Газовый состав воздуха определяли с помощью газоанализатора Stat Profile M (Nova Biomedical Corporation, Waltham, USA). Общая продолжительность ГП составляла 2 ч. Через 30 мин после ГП выполняли коронароокклюзию.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: антиоксидант N-2-меркаптопропионил глицин (2-МППГ) применяли в дозе 20 мг/кг внутривенно за 15 мин до ГП ($n=15$) [9]; «ловушку» гидроксильных радикалов 1,3-диметилтиомочевину (ДМТМ) в дозе 300 мг/кг вводили внутривенно за 30 мин до адаптации ($n=12$) [10]; хелатор ионов двухвалентного железа дефероксамин вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг за 15 мин до ГП ($n=10$) [11]. Эти же фармакологические агенты вводили неадаптированным крысам. Все указанные препараты были закуплены в компании Sigma-Aldrich (St. Louis, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 13.0». Для оценки значимости различий полученных результатов использовали критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов выражали как среднее арифметическое (М) $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Результаты исследования и их обсуждение

Было установлено, что соотношение ЗН/ЗР у неадаптированных крыс составляет 51 %. Коронароокклюзия и реперфузия не оказывали достоверного эффекта на артериальное давление. Было обнаружено, что ГП способствует уменьшению соотношения ЗН/ЗР на 30 % (рис. 1).

Предварительное введение 2-МППГ устраняет кардиопротекторный эффект ГП, также действует ДМТМ (рис. 2). Хелатор ионов двухвалентного железа дефероксамин предупреждал формирование повышенной толерантности сердца к И/Р после ГП (рис. 1).

Введение 2-МППГ: ДМТМ, дефероксамин неадаптированным крысам не оказывали эффекта на размер инфаркта.

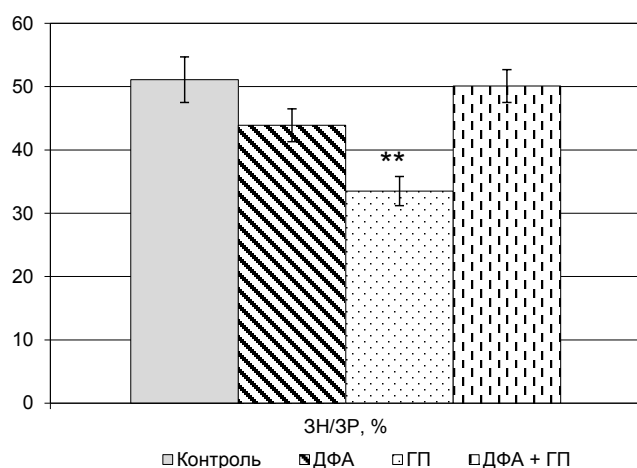


Рис. 1. Влияние дефероксамина на соотношение зоны некроза к зоне риска (ЗН/ЗР) у неадаптированных животных и при моделировании гипоксического preconditionирования: ДФА – дефероксамин, 60 мг/кг внутривенно за 10 мин до ишемии; ГП – гипоксическое preconditionирование; ДФА + ГП – дефероксамин, 60 мг/кг внутривенно за 15 мин до ГП; ** – $p < 0,005$ уровень значимости различий по сравнению с группой «Контроль»

Fig. 1. Effect of deferoxamine on the infarct size/area at risk ratio (IS/AAR) in non-adapted animals and in imitation of hypoxic preconditioning: DFA – deferoxamine, 60 mg/kg intravenously 10 min before ischemia; HP – hypoxic preconditioning; DFA + HP – deferoxamine, 60 mg/kg intravenously 15 minutes before HP; ** – $p < 0.005$ level of significant differences compared to the Control group

