



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

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 21

2022

№ 1 (81)

Содержание Contents

Обзоры

Reviews

Милуков В. Е., Шарифова Х. М., Нгуен К. К.
Регуляция жизнедеятельности клеток, тканей
и органов в организме человека и механизмы
ее реализации (обзор)

5 Milyukov V. Y., Sharifova H. M., Nguen K. K.
Regulation of the vital activity of cells, tissues
and organs in the human body and mechanisms
for its implementation (review)

Крупаткин А. И., Дорохин А. И., Адрианова А. А.
Роль микроциркуляции костной ткани
в ее жизнедеятельности и репаративной регенерации.
Современные методы неинвазивного исследования

12 Krupatkin A. I., Dorokhin A. I., Adrianova A. A.
Bone tissue microcirculation's role in its life
and repair regeneration. Modern methods
of non-invasive research

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В.,
Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н.,
Трофимов В. И., Власов Т. Д.**
Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов
с ревматоидным артритом на фоне снижения
активности заболевания: проспективное исследование

**18 Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V.,
Lapin S. V., Galkina O. V., Levykina E. N.,
Trophimov V. I., Vlasov T. D.**
Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction
of disease activity in patients with rheumatoid arthritis:
a prospective study

**Куликов Д. И., Зверев Д. А., Стрелков Д. А.,
Пищугин А. С.**
Кальциноз аортального клапана как возможный
предиктор парапротезной регургитации после
транскатетерной имплантации протеза
аортального клапана

**27 Kulikov D. I., Zverev D. A., Strelkov D. A.,
Pishchugin A. S.**
Calcification of the aortic valve as a possible predictor
of paraprosthetic regurgitation after transcatheter aortic
valve implantation

Логаткина А. В., Терехов И. В., Никифоров В. С.
Взаимосвязь вазоактивных и нейроэндокринных
механизмов с состоянием антиоксидантной защиты
у больных с артериальной гипертензией

36 Logatkina A. V., Terekhov I. V., Nikiforov V. S.
Correlation of vasoactive and neuroendocrine
mechanisms with the state of antioxidant defense
in patients with arterial hypertension

<p>Вахитов М. Ш., Васильев В. В., Лапекин С. В., Улимбашева З. М., Бубнова Н. А. Значение анатомического строения лимфатической системы нижних конечностей в развитии хронического венозного отека при варикозной болезни вен</p>	<p>46 Vakhitov M. Sh., Vasiliev V. V., Lapekin S. V., Ulimbasheva Z. M., Bubnova N. A. The role of the anatomical structure of the lymphatic system of lower limbs in the development of chronic venous edema in varicose veins disease</p>
<p>Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)</p>	
<p>Мошкин А. С., Халилов М. А., Бочкарев А. Б. Особенности микроциркуляции экспериментальных ран в условиях локальной иммунотерапии</p>	<p>53 Moshkin A. S., Khalilov M. A., Bochkarev A. B. Distinction of experimental wounds microcirculation under local immunotherapy</p>
<p>Павлов А. В., Пронин Н. А., Глуховец И. Б., Секисова Е. В., Дронова Е. А., Иванов М. И. Кровоснабжение тела и хвоста поджелудочной железы человека</p>	<p>59 Pavlov A. V., Pronin N. A., Glukhovets I. B., Sekisova E. V., Dronova E. A., Ivanov M. I. The body and tail blood supply of the human pancreas</p>
<p>Дружининский Д. А., Полещенко Я. И., Процак Е. С., Галагудза М. М., Минасян С. М., Борщев Ю. Ю., Кутенков А. А., Сонин Д. Л. Исследование эффективности гипотермической перфузии висцеральных полостей донора с остановкой кровообращения для продления жизнеспособности миокарда донорского сердца в эксперименте</p>	<p>65 Druzhininsky D. A., Poleschenko Ya. I., Protsak E. S., Galagoudza M. M., Minasian S. M., Borshev Yu. Yu., Kutenkov A. A., Sonin D. L. Research efficiency of hypothermia perfusion of donor visceral cavities with circulatory arrest to prolong myocardium vital capacity of donor heart in experiment</p>
<p>Андреева И. В., Виноградов А. А., Телия В. Д., Симаков Р. Ю. Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста</p>	<p>71 Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Telia V. D., Simakov R. Yu. Impact of food load test on microcirculation parameters in the liver of rats of different gender and age</p>
<p>Лекции</p>	
<p>Власов Т. Д., Яшин С. М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова?</p>	<p>78 Vlasov T. D., Yashin S. M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid?</p>
<p>Акопов А. Л., Ильин А. А., Сидельникова Э. В. Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы</p>	<p>87 Akopov A. L., Ilin A. A., Sidelnikova E. V. Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem</p>
<p>Правила для авторов</p>	<p>95 Author guidelines</p>

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

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

V. I. Amosov (Saint-Petersburg, Russia)
Senior Associate Editor,

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

V. A. Pugach (Saint-Petersburg, Russia)
Executive Secretary,

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

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

V. I. Kozlov (Moscow, Russia),

A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),

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

A. N. Ivanov (Saratov, 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 Власов Т. Д. — главный редактор
(Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Амосов В. И. — 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 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),

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

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. м. н., доцент Иванов А. Н. (Саратов),

д. б. н., профессор Кошелёв 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 Милюков 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: 28.02.2022 г.

Формат: А4

Печать офсетная

Тираж 1000

Заказ № 188

Дорогие коллеги!



Вашему вниманию представлен первый номер журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» в 2022 г., который посвящен теме связи структуры и функции в организации системы кровообращения, проблемам патогенеза и коррекции гемодинамических нарушений у различных категорий пациентов.

В номере представлены оригинальные работы из крупных научных центров и вузов России. В целом, несмотря на казалось бы узкую выбранную направленность тематического номера, содержание публикаций в нем получилось многоплановым, что вполне закономерно отражает расширение наших диагностических возможностей, показывает достижения и, что особен-

но важно, ставит новые вопросы и определяет направления поиска. Безусловно, без проведения на современном уровне экспериментальных исследований понять патогенетические аспекты и патофизиологические механизмы микроциркуляторных расстройств при различных заболеваниях не представляется возможным. Именно поэтому в настоящем номере равно широко представлены как клинические, так и экспериментальные исследования.

Надеюсь, что интересные статьи, представленные в этом номере, будут полезны широкому кругу клиницистов и ученых, занимающихся проблемами патофизиологии регионарного кровообращения. Желаю интересного и продуктивного чтения всем получателям журнала, а его авторам и издателям выражаю искреннюю благодарность.

С уважением, член редакционного совета журнала
«Регионарное кровообращение и микроциркуляция»
доктор медицинских наук, профессор *Владимир Ефимович Милюков*

УДК 611.08+612.06

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-5-11

В. Е. МИЛЮКОВ, Х. М. ШАРИФОВА, К. К. НГУЕН

Регуляция жизнедеятельности клеток, тканей и органов в организме человека и механизмы ее реализации (обзор)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия
119048, Россия, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2
E-mail: Milyucov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.22 г.; принята к печати 18.02.22 г.

Резюме

Единство организма и внешней среды осуществляется нервной системой и гуморальным путем. Исходя из этого, все разнообразие механизмов регуляции функциональной активности человеческого организма специалисты традиционно классифицируют на нервные и гуморальные процессы, указывая при этом, что они практически неотделимы и составляют единую систему. Преимущества одной системы компенсируют возможные недочеты другой, однако уязвимость нервно-рефлекторного механизма регуляции крайне высока, а изученность нервной регуляции лучше, поскольку она поддается регистрации инструментальными аппаратами. При этом очевидно, что гуморальная регуляция является одним из эволюционно наиболее ранних механизмов регуляции процессов жизнедеятельности и, следовательно, наиболее опробованным в практическом использовании и, в связи с сохранением этого способа регулирования гомеостаза в организме, наиболее надежным и эволюционно проверенным, а исследование гуморальных механизмов регуляции функций клеточного и органного уровня затруднено обширностью подчиненных тканей. Необходима дальнейшая кропотливая исследовательская работа по изучению как возможностей гуморальной регуляции в организме человека, так и реактивности гемодинамической системы. Эта работа может явиться важнейшим фактором развития доказательной медицины, обоснования лечебной тактики при различных патологических процессах, объективизации контроля и оценки результатов проводимого лечения.

Ключевые слова: механизмы регуляции процессов жизнедеятельности, нервная регуляция, гуморальная регуляция, гемодинамическая система

Для цитирования: Милюков В. Е., Шарифова Х. М., Нгуен К. К. Регуляция жизнедеятельности клеток, тканей и органов в организме человека и механизмы ее реализации (обзор). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):5–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-5-11.

UDC 611.08+612.06

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-5-11

V. Y. MILYUKOV, H. M. SHARIFOVA, K. K. NGUEN

Regulation of the vital activity of cells, tissues and organs in the human body and mechanisms for its implementation (review)

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119048
E-mail: Milyucov@mail.ru

Received 13.01.22; accepted 18.02.22

Summary

The unity of the organism and the ambient environment is realized by the nervous system and the humoral regulation. Based on this, all the variety of mechanisms for the functional activity regulation of the human body, experts traditionally classify into nervous and humoral processes, indicating that they are practically inseparable and constitute a united system. The advantages of one system compensate for possible shortcomings of the other, however, the vulnerability of the neuro-reflex mechanism of regulation is extremely high, and the state of knowledge of nervous regulation is higher, since it is amenable to registration by instrumental devices. At the same time, it is obvious that humoral regulation is one of the evolutionarily earliest mechanisms for regulating vital processes and, therefore, the most tested in practical use and, due to the preservation of this method of regulating homeostasis in the body, the most reliable and evolutionarily proven, but the study of humoral mechanisms regulation of the functions on the cellular and organ level is complicated by the vastness of subordinate tissues. Further painstaking research work is needed to study both the possibilities of humoral regulation in the human body and further study of the hemodynamic system reactivity. This work can be the most important factor in the development of evidence-based medicine, validation of treatment policy for various pathological processes, objectification of control and estimated results of treatment.

Keywords: mechanisms of regulation of vital processes, nervous regulation, humoral regulation, hemodynamic system

For citation: Milyukov V. Y., Sharifova H. M., Nguen K. K. Regulation of the vital activity of cells, tissues and organs in the human body and mechanisms for its implementation (review). Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):5–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-5-11.

Регуляция функций клеток, тканей и органов в многоклеточном организме, взаимосвязь между ними, т. е. целостность организма, а также единство организма и внешней среды осуществляются нервной системой и гуморальным путем. Исходя из этого, все разнообразие механизмов регуляции функциональной активности человеческого организма специалисты традиционно классифицируют на нервные и гуморальные процессы, указывая при этом, что они практически неотделимы и составляют единую систему [1, 2]. Задача этой регулирующей системы – обеспечение постоянства внутренней среды организма. В живом организме нервная и гуморальная регуляция различных функций осуществляется по принципу саморегуляции, т. е. автоматически [3]. По этому принципу регуляции поддерживается на определенном уровне кровяное давление, постоянство состава и физико-химических свойств крови, температура тела, в строго согласованном порядке изменяется обмен веществ, деятельность сердца, дыхательной и других систем органов во время физической работы и т. д. Благодаря этому поддерживаются определенные сравнительно постоянные условия, в которых протекает деятельность клеток и тканей организма, или, другими словами, сохраняется постоянство внутренней среды. Человеческий организм, используя свойства саморегулирования внутренних процессов под внешним воздействием, реализует важнейшее свойство – адаптацию к изменяющимся внешним условиям. Благодаря этому люди приспосабливаются к изменениям извне, а вид получает возможность сохраняться в природе.

При этом общепризнанным является заключение, что гуморальная регуляция является одним из эволюционно наиболее ранних механизмов регуляции процессов жизнедеятельности. Первые живые существа появились в воде, и их жизнедеятельность регулировалась химическими веществами, растворенными в окружающей среде, частично проникающими внутрь живой клетки и также вырабатываемыми внутри этой клетки. Следовательно, сам принцип регуляции с помощью веществ, растворенных в жидкостях, т. е. гуморальная регуляция, появился одновременно с возникновением жизни на Земле и до появления передачи информации с помощью нервных элементов еще оставался не один миллион лет [2, 4, 5].

Формированию представлений об изолированности нервных и гуморальных механизмов способствовала обособленность центральной нервной системы от иммунных процессов гематоэнцефалическим барьером. Однако в настоящее время известно множество экспериментальных свидетельств об избирательной проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунокомпетентных сигнальных молекул и клеток. Цитокины, образующиеся в периферической крови, проникают через гематоэнцефалический барьер в цереброспинальную жидкость и межклеточные пространства головного и спинного мозга и влияют на функции центральной нервной системы.

Однако в современной литературе достаточно часто цитируется утверждение, что у высокоорганизованных животных, включая человека, составляя единую

систему нейрогуморальной регуляции, тем не менее гуморальная регуляция контролируется и подчинена нервной регуляции [6–8]. Это утверждение, по нашему мнению, ошибочно ориентирует медицинскую аудиторию на то, что возможности гуморальной регуляции в организме человека ограничены, т. е. ориентирует на второстепенность ее регуляторной функции, осуществляемой посредством сосудистой системы организма, и снижает мотивацию научно-исследовательской работы этой направленности.

Несмотря на явную взаимосвязь механизмов нервной и гуморальной регуляции, на уровне биологической и морфофункциональной единицы они имеют существенные различия [6–10].

Нервная регуляция осуществляется за счет распространения электрических импульсов – потенциалов действия (ПД) по проводящим структурам, сформированным безмиелиновыми и миелиновыми волокнами. При этом механизмы проведения возбуждения в безмиелиновых и миелиновых волокнах различны.

Так, по безмиелиновым волокнам возбуждение проводится к внутренним органам от нервных центров, и:

- возбуждение распространяется непрерывно и все волокно сразу охватывается возбуждением;
- возбуждение распространяется с небольшой скоростью;
- возбуждение распространяется с декриментом (уменьшение силы тока к концу нервного волокна).

У миелиновых волокон имеется оболочка, обладающая высоким электрическим сопротивлением, а также участки волокна, лишённые оболочки – перехваты Ранвье. В миелинизированном волокне токи проводятся только в зонах, не покрытых миелином (перехватах Ранвье). В этих участках генерируется очередной потенциал действия (ПД). По миелиновым волокнам возбуждение распространяется от анализаторов к центральной нервной системе (ЦНС), к скелетным мышцам, т. е. там, где требуется высокая скорость ответной реакции, и:

- распространение ПД в миелинизированных нервных волокнах осуществляется скачкообразно от перехвата к перехвату, т. е. возбуждение (ПД) как бы «перепрыгивает» через участки нервного волокна, покрытые миелином, от одного перехвата к другому и все волокно сразу не охватывается возбуждением;

– возбуждение распространяется с большой скоростью;

– возбуждение распространяется без декримента.