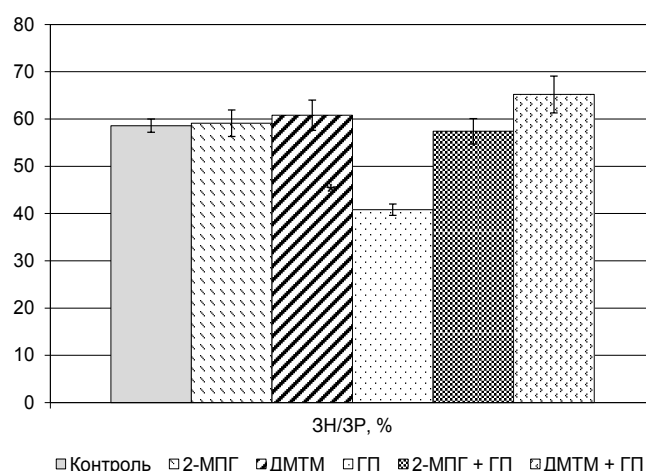


Рис. 2. Размер зоны инфаркта по соотношению к области риска (ЗН/ЗР) после введения антиоксидантов при моделировании гипоксического preconditionирования: 2-МППГ – (2-меркаптопропионил)глицин, 20 мг/кг внутривенно за 10 мин до ишемии; ДМТМ – 1,3-диметилтиомочевина, 300 мг/кг внутривенно за 30 мин до ишемии; ГП – гипоксическое preconditionирование; 2-МППГ + ГП – (2-меркаптопропионил)глицин, 20 мг/кг внутривенно за 15 мин до ГП; ДМТМ + ГП – 1,3-диметилтиомочевина, 300 мг/кг внутривенно за 30 мин до ГП; * – $p < 0,05$ уровень значимости различий по сравнению с группой «Контроль»

Fig. 2. The infarct size/area at risk (IS/AAR) ratio after administration of antioxidants in imitation of hypoxic preconditioning: 2-MPG – (2-mercaptopyrroline)glycine, 20 mg/kg intravenously 10 min before ischemia; DMTH – 1,3-dimethylthiourea, 300 mg/kg intraperitoneally 30 minutes before ischemia; HP – hypoxic preconditioning; 2-MPG + HP – (2-mercaptopyrroline)glycine, 20 mg/kg intravenously 15 min before HP; DMTH + HP – 1,3-dimethylthiourea, 300 mg/kg intraperitoneally 30 min before HP; * – $p < 0,05$ level of significant differences compared to the Control group

Таблица 1

Показатели ЧСС (уд./мин) при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии (M±SEM)

Table 1

Heart rate (bpm) in a 45-minute coronary occlusion and a 120-minute reperfusion (M±SEM)

Группа	Перед к/о	Перед р/ф	После 30 мин р/ф	Через 120 мин р/ф
Интakтные	365±6	361±4	356±5	348±8
ГП	361±4	357±5	354±6	345±7
2-МППГ	366±3	360±4	355±4	345±9
ДМТМ	363±5	356±6	351±5	342±6
ДФА	368±4	362±3	354±4	347±7

Примечание: здесь и далее к/о – коронароокклюзия; р/ф – реперфузия; ГП – гипоксическое preconditionирование; 2-МППГ – 2-меркаптопропионил глицин; ДМТМ – 1,3-диметилтиомочевина; ДФА – дефероксамин.

Таблица 2

Показатели систолического артериального давления (мм рт. ст.) при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии (M±SEM)

Table 2

Systolic blood pressure (mm Hg) in a 45-minute coronary occlusion and a 120-minute reperfusion (M±SEM)

Группа	Перед к/о	Перед р/ф	После 30 мин р/ф	Через 120 мин р/ф
Интakтные	125±4	121±4	118±3	113±5
ГП	127±3	124±5	120±4	116±4
2-МППГ	122±4	119±3	116±5	111±5
ДМТМ	126±4	122±4	117±3	114±6
ДФА	123±3	119±3	115±4	112±5

Указанные фармакологические агенты не влияли на частоту сердечных сокращений и артериальное давление (табл. 1; 2).