Однако проведение нервного импульса по нервному волокну возможно лишь в том случае, если сохранена его анатомическая и физиологическая целостность, т. е. передача возбуждения возможна только по структурно и функционально не изменённому, неповреждённому нерву. Различные факторы, воздействующие на нервное волокно (ишемическое повреждение, химическое и физическое воздействие, охлаждение, аутоиммунное разрушение миелиновой оболочки нерва при рассеянном склерозе и т. д.) могут приводить к нарушению его физиологической

целостности, т. е. к нарушению механизмов передачи возбуждения. В этих случаях, даже при сохранении анатомической целостности, проведение возбуждения по нервному волокну нарушается [11–13]. Следовательно, механизм нервной регуляции является достаточно требовательным к условиям функциональной деятельности и хрупким. Гуморальная регуляция у человека осуществляется через жидкие среды, составляющие внутреннюю среду организма, различными химическими веществами, которые вырабатываются как в самом организме, так и поступают из внешней среды. В гуморальной регуляции участвуют биологически активные вещества, поступающие из пищеварительной системы (витамины, аминокислоты, электролиты и др.) и образованные в процессе обмена веществ (CO_2 , амины и медиаторы), вырабатываемые эндокринными железами гормоны и тканевые вещества (простагландины, кинины, пептиды) [14–16]. Гуморальные регуляции подразделяют на эндокринные и местные. Эндокринные регуляции осуществляются через железы внутренней секреции и гормоны, ими вырабатываемые, являющиеся биологически активными веществами, переносимыми кровью и оказывающими специфические регуляторные влияния на жизнедеятельность клеток и тканей [16]. Ответная реакция на действие гормона может быть лишь со стороны тех клеток (мишеней), на мембранах, в цитозоле или ядре которых имеются рецепторы к соответствующему гормону [17].

Местные гуморальные регуляции осуществляются за счет биологически активных веществ, вырабатываемых клеткой и не поступающих в кровоток, а действующих на продуцирующую их клетку и ее ближайшее окружение, распространяясь за счет диффузии по межклеточной жидкости. Такие регуляции подразделяют на регуляцию обмена веществ в клетке за счет метаболитов, аутокринию, паракринию, юкстакринию, взаимодействия через межклеточные контакты [15, 16].

Механизм регуляторного действия гормонов основан на стимуляции или угнетении каталитической активности ферментов и изменении проницаемости клеточных мембран.

Различают три вида механизма: мембранный, мембранно-внутриклеточный, внутриклеточный (цитозольный) [16].

Мембранный вид механизма обеспечивает связывание гормонов с клеточной мембраной и в месте связывания изменяет ее проницаемость для глюкозы, аминокислот и некоторых ионов. Например, гормон поджелудочной железы инсулин повышает транспорт глюкозы через мембраны клеток печени и мышечной ткани, где из глюкозы синтезируется глюкагон.

При реализации мембранно-внутриклеточного вида механизма гормоны не проникают в клетку, а влияют на обменные процессы в ней через внутриклеточные химические посредники. Таким действием обладают белково-пептидные гормоны и производные аминокислот, а в качестве внутриклеточных химических посредников выступают циклические нуклеотиды: циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический 3',5'-гуанозинмонофос-

фат (цГМФ), а также простагландины и ионы кальция [17–21]. На образование циклических нуклеотидов гормоны влияют через ферменты – аденилатциклазу (для цАМФ) и гуанилатциклазу (для цГМФ). Аденилатциклаза встроена в мембрану клетки и состоит из трех частей: рецепторной (R), сопрягающей (N), каталитической (C). Рецепторная часть включает в себя набор мембранных рецепторов, которые находятся на внешней поверхности мембраны. Каталитическая часть является ферментным белком, т. е. собственно аденилатциклазой, которая превращает АТФ в цАМФ. Механизм действия аденилатциклазы осуществляется следующим образом. После связывания гормона с рецептором образуется комплекс «гормон – рецептор», затем происходит образование комплекса N-белок-ГТФ (гуанозинтрифосфат), который активизирует каталитическую часть аденилатциклазы. Сопрягающая часть представлена особым N-белком, расположенным в липидном слое мембраны. Активация аденилатциклазы приводит к образованию цАМФ внутри клетки из АТФ. Под действием цАМФ и цГМФ происходит активация протеинкиназ, которые находятся в цитоплазме клетки в неактивном состоянии. В свою очередь, активированные протеинкиназы активируют внутриклеточные ферменты, которые, действуя на ДНК, участвуют в процессах транскрипции генов и синтеза нужных ферментов [19–22].

Внутриклеточный (цитозольный) вид механизма действия характерен для стероидных гормонов, которые имеют меньшую величину молекул, чем белковые гормоны. В свою очередь, они относятся к липофильным веществам по физико-химическим свойствам, что позволяет им легко проникать через липидный слой плазматической мембраны. Проникнув внутрь клетки, стероидный гормон взаимодействует со специфическим белком-рецептором (R), находящимся в цитоплазме, образуя гормон-рецепторный комплекс (ГРа). Этот комплекс в цитоплазме клетки подвергается активации и проникает через ядерную мембрану к хромосомам ядра, вступая с ними во взаимодействие. При этом происходит активация генов, сопровождающаяся образованием РНК, что приводит к усиленному синтезу соответствующих ферментов. В данном случае белок-рецептор служит посредником в действии гормона, однако он приобретает эти свойства только после его соединения с гормоном.

Физиологическое действие гормонов весьма разнообразно. Они оказывают выраженное влияние на обмен веществ, дифференциацию тканей и органов, рост и развитие. Гормоны участвуют в регуляции и интеграции многих функций организма, адаптируя его к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды, поддерживают гомеостаз.

Наряду с непосредственным влиянием на ферментные системы тканей, действие гормонов на строение и функции организма может осуществляться и более сложными путями при участии нервной системы. Гуморальная передача нервных импульсов химическими веществами – медиаторами – осуществляется как в центральной, так и в периферической нервной системе. В этом случае гормоны воздействуют на

интерорецепторы (хеморецепторы), расположенные в стенках кровеносных сосудов. Раздражение хеморецепторов служит началом рефлексной реакции, которая изменяет функциональное состояние нервных центров.

Из вышеприведенного сравнения очевидно, что нервная регуляция, в отличие от гуморальной, четко целенаправленная – импульс перемещается по нервному волокну в строго предназначенную зону, а гуморальный сигнал с током крови распространяется по всему организму и реакция тканей зависит от присутствия в них молекулярных рецепторов. Нервный механизм регуляции обладает большой точностью или локальностью регуляции, по типу «телеграфа», за счет проведения сигналов по нервным волокнам (через синапсы), а гуморальный механизм регуляции можно назвать генерализованным по типу «радио» за счет передачи сигналов (гормонов) током крови и наличием рецепторов к ним в клетках-мишенях. Анализ специфичности участия регуляторных процессов различной природы может быть проведен также и при учете временного фактора протекания процессов. Скорость передачи сигналов выше по нервному волокну, а не в жидких средах организма, и может достигать 120 м/с в нервных волокнах типа А-альфа, но время сохранения сигнала в нервной системе короткое, так как период полураспада нейромедиаторов составляет обычно миллисекунды и секунды [13, 14]. Поэтому и функциональная реакция контролируемого нервной системой органа быстрая. Гуморальный же механизм регуляции функций организма обладает низкой скоростью передачи химических веществ (максимальная скорость кровотока в аорте – 0,5–1 м/с, время кругооборота крови – не менее 22 с), но большей длительностью, так как период полураспада гормонов составляет секунды, минуты, десятки минут, а для отдельных гормонов – часы или сутки [15, 17, 18].

Из вышесказанного можно сделать заключение, что возможности гуморальной регуляции в организме человека ограничены. Ведь она воздействует сравнительно медленно – требуется выработка химических соединений, их поступление в русло крови и достижение подконтрольной области. Но, даже соглашаясь с тем, что быстрая регуляция функций в организме человека осуществляется в большинстве случаев с помощью рефлекторной дуги, необходимо отметить, что и в ней взаимосвязь между сигнальными молекулами осуществляется посредством гуморальных факторов, и именно они корректируют восприимчивость рецепторов и их функциональные возможности.

Кроме того, нервные окончания подходят не к каждой клетке. Окончания нервных отростков взаимодействуют с целыми группами клеток, а медиатор, выделившийся из нервного окончания, распространяется по межтканевой жидкости или распространяется с током крови, выступая в роли гормона.

Особенно важно, что, когда некоторые изменения в среде требуют стойкого изменения активности всего организма или отдельных систем, именно в этих случаях гуморальная регуляция оказывается намного эффективнее нервной, потому что действие гормона продолжительное, оно не прекращается даже при

значительном снижении его концентрации. В этом основная особенность гуморальной регуляции, что актуально для сохранения постоянства внутренней среды организма.

Основным инструментом для реализации гуморального механизма регуляции в организме человека является сосудистая система. Химические вещества по сосудистой системе переносятся кровью по всему организму и оказывают воздействие на функции различных органов, существенно изменяя обмен веществ в клетках и тканях.

Несмотря на постоянство состава и физико-химических свойств крови, обеспечивающее стабильность внутренней среды и функциональное единство всех частей организма, в нем происходят довольно резкие и достаточно специфичные изменения при различных патологических процессах. Это обусловлено широким диапазоном функций крови:

– *трофическая* доставка к тканям и органам питательных веществ. Кровь нигде непосредственно не соприкасается с клетками органов (за исключением костного мозга и селезенки), питательные вещества переходят из нее к клеткам через тканевую межклеточную жидкость, заполняющую межклеточное пространство;

– *эскреторная* функция. В кровь поступают продукты метаболизма, основная часть которых переносится кровью к органам выделения – почкам, потовым железам, легким и т. д.;

– *дыхательная* функция. Кровью осуществляется перенос кислорода от легких к тканям, а углекислого газа – в обратном направлении;

– *терморегуляционная* функция. Кровь, имея в своем составе большое количество воды и, следовательно, обладая высокой теплоемкостью, аккумулирует в себе тепло и равномерно его распределяет по органам и тканям. При избытке тепла в организме кровь через периферические сосуды отдает часть его в виде испарения;

– *защитная* функция. Кровь предохраняет организм от действия микробов, вирусов и их токсинов. Эта функция осуществляется за счет бактерицидных свойств крови, фагоцитарной активности лейкоцитов, иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, ответственных за тканевую и клеточный иммунитет;

– *гуморальная регуляция*. Кровь переносит к органам и системам органов гормоны, медиаторы, электролиты, клеточные метаболиты. Эту функцию называют коммуникационной, или проводящей.

В стенках сосудов располагаются многочисленные рецепторы, обладающие способностью возбуждаться при изменении величины кровяного давления и химического состава крови. Величина сосудистого тонуса определяется уровнем активности отдельных гладкомышечных клеток того или иного региона сосудистой сети. Гладкая мускулатура сосудов обладает способностью сохранять активное напряжение на протяжении длительного периода времени [23]. В большинстве сосудов есть некоторое количество гладкомышечных клеток пейсмекеров, которые спонтанно деполяризуются и возбуждают соседние клетки. При этом сокращения клеток-пейсмекеров не

зависят от иннервации сосуда и наблюдаются даже после его денервации. Благодаря этому явлению стенки сосудов даже в покое находятся в состоянии некоторого напряжения (миогенный базальный тонус) [24]. Некоторые сосуды (мозговые, венечные, почечные) способны поддерживать постоянную объемную скорость кровотока даже при колебаниях артериального давления. В головном мозге и почках кровотока остается практически неизменным при изменениях давления в диапазоне от 60–80 до 160–180 мм рт. ст. [23–25]. Относительная независимость перфузии органа от величины артериального давления обеспечивается миогенной ауторегуляцией периферического кровотока. В 1902 г. Бейлиссом был предложен механизм, посредством которого сопротивление сосудов может адаптироваться к изменениям перфузионного давления так, чтобы обеспечивать относительно постоянный органной кровоток [26]. По мнению Бейлисса, повышение трансмурального давления, растягивая сосудистую стенку, вызывает усиление сокращения гладких мышц, что приводит к увеличению сопротивления сосудов току крови. Напротив, уменьшение натяжения сосудистой стенки (при снижении внутрисосудистого давления) обуславливает снижение гладкомышечного тонуса, что, естественно, сопровождается уменьшением сосудистого сопротивления и увеличением кровотока [26]. При этом важно то, что миогенная ауторегуляция не зависит от влияния вегетативной части нервной системы, поэтому она сохраняется даже после перерезки сосудодвигательных нервов [25, 27].

Хорошо известны обширные связи сердца с различными отделами нервной системы (спинной, продолговатый мозг, гипоталамус, кора больших полушарий), которые создают условия для разнообразных рефлекторных воздействий на деятельность сердца, осуществляемых через вегетативную нервную систему. Однако и в сердце существует собственная система регуляции – интеркардиальная регуляция, представленная ганглиозными клетками Догеля. Клетки Догеля образуют в сердце как холин-, так и адренэргические системы, выделяющие, соответственно, медиатор ацетилхолин и норадреналин [28]. Если взять животное (собаку), удалить сердце, а затем вновь данное сердце поместить в организм, сшив соответствующие сосуды, то сердце окажется денервированным, но при физической нагрузке ритм и сила сердечных сокращений собаки будут меняться. Так, наличие интракардиальной регуляции позволяет проводить пересадку сердца от одного человека к другому [29, 30].

Кроме того, гуморальные влияния на деятельность сердца реализуются гормонами, некоторыми электролитами и другими высокоактивными веществами, поступающими в кровь и являющимися продуктами жизнедеятельности многих органов и тканей организма. Так, важное значение для регуляции деятельности сердца имеют *катехоламины*, к которым относятся норадреналин (медиатор) и адреналин (гормон). Катехоламины оказывают на сердце влияние, аналогичное воздействию симпатических нервов. Катехоламины стимулируют обменные процессы

в сердце, повышают расход энергии и тем самым увеличивают потребность миокарда в кислороде. Адреналин одновременно вызывает расширение коронарных сосудов, что способствует улучшению трофики миокарда. В регуляции деятельности сердца важную роль играют гормоны коры надпочечников и щитовидной железы. Гормоны коры надпочечников – *минералокортикоиды* – увеличивают силу сердечных сокращений миокарда. Гормон щитовидной железы – *тироксин* – повышает обменные процессы в сердце и увеличивает его чувствительность к воздействию симпатических нервов. Исходя из приведенных примеров, становятся очевидными тесное взаимодействие и взаимосвязь таких элементов регуляторной системы, как гуморальная регуляция и сосудистая система как инструмент реализации гуморальной регуляции.

Поддержание постоянства параметров внутренней среды организма в меняющихся условиях внешней и внутренней среды обеспечивается единым регуляторным механизмом организма, включающим в себя процессы нервной, гуморальной и иммунной природы [31, 32]. Объединение этих процессов на основе единства первичных механизмов их функционирования послужило основанием для пересмотра ранее существовавших представлений о взаимосвязях функций нервной, эндокринной и иммунной природы и привело к их объединению под названием *нейроиммунноэндокринной регуляции* [33–36].

Результатом как отличий, так и сходства гуморальных и нервных механизмов контроля деятельности внутренних органов является целостность человека как биологической единицы.