Согласно данным группы R. Bolli et al. [12], 2-МПГ является «ловушкой» гидроксильных радикалов ($\text{OH}^\bullet$). Следовательно, были основания полагать, что $\text{OH}^\bullet$ является внутриклеточным триггером, который обеспечивает молекулярный механизм кардиопротекторного эффекта ГП. Однако другие исследователи полагают, что 2-МПГ может взаимодействовать не только с $\text{OH}^\bullet$, но и с другими свободными радикалами [13]. Для того, чтобы прояснить ситуацию с природой АФК, участвующих в ГП, были проведены эксперименты с ДМТМ, которую принято считать «ловушкой» $\text{OH}^\bullet$ [10]. Оказалось, что этот антиоксидант устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Следовательно, были основания предполагать, что $\text{OH}^\bullet$ играет роль триггера ГП. Основным источником $\text{OH}^\bullet$ в клетке является реакция Фентона, которую катализирует Fe^{2+} [4]. В этом случае хелатор Fe^{2+} дефероксамин должен блокировать прекондиционирование. Действительно, оказалось, что после инъекции дефероксамина кардиопротекторный эффект ГП не формируется. Результаты нашего исследования оказались несколько неожиданными для нас самих: принято считать, что функцию внутриклеточных мессенджеров выполняют H_2O_2 и супероксидный радикал ($\text{O}_2^\bullet$), поскольку время полуэлиминации (half-life) H_2O_2 в тканях составляет 10^{-6} – 10^{-9} с, а у $\text{O}_2^\bullet$ half-life составляет 10^{-3} – 10^{-6} с [4], в то время как у $\text{OH}^\bullet$ этот показатель равен $6 \cdot 10^{-9}$ с [14], но в нашем исследовании оказалось, что роль триггера ГП играет $\text{OH}^\bullet$. Главную роль источника АФК в кардиомиоцитах играют митохондрии [4, 5]. Вторую по значимости роль в продукции АФК играет НАДФН-оксидаза [4, 6]. В кардиомиоцитах крысы важным источником АФК является ксантинооксидаза [4]. Кроме того, в продукции АФК могут участвовать другие ферменты, роль которых в продукции АФК в кардиомиоцитах невелика [4]. В настоящее время не существует «ловушек» свободных радикалов, которые могли бы избирательно взаимодействовать только со свободными радикалами, которые генерируют митохондрии. В дальнейших исследованиях коллектив исследователей планирует оценить роль НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы в продукции АФК, участвующих в формировании кардиопротекторного эффекта гипоксического прекондиционирования.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что раннее гипоксическое прекондиционирование повышает устойчивость сердца к И/Р. Результаты наших исследований свидетельствуют, что $\text{OH}^\bullet$ играет триггерную роль в гипоксическом прекондиционировании.

Финансирование / Funding Acknowledgements

Статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ № 21-515-53003. Раздел, посвященный дефероксамину, оформлен в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0. Авторы выражают при-

знательность Н. А. Данильченко, А. В. Мухомедзянов и И. А. Деркачеву за техническую помощь. / This article was prepared with the support of a grant from the Russian Foundation of Basic Research 21-515-53003. The section on deferoxamine is prepared within the framework of the state tasks АААА-А15-115120910024-0. The authors are grateful to N. A. Danilchenko for technical assistance.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Moore C, Semple S, El-Medany A, Manoharan D, Mills NL, Shah A, Mirsadraee S, Newby DE, Henriksen PA. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):115. Doi: 10.1186/s13019-017-0681-6.
2. Koppen E, Madsen E, Greiff G, Stenseth R, Pleym H, Wiseth R, Wahba A, Videm V. Perioperative factors associated with changes in troponin T during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(12):3309–3319. Doi: 10.1053/j.jvca.2019.06.029.
3. Maslov LN, Lishmanov YB, Krylatov AV, Sementsov AS, Portnichenko AG, Podoksenov YK, Khaliulin IG. Comparative analysis of early and delayed cardioprotective and antiarrhythmic efficacy of hypoxic preconditioning. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(6):746–9. Doi: 10.1007/s10517-014-2439-7.
4. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Gomez L, Wang H, Jaggi AS, Downey JM. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. Doi: 10.2174/1573403X14666180702152436.
5. Garlid AO, Jaburek M, Jacobs JP, Garlid KD. Mitochondrial reactive oxygen species: which ROS signals cardioprotection? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(7):H960–968. Doi: 10.1152/ajpheart.00858.2012.
6. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med.* 2018;(117):76–89. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.
7. Galagudza MM, Sonin DL, Vlasov TD, Kurapeev DI, Shlyakhto EV. Remote vs. local ischaemic preconditioning in the rat heart: infarct limitation, suppression of ischaemic arrhythmia and the role of reactive oxygen species. *Int J Exp Pathol.* 2016;97(1):66–74. Doi: 10.1111/iep.12170.
8. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Tsubulnikov SYu, Kolar F, Zhang Y, Wang H, Gusakova AM, Lishmanov YuB. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013;93(9–11):373–379. Doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.
9. Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: in vivo and in vitro characterization. *Life Sci.* 2007;81(15):1223–1227. Doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031.
10. Puisieux F, Deplanque D, Bulckaen H, Maboudou P, Gele P, Lhermitte M, Lebuffe G, Bordet R. Brain ischemic preconditioning is abolished by antioxidant drugs but does not up-regulate superoxide dismutase and glutathione peroxidase. *Brain Res.* 2004;1027(1–2):30–37. Doi: 10.1016/j.brainres.2004.08.067.
11. Kasazaki K, Yasukawa K, Sano H, Utsumi H. Non-invasive analysis of reactive oxygen species generated in NH_4OH -induced gastric lesions of rats using a 300 MHz in