Преимущества одной системы компенсируют возможные недочеты другой, однако уязвимость нервно-рефлекторного механизма регуляции крайне высока, а изученность нервной регуляции лучше, поскольку она поддается регистрации инструментальными аппаратами. При этом очевидно, что гуморальная регуляция является одним из эволюционно наиболее ранних механизмов регуляции процессов жизнедеятельности и, следовательно, наиболее опробованным в практическом использовании и, в связи с сохранением этого способа регулирования гомеостаза в организме, наиболее надежным и эволюционно проверенным, а исследование гуморальных механизмов регуляции функций клеточного и органного уровня затруднено обширностью подчиненных тканей. Это указывает на необходимость дальнейшей кропотливой исследовательской работы по изучению как возможностей гуморальной регуляции в организме человека, так и реактивности гемодинамической системы как инструмента ее реализации, что может явиться важнейшим фактором развития доказательной медицины, обоснования лечебной тактики при различных патологических процессах, объективизации контроля и оценки результатов проводимого лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Ramsay DS, Woods SC. Clarifying the Roles of Homeostasis and Allostasis in Physiological Regulation // *Psychol Rev.* 2014;121(2):225–247. Doi: 10.1037/a0035942.
2. Torday JS. Homeostasis as the Mechanism of Evolution. *Biology (Basel)*. 2015;4(3):573–590. Doi: 10.3390/biology4030573.
3. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4): 78. Doi: 10.5688/aj710478.
4. Torday JS, Rehan VK. *Evolutionary Biology, Cell-Cell Signaling and Complex Disease.* Wiley; Hoboken, NJ, USA, 2012.
5. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. *Cell.* 2015;160(5):816–827. Doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
6. Valentino RJ, Guyenet P, Hou XH, Herman M. Central Network Dynamics Regulating Visceral and Humoral Functions // *J Neurosci.* 2017;37(45):10848–10854. Doi: 10.1523/Jneurosci.1833-17.2017.
7. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation // *Nat Neurosci.* 2017;(20):156–166. Doi: 10.1038/nn.4477
8. Hilton SM, Spyer KM. Central Nervous Regulation of Vascular Resistance. *Annu Rev Physiol.* 1980;(42):399–441. Doi: 10.1146/annurev.ph.42.030180.002151.
9. Bernard C. Paris: J. B. Baillière et fils. 1878. *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux.*
10. Duncan ID, Radcliff AB. Inherited and acquired disorders of myelin: The underlying myelin pathology. *Exp Neurol.* 2016;(283):452–475. Doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.002.
11. Baron W, Hoekstra D. On the biogenesis of myelin membranes: sorting, trafficking and cell polarity. *FEBS Lett.* 2010;(584):1760–1770. Doi: 10.1016/j.febslet.2009.10.085.
12. Siegel A, Sapru HN. *Essential Neuroscience.* p. 257.
13. Hyman SE. *Neurotransmitters* // *Curr Biol.* 2005;15(5):154–158. Doi: 10.1016/j.cub.2005.02.037.
14. Al'oshyn BV, Hubs'kyi VI. Hormones and the Levels of Humoral Regulation // *Fiziol Zh.* 1992;38(4):100–108.
15. Garland T, Meng JrZ, Saltzman W. Hormones and the Evolution of Complex Traits: Insights from Artificial Selection on Behavior // *Integr Comp Biol.* 2016;56(2):207–224. Doi: 10.1093/icb/icw040
16. Johnstone C, Hendry C, Farley A, McLafferty E. Endocrine system: part 1. *Nurs Stand.* 2014;28(38):42–49. Doi: 10.7748/ns.28.38.42.e7471.
17. Hutchinson JA, Burholt S, Hamley IW. Peptide hormones and lipopeptides: from self-assembly to therapeutic applications // *J Pept Sci.* 2017;23(2):82–94. Doi: 10.1002/psc.2954
18. Francis SH, Busch JL, Corbin JD. cGMP-Dependent Protein Kinases and cGMP Phosphodiesterases in Nitric Oxide and cGMP Action // *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):525–563. Doi: 10.1124/pr.110.002907.
19. Kuo Yan, Li-Na Gao, Yuan-Lu Cui, Yi Zhang, Xin Zhou. The cyclic AMP signaling pathway: Exploring targets for successful drug discovery (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13(5):3715–3723. Doi: 10.3892/mmr.2016.5005.
20. Kalyanaraman H, Zhuang Sh, Pilz RB, Casteel DE. The activity of cGMP-dependent protein kinase Ia is not directly regulated by oxidation-induced disulfide formation at cysteine 43 // *J Biol Chem.* 2017;292(20):8262–8268. Doi: 10.1074/jbc.C117.787358.
21. Lorenz R, Bertinetti D, Herberg FW. cAMP-Dependent Protein Kinase and cGMP-Dependent Protein Kinase as Cyclic Nucleotide Effectors. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;(238):105–122. Doi: 10.1007/164_2015_36.
22. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с. [Morman D, Kheller L. *Fiziologiya serdechno sosudistoy sistemy* // SPb.: Piter; 2000:256. (In Russ.)].
23. Мороз В. В., Рыжков И. А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция (обзор, часть 1) // *General Reanimatology.* – 2016. – Т. 12. – С. 2. [Moroz VV, Ryzhkov IA. *Ostraya krovopoterya: regionalnyy krovotok i mikrotsirkulyatsiya (obzor, chast' 1)* // *General Reanimatology.* 2016;(12):2. (In Russ.)].
24. Matveev M, Procopova R, Nachev Ch. Normal and Abnormal Circadian Characteristics in Autonomic Cardiac Control. 2006:155.
25. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure // *J Physiol.* 1902;28(3):220–231. Doi: 10.1113/jphysiol.1902.sp000911.
26. Peter Hanna, Pradeep S. Rajendran, Olujimi A. Ajjola, Marmar Vaseghi, J. Andrew Armour, Jeffrey L. Ardell, Kalyanam Shivkumar. Cardiac neuroanatomy – Imaging nerves to define functional control // *Auton Neurosci.* 2017;(207):48–58. Doi: 10.1016/j.autneu.2017.07.008
27. Sotnikov OS, Markov II. The conception of the reticular organization of the nervous tissue of Alexander Dogiel // *Morphological Newsletter:* 2018;26(1):8–19. Doi: 10.20340/mv-mn.18(26).01.8-19.
28. Mario C Deng. Cardiac transplantation // *Heart.* 2002;87(2):177–184. Doi: 10.1136/heart.87.2.177.
29. Francis Fynn-Thompson. Heart Transplantation in Adults with Congenital Heart Disease // *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2019;15(2):145–148. Doi: 10.14797/mdcj-15-2-145.
30. Siân Pincott E, Burch M. Indications for Heart Transplantation in Congenital Heart Disease // *Curr Cardiol Rev.* 2011;7(2):51–58. Doi: 10.2174/157340311797484240.
31. Иммунофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков, В. Г. Климин, Е. В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – С. 259. [Chereshnev VA, Yushkov BG, Klimin VG, Lebedeva EV. *Immunofiziologiya.* Ekaterinburg, UrO RAN, 2002:259. (In Russ.)].
32. Чурилов Л. П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы // *Медицина XXI век.* – 2008. – Т. 13, № 4. – С. 10–20. [Churilov LP. *Autoimmunnaya regulyatsiya kletochnykh funktsiy, antigenom cheloveka i autoimmunomika: smena paradigmy* // *Meditsina XXI vek.* 2008;13(4):10–20. (In Russ.)].
33. Судаков К. В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы // *Иммунология.* – 2003. – Т. 24, № 6. – С. 372–381. [Sudakov KV. *Immunnyye mekhanizmy sistemnoy deyatel'nosti organizma: fakty i gipotezy* // *Immunologiya.* 2003;24(6):372–381. (In Russ.)].
34. Судаков К. В. Иммунные звенья системной организации поведения // *Успехи физиолог. наук.* – 2011. – Т. 42, № 3. – С. 81–96. [Sudakov KV. *Immunnyye zven'ya sistemnoy organizatsii povedeniya* // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2011;42(3):81–96. (In Russ.)].
35. Хаитов Р. М., Лесков В. П. Иммуитет и стресс // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1060–1072. [Khaitov RM, Leskov VP. *Immunitet i stress* // *Ross. fiziol. zhurnal im. IM. Sechenova.* – 2001;87(8):1060–1072. (In Russ.)].
36. Умрюхин А. Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма // *Фундамент. иссл.* – 2013. – № 3–2. – С. 425–430. [Umryukhin A. E. *Antitela v mekhanizmax vegetativnykh i povedencheskikh funktsiy organizma* // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;(3–2):425–430. (In Russ.)].

Информация об авторах

Милуков Владимир Ефимович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-8552-6727, e-mail: Milyucov@mail.ru.

Шарифова Хейля Муршуд кызы – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-3966-0738, e-mail: murshudova.kh@yandex.ru.

Нгуен Као Кыонг – канд. мед. наук, декан факультета фармако-медсестринского дела, Университет им. Иерсена, Далат, Вьетнам, ORCID: 0000-0003-2190-6648, e-mail: nguyencaocuong2712@gmail.com.

Authors information

Milyukov V. Y. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chair of Human Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-8552-6727, e-mail: Milyucov@mail.ru.

Sharifova Kh. M. – MD, PhD, Senior Lecturer, Chair of Human Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-3966-0738, e-mail: murshudova.kh@yandex.ru.

Nguyen Cao Cuong – Cand. of Med. Sci., Dean of the Faculty of Pharmacy and Nursing, Yersin university of Da Lat of Viet Nam, Da Lat city, Viet Nam, ORCID: 0000-0003-2190-6648, e-mail: nguyencaocuong2712@gmail.com.

УДК [616.728.3-007.248:616.71]-07
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-12-17

А. И. КРУПАТКИН, А. И. ДОРОХИН, А. А. АДРИАНОВА

Роль микроциркуляции костной ткани в ее жизнедеятельности и репаративной регенерации. Современные методы неинвазивного исследования

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, д. 10
E-mail: ale.ale02@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 01.11.21 г.; принята к печати 26.12.21 г.

Резюме

Кровоснабжение костной ткани является одним из ключевых факторов в жизнедеятельности и репаративной регенерации костной ткани. Кровотоком осуществляется доставка питательных веществ и кислорода, выводятся токсические вещества. Репаративная регенерация невозможна без участия микроциркуляторного русла костной ткани, преимущественно надкостницы и питающих артериол. Таким образом, исследование микроциркуляции костной ткани позволяет оценить физиологическое состояние костной ткани при норме и патологии, а также динамику консолидации костных отломков при переломах. Ввиду морфологических особенностей костной ткани и ее кровоснабжения, существуют определенные трудности исследования микроциркуляции в режиме реального времени и без оперативного вмешательства. Однако существуют методы, использующие оптические системы ближнего инфракрасного диапазона, которые позволяют выполнять обследование пациентов неинвазивно. В данном обзоре подробно рассмотрены наиболее известные оптические методы, а также не менее эффективный метод ультразвуковой доплерографии.

Ключевые слова: костная ткань, микроциркуляция, репаративная регенерация, оптические системы ближнего инфракрасного диапазона, ультразвуковая доплерография

Для цитирования: Крупаткин А. И., Дорохин А. И., Адрианова А. А. Роль микроциркуляции костной ткани в ее жизнедеятельности и репаративной регенерации. Современные методы неинвазивного исследования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):12–17. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-12-17.

UDC [616.728.3-007.248:616.71]-07
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-12-17

A. I. KRUPATKIN, A. I. DOROKHIN, A. A. ADRIANOVA

Bone tissue microcirculation's role in its life and repair regeneration. Modern methods of non-invasive research

N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia
10, Priorova str., Moscow, Russia, 127299
E-mail: ale.ale02@yandex.ru

Received 01.11.21; accepted 26.12.21

Summary

Blood supply of bone tissue is one of the key factors in vital functions and reparative regeneration. The bloodstream supply nutrients and oxygen, remove toxic substances. Reparative regeneration is not impossible without the participation of the microvasculature of the bone tissue, mainly of the periosteum and feeding arterioles. Thus, the study of the microcirculation of bone tissue makes it possible to evaluate the physiological state of the bone tissue in normal and pathological conditions, as well as the dynamics of the consolidation of the bone fragments in fractures. Considering the morphological features of the bone tissue and its blood supply, there are certain obstacles in the study of microcirculation in real time and without surgery intervention. However, there are exist methods using near-infrared optical systems wich allow to realize a non-invasive examination of patients. This review discusses in detail the most well-known optical methods and also effective method of ultrasound dopplerography.

Keywords: bone tissue, microcirculation, reparative regeneration, near-infrared optical systems, ultrasound dopplerography

For citation: Krupatkin A. I., Dorokhin A. I., Adrianova A. A. Bone tissue microcirculation's role in its life and repair regeneration. Modern methods of non-invasive research. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):12–17. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-12-17.

Введение

Кровоснабжение костной ткани играет ключевую роль в ее росте, развитии и регенерации. Кровотоком осуществляется доставка кислорода, питательных, минеральных веществ, гормонов, факторов роста.

Кислород и питательные вещества, доставляемые кровотоком, способствуют (активируют) работу ферментов гидроксилазы и циклооксигеназы, необходимые для синтеза коллагена и экспрессии фактора

роста [1, 2]. Существует реципрокная связь между скелетными и ангиогенными клетками, скелетные клетки секретируют ангиогенные факторы, тогда как эндотелиальные клетки продуцируют ангиокринные факторы, которые регулируют поведение скелетных клеток [2]. А сосудистая система костного мозга способствует питанию стволовых клеток и клеток-предшественников [1, 3].

Особенности кровоснабжения костной ткани

Кровоснабжение костной ткани осуществляется за счет высокоvascularизированной надкостницы и питающих артериол, которые лишь частично сообщаются с микроциркуляторной сетью надкостницы [5]. Наиболее интенсивный кровоток наблюдается в эпифизарной части длинных костей, нежели в диафизе [6]. Артериальный поток крови попадает в кость, и через систему фолькмановских каналов осуществляется связь с капиллярной системой костного мозга, продольное же кортикальное кровоснабжение происходит через гаверсовы каналы. Такое строгое деление функции фолькмановских и гаверсовых каналов наблюдается не всегда, незрелая костная ткань у детей имеет неорганизованную систему гаверсовых и фолькмановских каналов, которые дифференцируются только после окончательного ремоделирования костной ткани [7].

Синусоидальные сосудистые сети длинных костей имеют два типа капилляров: Н и L. Капилляры типа Н локализируются в метафизарной области рядом с пластинкой роста, а капилляры L-типа – в диафизарной области. Через данные переходные сосуды осуществляется венозный отток крови, и кровь впадает в большой центральный синус [7–9]. Через эмиссарные вены и вены надкостничного сплетения осуществляется венозный отток крови от кости [9]. Однако недавние исследования на экспериментальной модели показали наличие дополнительной внутрикостной сосудистой сети, так называемых транскортикальных капилляров, осуществляющих прямую связь между микроциркуляторной системой надкостницы и костного мозга. A. Grüneboom et al. [10] на экспериментальных моделях доказали, что 80 % артериального кровотока и 59 % венозного составляют систему транскортикальных капилляров. Подтвердить наличие такого типа капилляров у человека удалось путем использования магнитно-резонансной томографии в сверхвысоком поле и дополнительного гистологического исследования.

Репаративная регенерация костной ткани

Восстановление кровоснабжения костной ткани в процессе регенерации обуславливает фазы ее регенерации [11]. Первая фаза характеризуется формированием гематомы между отломками и стазом крови. Затем развивается гипоксия и некроз костной ткани, возрастает активность остеокластов, формируется грануляционная ткань. Сосудистая сеть начинает восстанавливаться на 2-й неделе после перелома из сосудов мягких тканей, окружающих кость. Гематома, сформировавшаяся между отломками, содержит в себе высокую концентрацию ангиогенных факторов

роста [11, 12]. J. Street et al. [13] провели исследование, в ходе которого выполняли удаление и трансплантацию гематомы места перелома и доказали, что ее удаление приводит к нарушению регенерации костной ткани, тогда как трансплантация приводила к ее восстановлению. Таким образом, проангиогенные факторы роста, высвобождаемые из гематомы, вызывают разрастание и миграцию воспалительных клеток, фибробластов и предшественников остеобластов и стимулируют васкулогенез из костного мозга, надкостницы и кортикального слоя. На заключительном этапе репаративной регенерации костная ткань претерпевает окончательное ремоделирование вместе с полным восстановлением сосудистой сети. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), являющийся одним из основных медиаторов ангиогенеза, способствует хемотаксису остеобластов, а фактор роста фибробластов, ангиопоэтин, тромбин, эритропоэтин вместе с морфогенетическими белками (BMPs) способствуют дифференцировке и пролиферации остеобластов с последующим формированием костной мозоли [14, 15]. Фактор роста эндотелия сосудов является наиболее изученным медиатором ангиогенеза. В эксперименте J. Street et al. [16] доказали, что дополнительное введение фактора роста эндотелия сосудов стимулирует ангиогенез в месте перелома, тем самым ускоряя репаративную регенерацию кости. Однако в условиях перелома экспрессию фактора роста эндотелия сосудов индуцирует гипоксия. В клетках костной ткани под действием гипоксии формируется сигнальная молекула, гипоксия-индуцированный фактор (HIF), которая опосредованно стимулирует ангиогенез [17]. Кроме того, данный фактор блокирует пролиферацию остеокластов, дополнительно создавая условия для увеличения костной массы [18].

Методы исследования микроциркуляции в костной ткани

Учитывая трудности измерения гемодинамических показателей в костной ткани в режиме реального времени, наиболее доступными и широко применяемыми в клинической практике являются методы, использующие оптические системы ближнего инфракрасного диапазона [19]. Данные методы диагностики основаны на передаче и приеме оптических волн определенной длины (600–1200 нм). Оцениваются такие параметры микроциркуляции, как скорость потока эритроцитов, уровень оксигенации тканей, объемные характеристики кровотока. Основными преимуществами таких оптических систем является их безопасность и неинвазивность. Неинвазивность методов обусловлена способностью ближнего инфракрасного света проникать в ткани на глубину до 4 см [20].

Спектр использования оптических систем ближнего инфракрасного диапазона в травматологии и ортопедии достаточно широкий. Определение уровня микроциркуляции костной ткани используется для оценки динамики консолидации перелома при острой травме, восстановления микроциркуляции после тотального эндопротезирования, после костнопластических операций с применением трансплантата,

для мониторинга степени активности патологического процесса при остеомиелите, при артрозах и артритах различной этиологии, диспластических заболеваниях скелета, при остеопорозе [20–27]. Основное прикладное значение данных методов в травматологии и ортопедии – это оценка гемодинамических процессов в костной ткани.

Среди методов, использующих оптические системы ближнего инфракрасного диапазона, выделяют инфракрасную спектроскопию, фотоплетизмографию, тензометрическую плетизмографию, лазерную доплеровскую флоуметрию [18].

Спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне основана на пространственно разрешенных или модифицированных алгоритмах закона Веера – Ламберта. Применяются не менее 2–3 дискретных длин волн (600–1200 нм) для обнаружения изменений концентрации оксигенированного и дезоксигенированного гемоглобина за счет использования различных свойств ослабления [28]. Кроме того, возможно измерение насыщения кислородом и изменения общей концентрации гемоглобина в тканях [29]. В травматологии метод спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне – возможность пропускать свет через костную ткань – применяется для исследования пяточной кости, проксимального и дистального отделов лучевой кости, большого вертела бедренной кости [29–32]. А. Pifferi et al. [30] применяли оптическую спектроскопию с временным разрешением на пяточной кости, собрав корреляционные данные возраста пациента и молекулярным составом костной ткани (липиды, коллаген, гемоглобин). S. Sekar et al. [31] проводили измерения с использованием широкополосной системы для диффузной оптической спектроскопии с временным разрешением (TRS) для оценки среднего спектра поглощения и рассеивания света в диапазоне 600–1200 нм и диффузную корреляционную спектроскопию (DCS) для мониторинга микрососудистого кровотока в области пяточной кости, проксимального и дистального отделов лучевой кости, большого вертела бедренной кости здоровых людей. Были получены различные вариации молекулярного состава костной ткани и активности микроциркуляции различных областей. Так, дистальный отдел лучевой кости по молекулярному составу имел наибольшую концентрацию коллагена, а пяточная кость имела самую высокую активность микроциркуляторного русла. Преимущества данных методов в объективной оценке перфузионной способности костной ткани заключаются в том, что они применяются без использования контрастного вещества. Кроме того, в современных методах спектроскопии используются широкополосные спектры света, позволяя оценить плотные и глуболежащие структуры, такие как костная ткань. А возможность оценки молекулярного ее состава позволяет расширить понимание патогенеза заболеваний костной ткани, в том числе остеопороза, с позиции потери органических компонентов кости.

Фотоплетизмографию выделяют как отдельный метод исследования, использующий ближний инфракрасный свет. Этот метод позволяет оценить

микроциркуляторную активность в коже, мышцах и костной ткани [32]. Для неинвазивной оценки микроциркуляторного русла в костной ткани был разработан фотоплетизмографический зонд (PPG). J. Naslund et al. [33] при помощи разработанного зонда оценивали перфузионную способность надколенника при пателлофemorальном болевом синдроме, выявив значительное уменьшение кровотока в костной ткани при сгибании коленного сустава. J. H. Siamwala et al. [34] применяли данный метод для оценки перфузионной способности большеберцовой кости в условиях микрогравитации. В фотоплетизмографическом зонде длина волны составляла 804 нм, регистрировалась амплитуда пульсирующего потока в костной ткани на основе измерения затухающего отраженного сигнала. Расстояние между зондами варьировало от 15 до 25 мм. В некоторых исследованиях также измеряли микроциркуляцию в коже при болевом синдроме в суставах конечностей, используя менее проникающую длину волны (526 или 560 нм) [35].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) использовалась для оценки микроциркуляции костной ткани во многих исследованиях. ЛДФ – система, представляющая собой монохроматическую волну с длиной 632, 780, 785 или 830 нм, отражающую скорость потока эритроцитов по доплеровскому сдвигу, индуцированному движущимися компонентами крови [18, 36]. Изменения ее частоты регистрируют концентрацию движущихся эритроцитов в условных единицах: блоки перфузии, блоки потока или детектор сигнала, измеряемый в милливольтгах [18, 37]. В большинстве исследований изучение микроциркуляции проводилось интраоперационно из-за невысокой глубины проникновения волны, не более 4 см. S. Fukuoka et al. [38] использовали лазерные спектральные методы с применением интерференции лазерного излучения с поверхности костной ткани, картировав показатели кровотока, что позволило получить 2D-флоуографическую карту. Метод использовался во время операции для оценки микроциркуляции при асептическом некрозе головки бедренной кости на глубине до 2 мм. Кроме того, ЛДФ позволила оценить физиологические особенности микроциркуляторного русла костной ткани. Т. Vinzoni et al. [39] выявили отсутствие положительной корреляции перфузионной способности костной ткани в области ключицы, медиальной лодыжки, надколенника и в диафизарном отделе большеберцовой кости от расширения периферических сосудов и увеличения пульсовой волны. Метод ЛДФ применяется для исследования перфузионной способности костной ткани в условиях перелома, реконструктивных вмешательств, патологических образований костной ткани [40–42]. Метод ЛДФ является наиболее эффективным при исследовании микроциркуляции в поверхностных мягких тканях. Изучая «микроциркуляторный кризис конечности», Л. А. Шпагина и др. [43] проводили исследование микроциркуляции в области мягких тканей дистальных отделов поврежденной конечности при переломах длинных костей. Было выявлено, что в острый период травмы проис-

ходят застойно-стазический тип гемодинамического нарушения, после остеосинтеза уменьшается резерв капиллярного кровотока, превалирует вазоконстрикция, на 10-е сутки после остеосинтеза превалирует гиперемический тип микроциркуляции [43]. Однако в связи с тем, что измерение микроциркуляции проводили не в области перелома, а на периферии от места повреждения, полученные данные только косвенно определяют течение репаративной регенерации костной ткани и состояние поврежденного сегмента. Исследование микроциркуляции в зоне перелома методом ЛДФ позволяет более объективно оценить активность кровотока. В работе А. А. Вековцева и др. [44] проводили исследование микроциркуляции в области перелома у детей после закрытой ручной репозиции методом ЛДФ на 3-и, 8-е, 16-е сутки, оценивая ранний этап ангиогенеза. Несмотря на важность оценки формирования микрососудистого компонента костного регенерата на ранних стадиях, проведение ЛДФ в более поздние сроки является существенным доказательством активности репаративной регенерации костной ткани, наряду с рентгенографическим и ультразвуковым исследованиями. Так, в работе А. И. Дорохина и др. [45] активность кровотока методом ЛДФ исследовалась у детей через 4–6 недель после перелома при наличии рентгенографических признаков консолидации, что позволило более точно определить полное восстановление регионарного кровообращения с последующей функциональной реабилитацией.

Недостатками оптических систем ближнего инфракрасного излучения является низкая глубина проникновения в ткани, неоднородность костной ткани, наличие большого числа погрешностей измерения ввиду неинвазивности метода и рассеивания световой волны в окружающих тканях, нередко – отсутствие стабильного размещения зондов на костной ткани, отсутствие контрольных групп в исследованиях, наличие эмпирических цифр, полученных экспериментальным путем.

Помимо оптических систем ближнего инфракрасного диапазона, неинвазивное исследование микроциркуляции в костной ткани возможно проводить при помощи ультразвуковой доплерографии. Существует исследование линейной скорости кровотока в костном регенерате при переломах плечевой и большеберцовой костей в условиях внеочагового остеосинтеза по методу Г. А. Илизарова. При помощи датчика с несущей частотой 8 МГц измерение линейной скорости кровотока в области перелома проводили на разных сроках консолидации. Было выявлено, что скорость микроциркуляции в области перелома возрастала в первые 2 недели после травмы, а затем при увеличении осевой нагрузки на конечность, что подтверждает положительное влияние осевой нагрузки на консолидацию костных отломков [46]. В работе В. В. Писарева [47] процесс ангиогенеза оценивался при помощи ультразвуковой доплерографии с частотой от 5–12 МГц. Была исследована скорость кровотока в области костного регенерата и количеству сосудистых сигналов на единицу площади в см³ при переломах костей голени в условиях остеосинтеза.

По результатам исследования количество сосудов на единицу площади в области перелома через месяц после травмы возросло на 84 % по сравнению с исследованием, проводимым на 10-е сутки, через 2 месяца определено достоверное увеличение количества сосудов на единицу площади. Через 3 месяца после травмы диастаз между отломками не визуализировался, происходило снижение количества лоцируемых сосудов на фоне повышения их периферического сопротивления. При наличии замедленной консолидации, согласно ультразвуковой доплерографии, зарегистрировано низкое количество сосудов на единицу площади на всех сроках исследования, низкие индексы пульсативности и резистентности [47]. Таким образом, отрицательный или замедленный прирост микроциркуляторного русла на протяжении 2 месяцев при переломах костей голени свидетельствует о нарушении процессов регенерации костной ткани и возможном впоследствии формировании ложного сустава, что делает метод ультразвуковой доплерографии эффективным при исследованиях нарушений репаративной регенерации в костной ткани.