vivo ESR technique. *Free Radic Res.* 2003;37(7):757–766. Doi: 10.1080/1071576031000103069.

12. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, McCay PB. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial «stunning» is a manifestation of reperfusion injury. *Circ. Res.* 1989; 65(3):607–622. Doi: 10.1161/01.res.65.3.607.

13. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. Doi: 10.1152/physrev.00009.2003

14. Clement S, Campbell JM, Deng W, Guller A, Nisar S, Liu G, Wilson BC, Goldys EM. Mechanisms for tuning engineered nanomaterials to enhance radiation therapy of cancer. *Adv Sci (Weinh).* 2020;7(24):2003584. Doi: 10.1002/adv.202003584.

Информация об авторах

Семенцов Андрей Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, ассистент кафедры физиологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия, e-mail: hamkot@sibmail.com, ORCID: 0000-0002-6991-4930.

Нарыжная Наталия Владимировна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: natalynar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2264-1928.

Сиротина Мария Александровна – лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4502-0836.

Маслов Леонид Николаевич – д-р. мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-6020-1598.

Authors information

Sementsov Andrey S. – Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Assistant, Department of Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia, e-mail: hamkot@sibmail.com, ORCID: 0000-0002-6991-4930.

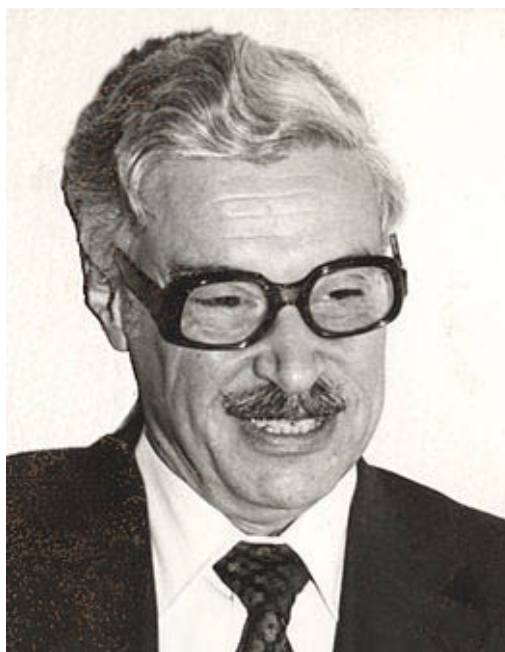
Naryzhnaya Natalia V. – MD, DSc, Principal Investigator, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, e-mail: natalynar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2264-1928.

Sirotina Maria A. – laboratory assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4502-0836.

Maslov Leonid N. – MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, e-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-6020-1598.

100 лет со дня рождения всемирно известного грузинского патофизиолога профессора Георгия Иосифовича Мchedlishvili

100 years since the birth of worldwide famous Georgian professor of pathophysiology Giorgi Iosifovich Mchedlishvili



Георгий Иосифович Мchedlishvili
(16 июня 1921 г. – 14 апреля 2014 г.). Грузинский патофизиолог, специалист в области исследования микроциркуляции и мозгового кровообращения
Giorgi Iosifovich Mchedlishvili (June 16, 1921 – April 14, 2014).
Georgian professor of pathophysiology, expert
in the area of microcirculation and cerebral
circulation investigations

Г. И. Мchedlishvili родился 16 июня 1921 г. в Тбилиси. В 1944 г. Георгий Иосифович окончил лечебный факультет Тбилисского медицинского института, а в 1947 г. – аспирантуру по специальности «Патологическая физиология». В 1948–1952 гг. преподавал на кафедре патологической физиологии Тбилисского медицинского института. С 1952 г. работал в Институте физиологии им. И. С. Бериташвили АН Грузии ученым секретарем (1952–1960), руководителем научных подразделений: отдела патофизиологии (до 1963 г.), лаборатории физиологии и патологии кровообращения, с 1986 г. – Республиканского центра микроциркуляторных исследований.

Научную работу в Институте физиологии им. И. С. Бериташвили АН Грузии начал еще в 1942 г., будучи студентом. В этом институте он вел свою научную деятельность до конца жизни и руководил тремя указанными выше научными подразделениями. Кандидатскую диссертацию (под руководством профессора В. В. Воронина) он защитил в 1947 г., а докторскую – в 1957 г.

Основное направление научных исследований Георгия Иосифовича – нормальная и патологическая

физиология микроциркуляции и периферического кровообращения (в основном головного мозга). Его научная продукция охватывает до 700 публикаций. В том числе 7 научных монографий, 13 книг были изданы под его редакторством (среди них 8 на английском языке), более 370 научных статей (среди них 130 на английском языке), 25 статей в энциклопедиях, 4 научно-популярные книги и более 300 тезисов научных докладов.

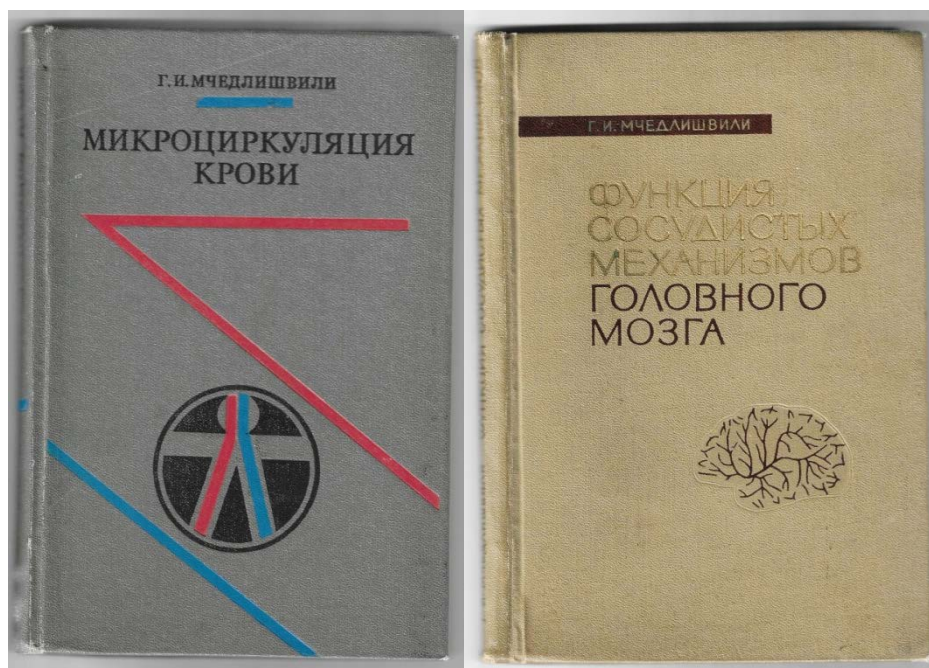
Профессор Г. И. Мchedlishvili впервые показал (1956), что концентрация эритроцитов в циркулирующей крови (гематокрит) подвергается закономерным изменениям в разных частях кровеносной системы как в нормальных условиях, так и при патологических состояниях.

Георгий Иосифович обосновал концепцию о структурировании потока крови как основе ее реологических свойств в просвете микрососудов. Согласно этой концепции, нарушения нормального структурирования потока крови вызывают нарушения ее текучести в микрососудах, что имеет значение в развитии артериальной гипертензии, инфаркта головного мозга, инфаркта миокарда, диабета, воспаления и пр.