Заключение

Кровоснабжение костной ткани определяет ее морфологическое и функциональное состояние, эффективность работы ферментативных систем и скорость репаративной регенерации. Возможность измерения гемодинамических показателей костной ткани позволяет дополнительно оценить физиологическое состояние и наличие патологического процесса, а также степень его выраженности и эффективность хирургического или консервативного лечения. С помощью методов, использующих оптические системы ближнего инфракрасного диапазона, оцениваются такие параметры микроциркуляции, как скорость потока эритроцитов, уровень оксигенации, объемные характеристики кровотока, а также молекулярные составляющие костной ткани, такие как коллаген, липиды и гемоглобин. Основными преимуществами оптических систем является их безопасность и неинвазивность. Метод ультразвуковой доплерографии является еще одним методом неинвазивного исследования микроциркуляции в костной ткани. Однако при помощи данного метода возможно достоверно определить только скорость и направление кровотока, что для объективной оценки состояния микроциркуляторного русла недостаточно. В то же время ультразвуковые волны не рассеиваются в окружающих тканях так, как световые, и имеют более высокую проникающую способность. Однако, учитывая положительные качества оптических систем ближнего инфракрасного диапазона и их эволюционное развитие, они будут все чаще использоваться практикующими врачами как безопасный, неинвазивный и объективный метод исследования гемодинамики костной ткани в режиме реального времени.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Prisby R. D. Bone Marrow Microvasculature // *Compr Physiol.* 2020;10(3):1009–1046. Doi: 10.1002/cphy.c190009.
2. Abboud C. Human bone marrow microvascular endothelial cells: Elusive cells with unique structural and functional properties // *Exp Hematol.* 1995;(23):1–3
3. Morikawa T, Tamaki S, Fujita S, Suematsu M, Takubo K. Identification and local manipulation of bone marrow vasculature during intravital imaging // *Scientific Reports.* 2020;10(1). Doi: 10.1038/s41598-020-63533-3.
4. Acar M, Kocherlakota KS, Murphy MM, Peyer JG, Oguro H, Inra CN, Zhao Z, Luby-Phelps K, Morrison SJ. Deep imaging of bone marrow shows non-dividing stem cells are mainly perisinusoidal // *Nature* 2015;(526):126–130. Doi: 10.1038/nature15250.
5. De Saint-Georges L, Miller SC. The microcirculation of bone and marrow in the diaphysis of the rat hemopoietic long bones // *Anat Rec.* 1992;233(2):169–177. Doi: 10.1002/ar.1092330202.
6. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone // *Nature.* 2014;507(7492):323–328. Doi: 10.1038/nature13145.
7. Asghar A, Kumar A, Narayan RK, Naaz S. Is the cortical capillary renamed as the transcortical vessel in diaphyseal vascularity? // *Anat Rec (Hoboken).* 2020;303(11):2774–2784. Doi: 10.1002/ar.24461.
8. Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium // *Circ Res.* 2007;100(2):158–173. Doi: 10.1161/01.res.0000255691.76142.4a.
9. Ramasamy SK, Kusumbe AP, Itkin T, Gur-Cohen S, Lapidot T, Adams RH. Regulation of hematopoiesis and osteogenesis by blood vessel-derived signals // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2016;(32):649–675. Doi: 10.1146/annurev-cellbio-111315-124936
10. Grüneboom A, Hawwari I, Weidner D, Culemann S, Müller S, Henneberg S, Gunzer M. A network of trans-cortical capillaries as mainstay for blood circulation in long bones // *Nat Metab.* 2019;1(2):236–250. Doi: 10.1038/s42255-018-0016-5.
11. Stegen S, Carmeliet G. The skeletal vascular system – Breathing life into bone tissue. *Bone.* 2018;(115):50–58. Doi: 10.1016/j.bone.2017.08.022.
12. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008;(19):459–466. Doi: 10.1016/j.semcdb.2008.07.004.
13. Street J, Winter D, Wang JH, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. Is human fracture hematoma inherently angiogenic? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000;224–237. Doi: 10.1097/00003086-200009000-00033.
14. Sivaraj KK, Adams RH. Blood vessel formation and function in bone // *Development.* 2016;(143):2706–2715. Doi: 10.1242/dev.136861.
15. Chim SM, Tickner J, Chow ST, Kuek V, Guo B, Zhang G, Xu J. Angiogenic factors in bone local environment // *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2013;24(3):297–310. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.03.008.
16. Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002;(99):9656–9661. Doi: 10.1073/pnas.152324099.
17. Maes C, Carmeliet G, Schipani E. Hypoxia-driven pathways in bone development, regeneration and disease // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012;(8):358–366. Doi: 10.1038/nrrheum.2012.36.
18. Meertens R, Casanova F, Knapp KM, Thorn C, & Strain WD. Use of near-infrared systems for investigations of hemodynamics in human in vivo bone tissue: A systematic review // *J Orthop. Res.* 2018;36(10):2595–2603. Doi: 10.1002/jor.24035.
19. Aziz SM, Khambatta F, Vaithianathan T, Thomas JC, Clark JM, Marshall RA near infrared instrument to monitor relative hemoglobin concentrations of human bone tissue in vitro and in vivo // *Rev Sci Instrum.* 2010;81(4):043111. Doi: 10.1063/1.3398450
20. Ganse B, Bohle F, Pastor T, Gueorguiev B, Altgassen S, Gradl G, Kim B, Modabber A, Nebelung S, Hildebrand F, Knobe M. Microcirculation after trochanteric femur fractures: a prospective cohort study using non-invasive laser-doppler spectrophotometry // *Front Physiol.* 2019;(10):236. Doi: 10.3389/fphys.2019.00236
21. Hughes SS, Cammarata A, Steinmann SP, Pellegrini VD. Effect of standard total knee arthroplasty surgical dissection on human patellar blood flow in vivo: an investigation using laser doppler flowmetry // *J South Orthop Assoc.* 1998;(7):198–204.
22. Nicholls RL, Green D, Kuster MS. Patella intraosseous blood flow disturbance during a medial or lateral arthrotomy in total knee arthroplasty: a laser Doppler flowmetry study // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;(14):411–416. Doi: 10.1007/s00167-005-0703-0.
23. Cai ZG, Zhang J, Zhang JG, Zhao FY, Yu GY, Li Y, Ding HS. Evaluation of near infrared spectroscopy in monitoring postoperative regional tissue oxygen saturation for fibular flaps // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(3):289–296. Doi: 10.1016/j.bjps.2007.10.047.
24. Duweliuss PJ, Schmidt AH. Assessment of bone viability in patients with osteomyelitis: preliminary clinical experience with laser Doppler flowmetry // *J Orthop Trauma.* 1992;(6):327–332. Doi: 10.1097/00005131-199209000-00010.
25. Beaulieu PE, Campbell P, Shim P. Femoral head blood flow during hip resurfacing // *Clin Orthop Relat Res.* 2007;(456):148–152. Doi: 10.1097/01.blo.0000238865.77109.af.
26. Bassett GS, Barton KL, Skaggs DL. Laser Doppler flowmetry during open reduction for developmental dysplasia of the hip // *Clin Orthop Relat Res.* 1997;(340):158–164. Doi: 10.1097/00003086-199707000-00020.
27. Meertens R, Knapp K, Strain D, Casanova F, Ball S, Fulford J, Thorn C. In vivo Measurement of Intraosseous Vascular Haemodynamic Markers in Human Bone Tissue Utilising Near Infrared Spectroscopy // *Front Physiol.* 2021;(12):738239. Doi: 10.3389/fphys.2021.738239.
28. Baker WB, Parthasarathy AB, Busch DR, Mesquita RC, Greenberg JH, Yodh AG. Modified Beer-Lambert law for blood flow // *Biomed. Opt. Express.* 2014;(5):4053–4075. Doi: 10.1364/BOE.5.004053.
29. Bläsius FM, Link BC, Beerers FJ, Iselin LD, Leu BM, Gueorguiev B, Knobe M. Impact of surgical procedures on soft tissue microcirculation in calcaneal fractures: a prospective longitudinal cohort study // *Injury.* 2019;50(12):2332–2338. Doi: 10.1016/j.injury.2019.10.004.
30. Pifferi A, Torricelli A, Taroni P, Bassi A, Chikoidze E, Giambattistelli E, Cubeddu R. Optical biopsy of bone tissue: a step toward the diagnosis of bone pathologies // *J Biomed Opt.* 2004;9(3):474–480. Doi: 10.1117/1.1691029.
31. Sekar SV, Pagliuzzi M, Negro E, Martelli F, Farina A, Dalla Mora A, Lindner C, Farzam P, Perez-Alvarez N, Puig J, Taroni P, Pifferi A, Durduran T. In vivo, non-invasive characterization of human bone by hybrid broadband (600–1200 nm) diffuse optical and correlation spectroscopies // *PLoS One.* 2016;11(12):E0168426. Doi: 10.1371/journal.pone.0168426.

32. Becker RL, Siamwala JH, Macias BR, Hargens AR. Tibia Bone Microvascular Flow Dynamics as Compared to Anterior Tibial Artery Flow During Body Tilt // *Aerospace Medicine and Human Performance*. 2018;89(4):357–364. Doi: 10.3357/amhp.4928.2018.
33. Naslund J, Pettersson J, Lundberg T, Linnarsson D, Lindberg LG. Noninvasive continuous estimation of blood flow changes in human patellar bone // *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(6):501–509. Doi: 10.1007/s11517-006-0070-0.
34. Siamwala JH, Lee PC, Macias BR, Hargens AR. Lower-body negative pressure restores leg bone microvascular flow to supine levels during head-down tilt // *JApplPhysiol*. 2015;119(2):101–109. Doi: 10.1152/jappphysiol.00028.2015.
35. Mateus J, Hargens AR. Photoplethysmography for non-invasive in vivo measurement of bone hemodynamics // *Physiol Meas*. 2012;33(6):1027–1042. Doi: 10.1088/0967-3334/33/6/1027.
36. Крупаткин А. И. Колебательные процессы и диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 4. [Krupatkin AI. Blood flow oscillations and diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems. 2018;17(3):4. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3.
37. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. С. 83–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99. [Krupatkin AI. Blood flow oscillations - new diagnostic language in microvascular research // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1):83–99. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.
38. Fukuoka S, Hotokebuchi T, Jingushi S, Fujii H, Sugioaka Y, Iwamoto Y. Evaluation of blood flow within the subcondral bone of the femoral head: use of the laser speckle method at surgery for osteonecrosis // *J Orthop Res*. 1999;17(1):80–87. Doi: 10.1002/jor.1100170113.
39. Binzoni T, Tchernin D, Hyacinthe JN, Van De Ville D, Richiardi J. Pulsatile blood flow in human bone assessed by laser-Doppler flowmetry and the interpretation of photoplethysmographic signals // *Physiol Meas*. 2013;34(3):25–40. Doi: 10.1088/0967-3334/34/3/N25.
40. Greksa F, Butt E, Csonka E, Jávör P, Tuboly E, Török L, Hartmann P. Periosteal and endosteal microcirculatory injury following excessive osteosynthesis. 2021;52(1):S3–S6. Doi: 10.1016/j.injury.2020.11.053.
41. Krastev B, Filipov I. Laser Doppler Assessment of Microcirculation of Apical Periodontitis before Nonsurgical and during Surgical Laser Treatment // *Folia Med (Plovdiv)*. 2020;30;62(3):619–625. Doi: 10.3897/folmed.62.e48340.
42. Amarasekera HW, Costa ML, Foguet P. The blood flow to the femoral head/neck junction during resurfacing arthroplasty: a comparison of two approaches using Laser Doppler flowmetry // *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(4):442–445. Doi: 10.1302/0301-620X.90B4.20050.
43. Шпагина Л. А., Карпенко А. Г., Колосов Н. Г. и др. Н. В. Состояние микроциркуляции у больных со скелетной травмой в динамике лечения // *Вестн. новых мед. технологий*. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 107–110. [Shpagina LA, Karpenko AG, Kolosov NG, Loktin EM, Firsov SA, Shelepova NV. The microcirculation state in patients with the skeletal injury in dynamic treatment // *Journal of New Medical Technology*. 2008;15(1):107–110. (In Russ.)].
44. Клинические испытания витаминно-минерального комплекса для лечения детей с травматологическим профилем / А. А. Вековцев, Б. Тохирен, Г. В. Слизовский, В. М. Позняковский // *Вестн. ВГУИТ*. – 2019. – Т. 81, № 2. – С. 147–153. [Vekovtsev AA, Tohiriyon B, Slizovsky GV, Poznyakovskiy VM. Clinical trials of the vitamin-mineral complex for the treatment of children with a trauma profile // *Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies*. 2019;81(2):147–153. (In Russ.)]. Doi: 10.20914/2310-1202-2019-2-147-153.
45. Дорохин А. И., Крупаткин А. И., Адрианова А. А. и др. Закрытые переломы дистального отдела костей голени. Разнообразие форм и лечения (на примере старших возрастных групп). Ближайшие результаты // *Физическая и реабилит. медицина, мед. реабилитация*. – 2021. – Т. 3, № 1. – С. 11–23. Doi: 10.36425/rehab63615. [Dorokhin AI, Krupatkin AI, Adrianova AA, Khudik VI, Sorokin DS, Kuryshv DA, Bukchin LB. Closed Fractures of the Distal Part of the Shin Bones. Different Types and Methods of the Treatment in Adolescence. Short Period Results // *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):11–23. (In Russ.)]. Doi: 10.36425/rehab63615.
46. Щуров В. А. Динамика скорости кровотока по артериям костного регенерата конечностей и мозгового кровотока при выполнении функциональных проб и изменении режима лечения // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17, № 4. С. 51–56. [Schurov VA. Dynamics of the speed of blood flow in the arteries of the bone regenerate of the limbs and in the brain arteries during functional tests and changes in the treatment mode // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(4):51–56. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-4-51-56.
47. Писарев В. В., Львов С. Е., Васин И. В. Показатели регионарной гемодинамики раннего послеоперационного периода при остеосинтезе переломов костей голени // *Вестн. Иванов. мед. акад.* – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 34–37 [Pisarev VV, Lvov SE, Vasin IV. Indices of regional hemodynamics of early postoperative period in osteosynthesis of crusbones fractures // *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2012;17(4):34–37. (In Russ.)].

Информация об авторах

Крупаткин Александр Ильич – д-р мед. наук, профессор, врач-невролог, НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, Москва, Россия, SPIN: 3671-5540, ORCID: 0000-0001-5582-5200, e-mail: ale.ale02@yandex.ru.

Дорохин Александр Иванович – д-р мед. наук, зав. кафедрой травматологии и ортопедии, НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, Москва, Россия, SPIN: 1306-1729, ORCID: 0000-0003-3263-0755, e-mail: a.i.dorokhin@mail.ru.

Адрианова Анастасия Александровна – травматолог-ортопед, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, НМИЦ ТО им. Н. Н. Приорова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4675-4313, e-mail: nastyaloseva@yandex.ru.

Authors informatoon

Krupatkin Alexander I. – Dr. Sci. (Med.), Professor, neurologist, N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia, SPIN: 3671-5540, ORCID: 0000-0001-5582-5200, e-mail: ale.ale02@yandex.ru.

Dorokhin Alexander I. – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia, SPIN: 1306-1729, ORCID: 0000-0003-3263-0755, e-mail: a.i.dorokhin@mail.ru.

Adrianova Anastasia A. – MD, Postgraduate Student of Traumatology and Orthopedics, N. N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-4675-4313, e-mail: nastyaloseva@yandex.ru.

Д. А. ШИМАНЬСКИ¹, И. И. НЕСТЕРОВИЧ¹,
 О. В. ИНАМОВА², С. В. ЛАПИН¹, О. В. ГАЛКИНА¹,
 Е. Н. ЛЕВЫКИНА¹, В. И. ТРОФИМОВ¹, Т. Д. ВЛАСОВ¹

Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование

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 Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия 190068, Россия, Санкт-Петербург, Большая Подьяческая ул., д. 30
 E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Статья поступила в редакцию 28.12.21 г.; принята к печати 11.02.22 г.

Резюме

Введение. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит существенный вклад в патогенез ревматоидного артрита (РА), однако изменение вазомоторной функции (ВФ) при снижении активности заболевания изучено недостаточно. **Цель** – изучить особенности изменения ВФ у пациентов с РА на фоне снижения активности заболевания, а также уточнить роль серологического профиля и наличия артериальной гипертензии (АГ) в формировании вазомоторной дисфункции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 94 пациента (74 – исследуемая группа, 20 – группа сравнения). В продольное исследование вошли 48 пациентов с межвизитным интервалом 10 дней. На фоне назначенной противовоспалительной терапии снижалась активность РА. Всем пациентам выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия с функциональными пробами (ФП) для изучения ВФ, оценивалась напряженность окислительного фосфорилирования (НОФ), уровни ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и титр антинуклеарного фактора. **Результаты.** Выявлены корреляции АЦЦП с эндотелиальной (ЭС), нейрогенной (НС) и сердечной (СС) составляющими амплитудно-частотного спектра. На фоне снижения активности РА наблюдалось увеличение СС и снижение общего тонуса резистивных сосудов (ОТРС), отмечалась тенденция к улучшению параметров постокклюзионной гиперемии (статистически не значимо), увеличивалась длительность и площадь реакции после ионофореза ацетилхолина, снижалась НОФ. Наличие АГ уменьшало выраженность ЭС и НС, ухудшало постокклюзионную гиперемию и было ассоциировано с наличием факторов неблагоприятного течения РА. **Заключение.** Весомый вклад в вазомоторную дисфункцию при РА вносят активность заболевания, уровень АЦЦП и наличие АГ. При этом АГ можно рассматривать в качестве суррогатного маркера неблагоприятного течения РА. Эндотелийзависимая регуляция кровотока, оцениваемая в ФП, и НОФ тесно взаимосвязаны с активностью заболевания. Снижение активности РА сопровождалось уменьшением ОТРС, подтверждающим ведущую роль вазоконстрикции в формировании паттерна ЭД, выраженность которой в большей степени будет зависеть от активности заболевания.

Ключевые слова: вазомоторная дисфункция, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, проспективное исследование, лазерная доплеровская флоуметрия, эндотелийзависимая вазодилатация, постокклюзионная реактивная гиперемия, ионофорез ацетилхолина, амплитудно-частотный спектр, флуоресценция, митохондриальный энергетический метаболизм

Для цитирования: Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Галкина О. В., Левыкина Е. Н., Трофимов В. И., Власов Т. Д. Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):18–26. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26.

D. A. SHIMANSKI¹, I. I. NESTEROVICH¹, O. V. INAMOVA²,
S. V. LAPIN¹, O. V. GALKINA¹, E. N. LEVYKINA¹,
V. I. TROPHIMOV¹, T. D. VLASOV¹

Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint Petersburg, Russia

30, Bol'schaya Pdyacheskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190068

E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Received 28.12.21; accepted 11.02.22

Summary

Introduction. Endothelial dysfunction (ED) makes a significant contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). However, changes of vasomotor function (VF) in patients with a reduction in disease activity have not been studied enough. **Objective** – to study VF changes in patients with RA and a reduce in disease activity, to clarify the role of RA serological profile and the presence of arterial hypertension (AH) in the formation of vasomotor dysfunction. **Materials and methods.** A total of 94 patients took part in the study (74 – the study group, 20 – the comparison group). The longitudinal study included 48 patients with 10 days interval between visits. RA activity reduced after prescribed anti-inflammatory therapy. All patients underwent laser Doppler flowmetry with functional tests (FT) to study VF. Also, the intensity of oxidative phosphorylation (IOP), levels of rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) and antinuclear factor titer were assessed. **Results.** Correlations of ACCP with endothelial (EC), neurogenic (NC) and cardiac (CC) components of the amplitude-frequency spectrum were revealed. With a decrease in RA activity, an increase in CC and a decrease in the total tone of resistive vessels (TTRV) were observed. There was a tendency to improve the parameters of post-occlusive hyperemia (not statistically significant). The duration and area of the reaction after acetylcholine iontophoresis increased and IOP decreased. The presence of AH reduced EC and NC, worsened post-occlusive hyperemia, and was associated with the presence of factors for RA unfavourable course. **Conclusion.** The RA activity, the level of ACCP and the presence of AH make a significant contribution to the vasomotor dysfunction. At the same time, AH can be considered as a surrogate marker of an unfavourable course of RA. Endothelium-dependent regulation of blood flow, measured in FT, and IOP are closely related to disease activity. The reduce of RA activity was accompanied by a decrease in TTRV, confirming the leading role of the vasoconstriction in formation the ED pattern, the severity of ED will predominantly depend on the activity of the disease.

Keywords: vasomotor dysfunction, rheumatoid arthritis, arterial hypertension, prospective study, laser Doppler flowmetry, endothelium-dependent vasodilation, post-occlusive reactive hyperemia, acetylcholine iontophoresis, amplitude-frequency spectrum, fluorescence, mitochondrial energy metabolism

For citation: Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V., Lapin S. V., Galkina O. V., Levykina E. N., Trophimov V. I., Vlasov T. D. Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):18–26. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых ревматических заболеваний, увеличивающих инвалидность и смертность населения [1]. При этом значительный вклад в патогенез РА вносит эндотелиальная дисфункция (ЭД). Несмотря на универсальность механизмов развития ЭД [2], для РА характерно преобладание нарушений микроциркуляции, опосредованных симпатикотонией, которая зависит от активности заболевания [3] и усугубляется при сочетании с артериальной гипертензией [4, 5]. Известны нарушения вазомоторной функции у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми, оцениваемые с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Пациенты, страдающие РА, имеют более низкие амплитуды нейрогенной и миогенной частей спектра [6], более высокое сосудистое и внутрисосудистое сопротивление [6], чаще встречается

гиперемический тип реакции в окклюзионной пробе [3] и ухудшение реакции в пробе с ацетилхолином [7]. Несмотря на имеющиеся данные, изменение вазомоторной функции при снижении активности РА в проспективных исследованиях изучено недостаточно, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель – изучить особенности изменения вазомоторной функции у пациентов с РА на фоне снижения активности заболевания, а также уточнить роль серологического профиля и наличия артериальной гипертензии в формировании вазомоторной дисфункции при РА.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняло участие 94 пациента (74 – исследуемая группа, 20 – группа сравнения) от 18 до 72 лет обоих полов. РА был диагностирован

Динамика изменений противовоспалительной терапии в интервале между первичным и повторным обследованием пациентов

Table 1

Dynamics of anti-inflammatory therapy changes between the initial and re-examination of patients

Получаемая терапия	Этап лечения		p-value
	до лечения, %	после лечения, %	
1. БПВП	64	94*	<0,001*
1.1. метотрексат	53	83	<0,001*
1.2. лефлуномид	6	9	1,0
1.3. сульфасалазин	6	4	0,625
1.4. гидроксихлорохин	0	6	0,063
1.5. генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)	4	6	0,5
Комбинированная терапия БПВП	6	13	0,453
2. СГКС	30	64***	<0,001*

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – остальным 6 % пациентов БПВП не были назначены в связи с наличием временных противопоказаний; *** – в том числе пульс-терапия СГКС была выполнена у 31,1 % пациентов.

согласно общепринятым критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2010 г. [8]. Соотношение мужчин к женщинам составило 1:3,4. Медиана возраста пациентов – 57 лет (Q1-Q3: 49–64 года). Среди них серопозитивных 78,4 %, АЦЦП-позитивных (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) – 79,7 %. На момент госпитализации 70,3 % имели высокую активность заболевания, 23 % – умеренную, 6,7 % – низкую. Активность РА оценивалась по общепринятым индексам DAS28 (СОЭ) и DAS28 (СРБ). Длительность РА составляла 5,5 (Q1-Q3: 2–14) года, продолжительность приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – 4 (Q1-Q3: 1–9) года, а системных глюкокортикоидов (СГКС) – 1 (Q1-Q3 0–12) месяцев.

В продольное исследование вошли 48 пациентов (64,9 %) с медианой межвизитного интервала 10 (Q1-Q3: 8–11) дней. Пациентам назначалось независимое от исследования лечение согласно действующим клиническим рекомендациям. В период госпитализации пациентам исследуемой группы проводилась коррекция противовоспалительной терапии (табл. 1), на фоне которой активность РА статистически значимо снижалась (DAS28(СОЭ) $5,46 \pm 1,24$ против $4,07 \pm 0,85$; $p < 0,001$; DAS28(СРБ) $5,37 \pm 1,26$ против $3,86 \pm 0,97$; $p < 0,001$). Среднее артериальное давление не изменялось ($p = 0,361$).

В качестве критериев невключения выступали беременность, кормление грудью, недифференцированный артрит, наличие системных заболеваний соединительной ткани, акроцианоз, псориаз и другие кожные заболевания, не позволяющие производить измерения кровотока в исследуемом участке кожи, текущие онкологические заболевания и декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов.

Из сопутствующих заболеваний гипертонической болезнью страдали 56,8 % пациентов, ожирением – 28,2 %, сахарным диабетом – 9,7 %, хронической

болезнью почек стадии С3а-5 – 9,7 %, хронической ишемической болезнью сердца – 7,8 %, фибрилляцией предсердий – 5,8 %, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса – 3,9 %. Новую коронавирусную инфекцию перенесли 27,1 % пациентов. Среднее артериальное давление (АД) было выше у пациентов, страдающих гипертонической болезнью (96,67 (Q1-Q3: 86,67–100) против 86,67 (Q1-Q3: 83,33–90) мм рт. ст.; $p < 0,001$).

В группу сравнения вошли относительно здоровые добровольцы, не страдающие ревматическими заболеваниями. При этом соотношение возрастного и полового состава соответствовало исследуемой группе.

Всем пациентам выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) и лазерная флуоресцентная спектроскопия (ЛФС) с помощью комплекса многофункционального лазерного диагностического «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Исследование проводилось утром натощак в положении, лежа на спине с приподнятым изголовьем при стандартных комнатных условиях (температура – 20–24 °С, влажность – 35–45 %) и искусственном освещении после 10-минутного отдыха. Перед исследованием исключался прием тонизирующих напитков, курение, а также любые медицинские манипуляции. На плечо исследуемой руки пациента надевалась стандартная по диаметру манжета; регистрировались параметры гемодинамики (пульс, артериальное давление) и частота дыхания. Оптоволоконный зонд фиксировался на коже ладонной поверхности дистальной трети предплечья на 4–6 см проксимальнее шиловидного отростка локтевой кости.

Измерение перфузии проводилось в относительных (перфузионных) единицах (пф. ед.). Запись показателей перфузии для оценки исходных (базальных) данных выполнялась в течение 10 мин с последующим расчетом амплитудно-частотного спектра (АЧС) с помощью вейвлет-анализа [9]. АЧС

Вклад различных механизмов регуляции в тонус сосудов МЦР на фоне снижения активности РА

Table 2

The contribution of various regulatory mechanisms to the microcirculatory vascular tone with a decrease in activity of rheumatoid arthritis

Амплитудно-частотный спектр (вейвлет-анализ)	Этап лечения				p-value
	до лечения		после лечения		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Эндотелиальный	3,0	2,44–4,95	3,75	3,01–5,01	0,861
Нейрогенный	3,02	2,28–3,83	3,38	2,87–4,73	0,723
Миогенный	2,48	1,63–4,24	2,55	1,93–3,82	0,568
Дыхательный	2,33	1,52–4,32	2,59	1,58–4,56	0,341
Сердечный	10,49	7,04–14,43	13,46	9,18–18,64	0,002*

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – статистически значимых изменений Мк на фоне снижения активности РА не было ($p = 0,461$).

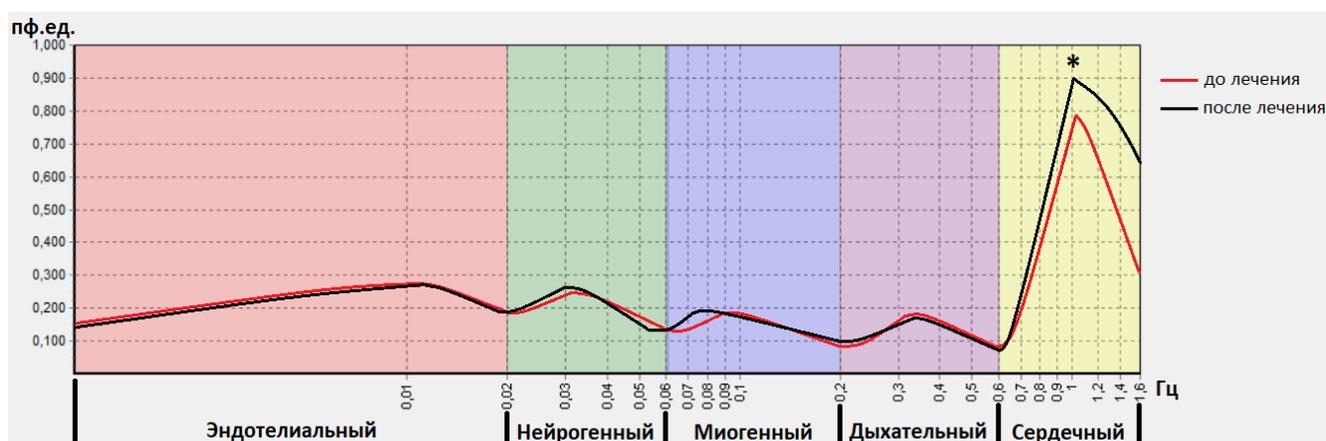


Рис. 1. Динамика изменения АЧС на фоне снижения активности РА: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Fig. 1. Dynamics of the amplitude-frequency spectrum changes with a reduce in activity of rheumatoid arthritis: * – differences are statistically significant ($p < 0.05$)

включал в себя эндотелиальный диапазон (0,005–0,02 Гц), отражающий выброс вазоактивных веществ эндотелием; нейрогенный (0,02–0,046 Гц) – симпатическую адренергическую регуляцию артериол и артериоло-венулярных анастомозов; миогенный (0,07–0,145 Гц) – мышечный тонус прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло; дыхательный (0,2–0,4 Гц) – отток венозной крови и сердечный (0,8–1,6 Гц, сердечная модуляция) – приток артериальной крови в микроциркуляторное русло [9]. Коррекция АЧС проводилась по средней перфузии (Мк). Сосудистое и внутрисосудистое сопротивление (СВС) рассчитывалось как отношение среднего артериального давления к амплитуде сердечной модуляции (мм рт. ст./пф. ед.). Затем для изучения вазомоторной функции проводились функциональные пробы: окклюзионная проба и проба с ацетилхолином. Окклюзионная проба включала в себя 1-минутный период записи исходных параметров; 5-минутную окклюзию с помощью быстрого нагнетания воздуха в плечевую манжету до уровня на 40 мм рт. ст., превышающего измеренное в покое систолическое АД пациента; регистрацию постокклюзионной гиперемии до стабилизации перфузии (не менее 5 мин) [10]. Далее, по-

сле восстановления кровотока, выполнялась проба с ацетилхолином (АХП) [11]. *Ex tempore* готовился 0,3 %-й раствор ацетилхолина, используя порошок 99 %-й ацетилхолин хлорида (*Acros Organics*, США). В исследуемой области выполнялся ионофорез приготовленного раствора с силой тока 0,3 мА в течение 1 мин с использованием аппарата для гальванизации и лекарственного электрофореза «ПоТок» (ООО «Каскад-ФТО», Россия). Затем проводилась регистрация реакции до стабилизации перфузии общей длительностью не менее 5 мин.

Окислительно-восстановительное отношение определялось с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии, используя способность коферментов восстановленного никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД(Р)Н) и окисленного флаavin-аденин-динуклеотида (ФАД) к автофлуоресценции (АФ) под воздействием ультрафиолетового или синего излучения соответственно [12]. Запись АФ выполнялась параллельно записи базальных параметров ЛДФ без проведения температурного функционального теста. Для количественной оценки флуоресценции применялся коэффициент флуоресцентной контрастности (КФК), вычисляемый по формуле:

Динамика параметров постокклюзионной реактивной гиперемии на фоне снижения активности РА

Table 3

Dynamics of post-occlusive reactive hyperemia parameters with a reduce in activity of rheumatoid arthritis

Параметр*	Этап лечения		p-value
	до лечения	после лечения	
M_{max} , пф. ед.	18,45±5,62 (95 % ДИ 17,44–19,96)	18,61±5,85 (95 % ДИ 16,90–20,33)	0,821
Прирост перфузии, %	237,89 (Q1-Q3: 191,22–312,58)	237,55 (Q1-Q3: 189,43–295,44)	0,688
T_{max} , с	22,4 (Q1-Q3: 15,9–28,03)	21,75 (Q1-Q3: 18,38–24,9)	0,376
$t_{1/2}$, с	16,90 (Q1-Q3: 7,90–38,70)	21,50 (Q1-Q3: 11,60–33,40)	0,695
Длительность реакции, с	158,98±45,12 (95 % ДИ 145,73–172,23)	154,60±49,67 (95 % ДИ 140,01–169,18)	0,525
AUC, пф. ед.·с	149,87 (Q1-Q3: 41,80–280,10)	169,28 (Q1-Q3: 67,86–274,59)	0,882

Примечание: * – основные исследуемые параметры отражены на рис. 2: M_{max} – максимальная M_k в ходе реакции (пф. ед.); прирост перфузии – разница между M_{max} и M_k до пробы (M_{init}), выраженная в %; T_{max} – время от снятия окклюзии до достижения M_{max} [с]; $t_{1/2}$ – время полувосстановления перфузии, представляющее собой разницу по времени от момента достижения M_{max} до полувосстановления перфузии ($M_{max} - M_{rec}$) (с); M_{rec} – M_k после прекращения реакции; AUC – площадь под кривой реакции (пф. ед.·с).