Профессор Г. И. Мchedlishvili показал, что развитие сосудистого спазма зависит от специфических нарушений процессов сокращения-расслабления гладких мышц соответствующих мозговых артерий. Выявил роль специфических изменений механических свойств мозговой ткани в развитии отека головного мозга; ввел патофизиологическое понятие «предотек головного мозга» (1981). Впервые описал два физиологических явления, зарегистрированные как **научные открытия**: «Закономерности распределения эритроцитов в кровеносной системе человека и животных» (1954), а также «Регулирование мозгового кровообращения магистральными и пиллярными артериями» (1959).

Георгий Иосифович состоял членом редколлегий журналов «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Experimental Neurology», «Blood Vessels», «Microcirculation» (предыдущее издание), «Microcirculation, Endothelium, Lymphatics», был сопредседателем журнала «Microcircular Research».

В 1963–1999 гг. Георгий Иосифович организовал семь международных симпозиумов по проблемам микроциркуляции и мозгового кровообращения; доклады и дискуссии по этим симпозиумам опубликованы под редакцией Г. И. Мchedlishvili на русском и английском языках в Грузии, Венгрии, США и Японии.



Монографии Г. И. Мchedlishvili, посвященные микроциркуляции и мозговому кровообращению

Monographs by G. I. Mchedlishvili dedicated to microcirculation and cerebral circulation

Профессор Г. И. Мchedlishvili подготовил большое количество кандидатов и докторов наук. Он читал лекции в университетах Польши (Вроцлав, Варшава), Швеции (Лунд, Гетеборг), Германии (Кельн, Марбург, Гамбург, Тюбинген, Аахен), США (Филадельфия, Балтимор, Лос-Анджелес, Сан-Диего, Айова).

Ниже приводится перечень научных монографий, опубликованных профессором Г. И. Мchedlishvili:

- Г. И. Мchedlishvili. «Капиллярное кровообращение» (АН Груз. ССР, Тбилиси, 1958);
- «Функция сосудистых механизмов головного мозга» (Л.: «Наука» Ленинград. отд., 1968);
- G. Mchedlishvili. Vascular Mechanisms of the Brain. Plenum Publishing Corporation (New York and London, 1972);

- Г. И. Мchedlishvili. «Спазм артерий головного мозга» (Тбилиси: «Мецниереба», 1977);

- G. Mchedlishvili. «Arterial Behavior and Blood Circulation of the Brain» (New York; London: «Plenum Press», 1986);

- G. Mchedlishvili, M. Y. Purves, A. G. B. Kovách (Eds.). «Regulation of Cerebral Circulation. Proc. of the 4th Tbilisi Symposium» (Budapest: «Akadémiai Kiadó», 1979);

- G. Mchedlishvili, M. Tomita, R. Tuma (Eds.). «Microcirculation of the Brain. A Synoptic View by World Experts». (New York: «NOVA Science Publishers», 1992.

В настоящее время исследования, заложенные Георгием Иосифовичем, продолжают в двух научных подразделениях Центра экспериментальной биомедицины имени И.С. Бериташвили (новое название Института физиологии им. Бериташвили).

Заведующий Отделом кровообращения и метаболизма головного мозга
Центра экспериментальной биомедицины имени И. С. Бериташвили,
Советник президента Национальной академии наук Грузии академик *Н. П. Мутагвария*

Уважаемые коллеги!

30 марта 2021 года состоялась онлайн-конференция «Перспективы внедрения диагностики микроциркуляции, тканевой перфузии в клиническую практику». Организаторами мероприятия выступили Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербургское общество патофизиологов и Шанхайский Российско-Китайский центр кооперации медицины и биотехнологий.

С видеозаписью конференции вы можете ознакомиться в разделе «Новости» на официальном сайте журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» по следующей ссылке: www.microcirc.ru

С уважением, редакция журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция»

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

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 150–200 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 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 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 изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписную 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 помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

• Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

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 – д-р мед. наук, профессор *Н. Н. Петрищев*
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор *Т. Д. Власов*
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор *С. Н. Тульцева*
Ответственный секретарь – канд. биол. наук *В. А. Пугач*

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 150–200 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 blood circulation 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*
Scientific Editor – *S. N. Tultseva*
Executive Secretary – *V. A. Pugach*
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