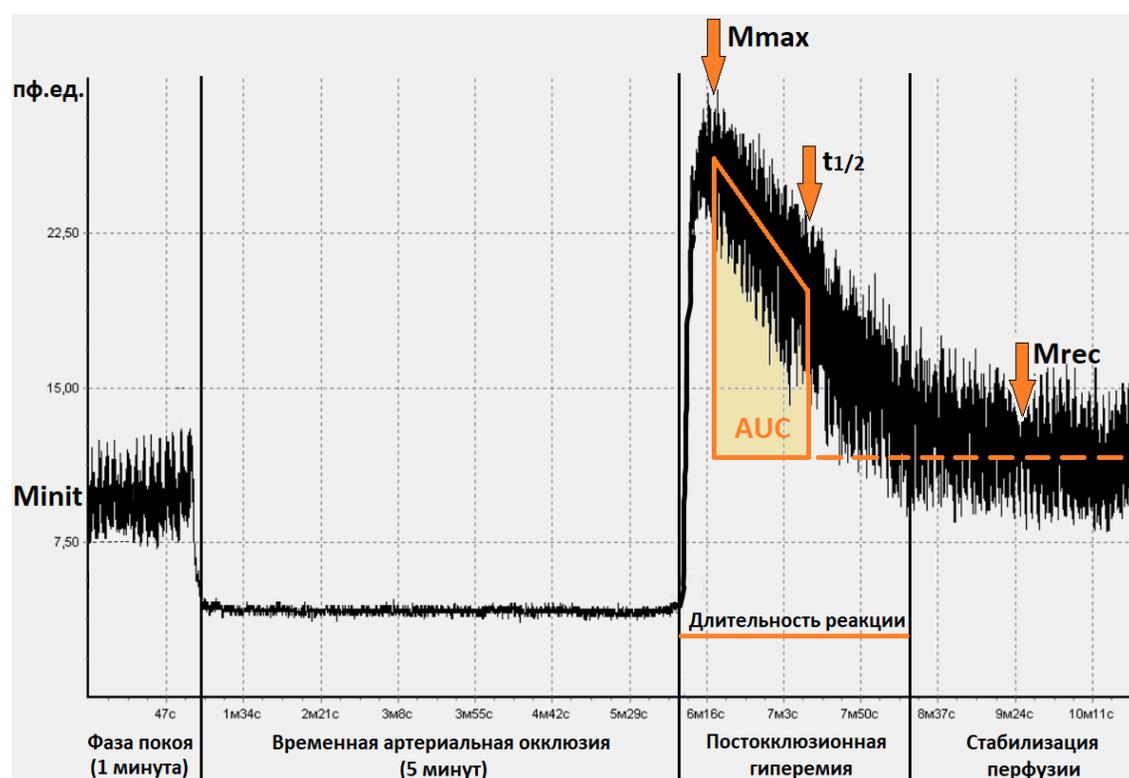


Рис. 2. Протокол проведения окклюзионной пробы и основные исследуемые параметры постокклюзионной реактивной гиперемии (пояснения в тексте)

Fig. 2. The protocol of the occlusion test and the main studied parameters of post-occlusion reactive hyperemia (explanations in the text)

$$КФК = 1 + \frac{Af - Aex}{Af + Aex}$$

где Af – максимальная амплитуда АФ кофермента; Aex – максимальная амплитуда обратного рассеянного излучения. Окислительный метаболизм оценивался с помощью оптического редокс-отношения (РО), представляющего собой отношение КФК НАД(Р)Н к КФК ФАД.

Стандартные анализируемые параметры и их значение представлены в руководстве [9].

Также при первом визите оценивались текущие концентрации ревматоидного фактора (РФ), АЦЦП и титр антинуклеарного фактора (АНФ) в сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics 26». Нормальность распределения показателей в выборке определяли критерием Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, показателя-

Динамика параметров перфузии после ионофореза 0,3 %-м раствором ацетилхолина на фоне снижения активности РА (длительность ионофореза – 60 с, сила тока – 0,3 мА)

Table 4

Perfusion parameters dynamics after 0.3 % acetylcholine solution iontophoresis in patients with reduce in activity of rheumatoid arthritis (iontophoresis time: 60 sec; current strength: 0.3 mA)

Параметр**	Этапы лечения		p-value
	до лечения	после лечения	
M_{max} , пф. ед.	15,23 (Q1-Q3: 12,13–21,78)	17,88 (Q1-Q3: 13,57–23,03)	0,062
Прирост перфузии, %	199,11 (Q1-Q3: 153,58–257,39)	219,41 (Q1-Q3: 176,98–287,03)	0,05
Длительность реакции, с	197,59±112,47 (95 % ДИ 171,23–223,60)	261,35±124,58 (95 % ДИ 225,56–297,13)	<0,001*
AUC, пф. ед.*	499,49 (Q1-Q3: 205,57–861,65)	689,70 (Q1-Q3: 340,83–1407,61)	<0,001*

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ** – основные исследуемые параметры пробы с ацетилхолином отражены на рис. 3.

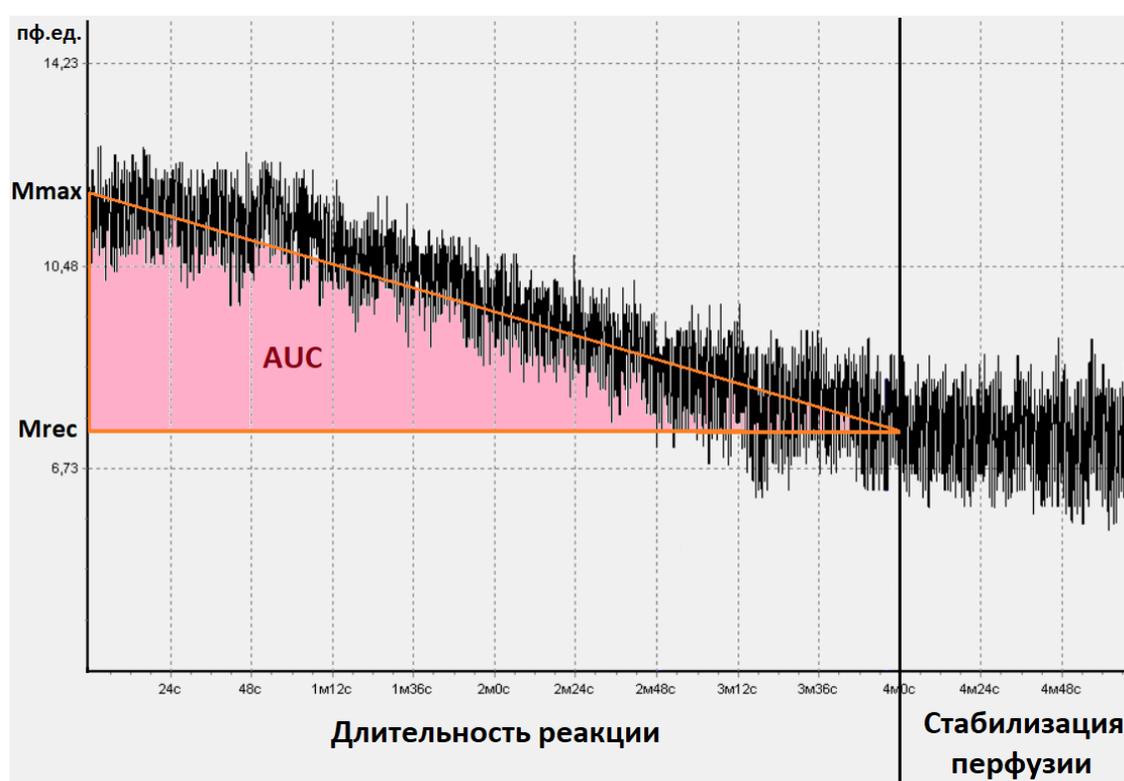


Рис. 3. Основные исследуемые параметры перфузии после ионофореза 0,3 %-м раствором ацетилхолина (пояснения в тексте)

Fig. 3. The main studied perfusion parameters after 0.3 % acetylcholine solution iontophoresis (explanations in the text)

ми эксцесса, асимметрии в зависимости от которой применяли параметрические или непараметрические методы. Для сравнения связанных совокупностей использовали парный t-критерий или критерий Уилкоксона, для корреляционного анализа – коэффициент Спирмена. Анализ номинальных переменных проводили с помощью точного критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Статистическая значимость определялась при уровне $p < 0,05$. Клиническое исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции 2013 г. и одобрено Локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (протокол № 11/2019 от 28.12.2019 г.). Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом ис-

следовании, предварительно дали на это письменное добровольное информированное согласие, оригиналы которых хранятся у авторов статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Параметры амплитудно-частотного спектра в динамике приведены в табл. 2. Увеличение сердечной модуляции на фоне лечения (рис. 1), отражающее усиление притока артериальной крови в сосуды микроциркуляторного русла (МЦР) [13], сопровождалось снижением сосудистого и внутрисосудистого сопротивления (8,61 (Q1-Q3: 6,36–12,15) против 6,94 (Q1-Q3: 5,02–9,85) мм рт. ст./пф. ед.; $p = 0,006$) у 72,9 % пациентов. Была установлена статистически значимая корреляционная связь значения DAS28(СРБ)

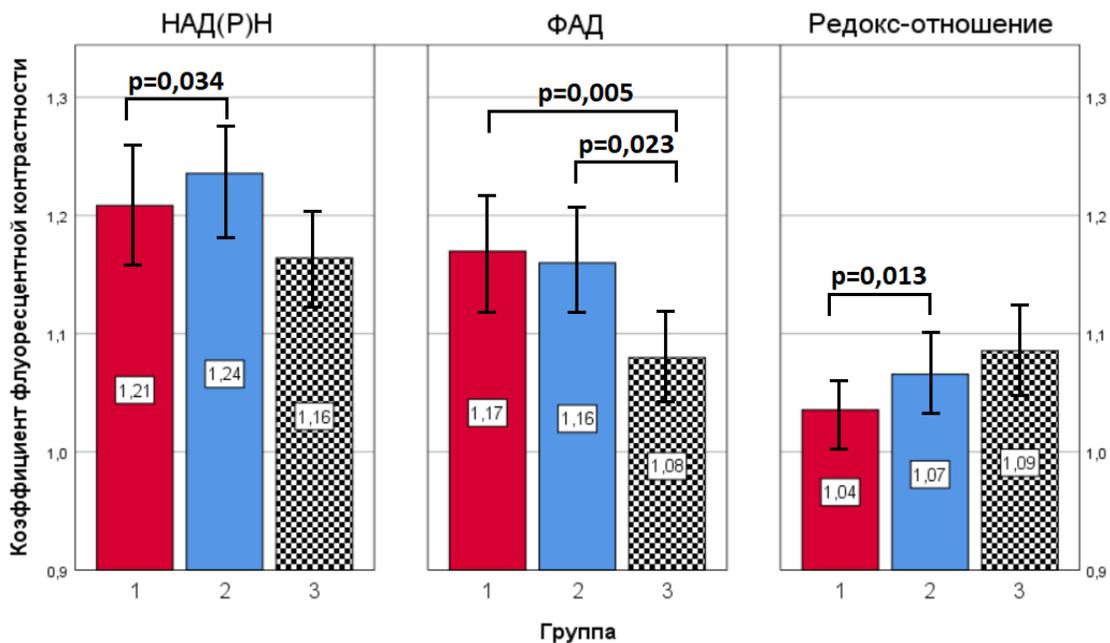


Рис. 4. Изменение автофлуоресценции НАД(Р)Н, ФАД и оптического редокс-отношения на фоне снижения активности РА: 1 – группа «до лечения», 2 – группа «после лечения», 3 – группа сравнения. Указаны статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

Fig. 4. Changes in autofluorescence of NAD(P)H, FAD and optical redox ratio in patients with reduce in activity of rheumatoid arthritis: 1 – group «before treatment», 2 – group «after treatment», 3 – comparison group. Statistically significant differences between the groups are indicated ($p < 0,05$)

с амплитудой сердечной модуляции ($r_{xy} = -0,248$; $p = 0,033$) и СВС ($r_{xy} = 0,280$; $p = 0,016$), а также уровня СРБ с амплитудами эндотелиальной ($r_{xy} = -0,290$; $p = 0,013$) и нейрогенной ($r_{xy} = -0,271$; $p = 0,020$) частот спектра. Таким образом, активность РА тесно взаимосвязана с тонусом сосудов МЦР. Стоит отметить, что в одном из исследований оценивали характеристики АЧС спустя 6 недель от начала терапии ГИБП, при этом отмечалось снижение амплитуды сердечной модуляции, увеличение амплитуд нейрогенной и миогенной составляющей спектра [9].

Была установлена статистически значимая корреляционная связь концентрации АЦЦП с эндотелиальным ($r_{xy} = -0,279$; $p = 0,022$), нейрогенным ($r_{xy} = -0,312$; $p = 0,010$) компонентами спектра, сердечной модуляцией ($r_{xy} = 0,288$; $p = 0,017$) и долей нутритивной перфузии ($r_{xy} = -0,258$; $p = 0,035$). Статистически значимых аналогичных корреляций по уровню РФ и АНФ выявлено не было. Таким образом, повышение концентрации АЦЦП было связано с ухудшением вазомоторной функции при РА.

Отмечается тенденция к увеличению площади реакции в окклюзионной пробе (табл. 3), однако данная динамика статистически не значима. В подтверждение этого была установлена статистически значимая корреляционная связь величины, отражающей разность между DAS28(COЭ) до и после коррекции лечения, с разницей по M_{max} ($r_{xy} = 0,303$; $p = 0,041$), $t_{1/2}$ ($r_{xy} = 0,320$; $p = 0,030$) в ОП после и до коррекции лечения. Таким образом, снижение активности заболевания было ассоциировано с улучшением реакции в окклюзионной пробе.

На фоне лечения у 71,4 % пациентов увеличивалась площадь реакции в пробе с ацетилхолином (табл. 4), что отражает улучшение эндотелийзависимой

вазодилатации. Представленные данные согласуются с данными других исследователей [7]. В целом доказана отрицательная корреляция активности РА с площадью реакции в данной пробе [14, 15]. Однако в лонгитюдных исследованиях на фоне 4-недельной терапии ГИБП [16], а также 2- и 4-месячной терапии ГИБП или метотрексатом [15] статистически значимых улучшений в пробе с ацетилхолином, оцениваемой с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, выявлено не было, хотя, как отмечают отдельные авторы, прослеживалась тенденция к увеличению площади реакции в динамике [15].

Большая чувствительность АХП по сравнению с ОП может объясняться различными механизмами реакции, лежащими в их основе. ОП позволяет оценить NO-зависимый механизм вазодилатации, без участия других эндотелиальных вазодилаторов [17], при этом не исключается роль нейрогенного компонента в формировании реакции [11, 18]. Увеличение перфузии в АХП может быть связано как с NO, так и с эндотелиальным гиперполяризующим фактором, метаболитами циклооксигеназы [11, 17]. Проба с ацетилхолином в большей степени отражает функцию эндотелия и коррелирует с изменениями амплитудно-частотного спектра [18, 19].

На фоне снижения активности заболевания отмечалось увеличение РО ($1,07 \pm 0,13$ против $1,02 \pm 0,11$; $p = 0,013$) преимущественно за счет повышения КФК НАД(Р)Н ($1,23 \pm 0,19$ против $1,2 \pm 0,17$; $p = 0,034$). Изменение КФК ФАД было статистически не значимо ($p = 0,180$). Разнонаправленная динамика АФ коферментов на фоне лечения (рис. 4) в большей степени указывает на митохондриальную природу регистрируемых флуоресценций [20]. Выявленные изменения позволяют предполагать наличие выраженного

окислительного фосфорилирования с тенденцией к его нормализации при снижении активности РА [12].

Увеличение КФК ФАД в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения ($1,17 \pm 0,12$ против $1,08 \pm 0,11$; $p=0,004$) указывает на активное окислительное фосфорилирование в тканях при РА [12].

Установлена роль влияния артериальной гипертензии (АГ) на вазомоторную функцию при РА. У пациентов с АГ наблюдались более низкие амплитуды эндотелиального ($2,83$ (Q1-Q3: $2,17-4$) против $3,72$ (Q1-Q3: $2,57-7,22$) пф. ед.; $p=0,036$) и нейрогенного ($2,8$ (Q1-Q3: $1,92-3,6$) против $3,74$ (Q1-Q3: $2,78-6,22$) пф. ед.; $p=0,005$) компонентов спектра. В ОП отмечалась более низкая площадь реакции ($119,82$ (Q1-Q3: $37,33-239,43$) против $199,51$ (Q1-Q3: $102,7-338,88$) пф. ед. х с; $p=0,038$), а также менее выраженный прирост перфузии после лечения ($227,12 \pm 54,3$ против $274,65 \pm 78,7$ %; $p=0,020$), хотя в пробе с ацетилхолином статически значимых изменений отмечено не было. В целом группа с АГ характеризовалась более длительным приемом БПВП (9 (Q1-Q3: $1-22$) против $0,5$ (Q1-Q3: $0-4$) лет; $p=0,018$) и СГКС (5 (Q1-Q3: $0-36$) против 0 (Q1-Q3: $0-1$) месяцев; $p=0,031$), в ней чаще встречались развернутая и поздняя стадии РА ($94,7$ против $80,4$ %; $p=0,032$; ОШ $4,38$ (95 % ДИ $1,11-17,26$); $V=0,222$), чаще проводилась терапия ГИБП в анамнезе ($17,5$ против $2,2$ %; $p=0,021$; ОШ $9,57$ (95 % ДИ $1,18-77,87$); $V=0,247$). В других исследованиях было показано, что группа с артериальной гипертензией имела более существенное снижение прироста перфузии и максимальной перфузии в пробе с ацетилхолином, оцениваемой с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, чем в группе с РА [16]. Проводились исследования, показавшие ухудшение реакции в окклюзионной пробе у пациентов с РА в зависимости от наличия АГ, однако оценка пробы проводилась с помощью других средств визуализации [5]. Таким образом, наличие АГ ассоциировано с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, а также неблагоприятным течением РА.

Заключение

Весомый вклад в вазомоторную дисфункцию вносит не только активность РА, но и уровень АЦЦП при госпитализации, а также наличие артериальной гипертензии, которую можно рассматривать в качестве суррогатного маркера неблагоприятного течения РА.

Эндотелийзависимая регуляция кровотока, оцениваемая в функциональных пробах, и напряженность окислительного фосфорилирования тесно взаимосвязаны с активностью заболевания.

Несмотря на многочисленные данные литературы, указывающие на увеличение доли нейрогенной и миогенной регуляции спустя недели/месяцы после лечения, складывается впечатление, что более ранними изменениями при снижении активности РА являются увеличение сердечной модуляции и снижение общего тонуса резистивных сосудов, что подтверждает ведущую роль вазоконстрикции в формировании паттерна эндотелиальной дисфункции при

РА, выраженность которой в большей степени будет зависеть от активности заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis // *The Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
2. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
3. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. и др. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла у больных с нарушениями периферической гемодинамики // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32. [Zharkikh EV, Makovik IN, Potapova EV, Dremin VV, Zherebtsov EA, Zherebtsova AI, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. Optical noninvasive diagnostics of the functional state of microcirculatory bed in patients with disorders of peripheral haemodynamics // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):23–32. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-23-32.
4. Лычев В. Г., Андриенко А. В., Бубликов Д. С., Налетова Н. П. Вегетативная дисрегуляция деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 12–16. [Lychev VG, Andrienko AV, Bublikov DS, Naletova NP. Vegetative dysregulation of the circulatory system in patients with rheumatoid arthritis // *Medicine in Kuzbass*. 2015;14(1):12–16. (In Russ.)].
5. Храмова Н. А., Земляничкина Н. В., Трухина Е. В. Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 86, № 3. – С. 59–61. [Khramtsova NA, Zemlyanichkina NV, Truhina EV. The functional condition of the vessels in rheumatoid arthritis // *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009;86(3):59–61. (In Russ.)].
6. Андриенко А. В., Бубликов Д. С. Вегетативно-микроциркуляторные нарушения у больных ревматоидным артритом // Фундамент. исследования. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 163–166. [Andrienko AV, Bublikov DS. Vegetative-microcirculation disorders in patients with rheumatoid arthritis // *Fundamental research*. 2013;12(2):163–166. (In Russ.)].
7. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Mäkimätilä S, Taskinen MR, Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(10):1637–1641. Doi: 10.1161/01.atv.0000033516.73864.4e.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO. 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. Doi: 10.1002/art.27584.

9. Крупаткин А. И. Значение колебательных процессов в диагностике состояния микроциркуляторно-тканевых систем // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 5. – С. 103–114. [Krupatkin AI. Oscillatory Processes in the Diagnosis of the State of Microvascular-Tissue Systems // *Human Physiology*. 2018;44(5):103–114. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S0131164618050077.

10. Сагайдачный А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5–22. [Sagaidachnyi AA. Reactive hyperemia test: methods of analysis, mechanisms of reaction and prospects // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2018;17(3):5–22. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

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

12. Chance B, Williams GR. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // *Adv Enzymol Relat Subj Biochem*. 1956;(17):65–134. Doi: 10.1002/9780470122624.ch2.

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

14. Datta D, Ferrell WR, Sturrock RD, Jadhav ST, Sattar N. Inflammatory suppression rapidly attenuates microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis // *Atherosclerosis*. 2007;192(2):391–395. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.034.

15. Galarraga B, Belch JJ, Pullar T, Ogston S, Khan F. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy // *J Rheumatol*. 2010;37(3):521–528. Doi: 10.3899/jrheum.090417.

16. Foster W, Carruthers D, Lip GY, Blann AD. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment // *J Rheumatol*. 2010;37(4):711–716. Doi: 10.3899/jrheum.090699.

17. Васина Е. Ю., Малахова З. Л., Аносов И. Д. и др. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации в клинике: какой эндотелиальный фактор мы изучаем? // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 211–218. [Vasina EYu, Malakhova ZI, Anosov ID, Tishkov AV, Mitreikin VF, Vlasov TD. Assessment of endothelium-dependent vasodilation in the clinic: what endothelial factor are we studying? // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):211–218. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.

18. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // *Microcirculation*. 2012;19(1):47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.

19. Rossi M, Ricco R, Carpi A. Spectral analysis of skin laser Doppler blood perfusion signal during cutaneous hyperemia in response to acetylcholine iontophoresis and ischemia in normal subjects // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(4):303–310.

20. Papayan G, Petrishchev N, Galagudza M. Autofluorescence spectroscopy for NADH and flavoproteins redox state monitoring in the isolated rat heart subjected to ischemia-reperfusion // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(3):400–408. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.05.003.

Информация об авторах

Шиманьски Даниэль Анджеевич – аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com.

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nester788@gmail.com.

Инамова Оксана Владимировна – канд. мед. наук, главный врач, СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: b25@zdrav.spb.ru.

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru.

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, зав. лабораторией биохимического гомеостаза, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ovgalkina@mail.ru.

Левыкина Елена Николаевна – канд. хим. наук, научный сотрудник биологической лаборатории гомеостаза, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: levykinaelena@mail.ru.

Трофимов Василий Иванович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trofvi@mail.ru.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Authors information

Shimanski Daniel A. – MD, post-graduate student of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: shimanskidaniel@gmail.com.

Nesterovich Irina I. – MD, Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nester788@gmail.com.

Inamova Oksana V. – MD, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint Petersburg, Russia, e-mail: b25@zdrav.spb.ru.

Lapin Sergej V. – MD, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svlapin@mail.ru.

Galkina Olga V. – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemical Homeostasis, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ovgalkina@mail.ru.

Levykina Elena N. – Cand. Sci. (Chem.), Researcher of the Laboratory of Biochemical Homeostasis, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: levykinaelena@mail.ru.

Trophimov Vasilii I. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after acad. M. V. Chernorutsky with a clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trofvi@mail.ru.

Vlasov Timur D. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

УДК 616.126.52
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-27-35

Д. И. КУЛИКОВ¹, Д. А. ЗВЕРЕВ^{2, 3}, Д. А. СТРЕЛКОВ²,
А. С. ПИЩУГИН²

Кальциноз аортального клапана как возможный предиктор парапротезной регургитации после транскатетерной имплантации протеза аортального клапана

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

194017, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д.72, лит. А

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Калининград, Россия

238312, Россия, Калининградская обл., Гурьевский район, пос. Родники, ш. Калининградское, д. 4

E-mail: dockulikov@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 27.10.21 г.; принята к печати 26.12.21 г.

Резюме

Введение. Развитие парапротезной регургитации после транскатетерного протезирования аортального клапана (TAVI) у пациентов с критическим аортальным стенозом остается актуальной проблемой, предикторы которой недостаточно изучены. Одной из основных причин является кальциноз структур аортального клапана, препятствующий адекватному расправлению протеза аортального клапана. **Цель** – выявить возможную связь между тяжестью кальциноза аортального клапана и степенью парапротезной регургитации после TAVI. **Материалы и методы.** В исследование включены 23 пациента с критическим симптоматическим аортальным стенозом и высокими факторами рисков по EuroScore II и по STS. Исследование представляет собой ретроспективный, одноцентровой анализ кальцификации аортального клапана по результатам предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии. Количественную оценку кальциноза (кальциевый индекс) аортального клапана выполняли по методике Агатсона. Парапротезная регургитация оценивалась на трансторакальной эхокардиографии в соответствии с рекомендациями ACC/AHA. Период наблюдения составил 12 месяцев. **Результаты.** В исследуемой группе преобладали пациенты женского пола (n=15, 65 %). Среднее значение кальциевого индекса (КИ) аортального клапана составило 5179,7±2334,1 условной единицы Агатсона. Интраоперационно у половины пациентов (n=12, 52 %) после имплантации протеза аортального клапана выявлена парапротезная регургитация более II степени, что потребовало выполнения постдилатации. Кальциевый индекс в этой выборке пациентов был достоверно выше (6088,3±2274,4, p=0,049). После операции парапротезная регургитация I–II степени сохранялась у 16 пациентов (70 %) с КИ 5902,1±2191,9, парапротезная регургитация отсутствовала у 7 пациентов (30 %) с КИ 3528,7±1537,2 (p=0,021). За последующий период послеоперационного наблюдения (12 месяцев) летальных исходов в исследуемой группе не выявлено. Парапротезная регургитация I–II степени зафиксирована у 14 пациентов с КИ 5676,6±2275, парапротезная регургитация отсутствовала у 9 пациентов с КИ 4406,9±2338,3 (p=0,21). **Заключение.** Таким образом, пациенты с выраженным кальцинозом аортального клапана имеют повышенный риск развития значимой парапротезной регургитации, а также необходимость применения более агрессивной техники вмешательства.

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальциноз аортального клапана, кальциевый индекс, парапротезная регургитация, транскатетерное протезирование аортального клапана

Для цитирования: Куликов Д. И., Зверев Д. А., Стрелков Д. А., Пищугин А. С. Кальциноз аортального клапана как возможный предиктор парапротезной регургитации после транскатетерной имплантации протеза аортального клапана. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):27–35. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-27-35.

D. I. KULIKOV¹, D. A. ZVEREV^{2, 3}, D. A. STRELKOV²,
A. S. PISHCHUGIN²

Calcification of the aortic valve as a possible predictor of paraprosthesis regurgitation after transcatheter aortic valve implantation

¹ Saint-Petersburg city clinical hospital of Russian Scientific Academy, Saint Petersburg, Russia
72, Toreza str., Saint Petersburg, Russia, 194017

² V. A. Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

³ Kaliningrad Federal Cardiovascular Surgery Center, Kaliningrad, Russia
4, Kaliningrad Highway, Rodniki, Guryevsky district, Kaliningrad region, Russia, 238312
E-mail: dockulikov@rambler.ru

Received 27.10.21; accepted 26.12.21

Summary

Introduction. The development of paraprosthesis regurgitation after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with critical aortic stenosis is an actual problem, which predictors are not well understood. One of the main reasons is calcification of the aortic valve, which does not allow the aortic valve prosthesis to fully expand. **Objective** – to identify a possible relationship between the severity of aortic valve calcification and the degree of paraprosthesis regurgitation after TAVI. **Materials and methods.** The study included 23 patients with critical symptomatic aortic stenosis and high risk factors for EuroScore II and STS. The single center study is a retrospective analysis of aortic valve calcification measured by preoperative multislice computed tomography. Calcification (calcium index) of the aortic valve was quantified according to the Agatston method. Paraprosthesis regurgitation was evaluated by transthoracic echocardiography according to the ACC/AHA recommendations. The observation period was 12 months. **Results.** There female patients predominated in the study group (n=15, 65 %). The mean value of the calcium index (CI) of the aortic valve was 5179.7±2334.1 Agatston units. Intraoperatively, half of the patients (n=12, 52 %) after implantation of aortic valve prosthesis had paraprosthesis regurgitation of more than II degree, which required postdilation. The calcium index in this group of patients was significantly higher (6088.3±2274.4, p=0.049). After implantation of an aortic valve prosthesis, paraprosthesis regurgitation of I–II degrees was observed in 16 patients (70 %) with a CI of 5902.1±2191.9, in 7 patients (30 %) with a CI of 3528.7±1537.2 paraprosthesis regurgitation was absent (p=0.021). In the postoperative period (12 months), no lethal outcomes were detected in the study group. Paraprosthesis regurgitation of I–II degrees was detected in 14 patients with a CI of 5676.6±2275, paraprosthesis regurgitation was absent in 9 patients with a CI of 4406.9±2338.3 (p=0.21). **Conclusion.** Patients with severe calcification of the aortic valve have an increased risk of developing significant paraprosthesis regurgitation and the use of more aggressive intervention techniques.

Keywords: aortic stenosis, aortic valve calcification, calcium index, paraprosthesis regurgitation, transcatheter aortic valve implantation

For citation: Kulikov D. I., Zverev D. A., Strelkov D. A., Pishchugin A. S. Calcification of the aortic valve as a possible predictor of paraprosthesis regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):27–35. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-27-35.

Введение

Транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) разработана для пациентов с критическим стенозом аортального клапана, с тяжелой сопутствующей патологией и высокими факторами рисков осложнений, которым было отказано в традиционном хирургическом протезировании аортального клапана. Успешное протезирование аортального клапана приводит к выраженным гемодинамическим и клиническим улучшениям [1–4]. Тем не менее периодически развиваются осложнения, связанные с имплантацией клапана, влияющие на краткосрочные и долгосрочные результаты. Одной из распространенных проблем остается паравальвулярная (парапротезная) регургитация (ПР) после TAVI, предикторы которой недостаточно изучены [5–8]. Парапротезная аортальная регургитация II степени после TAVI отмечается

у 12–20 % пациентов [3,7]. К одной из основных причин развития ПР относится выраженная степень кальциноза нативного аортального клапана, препятствующая адекватному расправлению протеза [8, 9]. ПР связана с неблагоприятными отдаленными результатами и с повышенным риском поздней смертности [10, 11]. Таким образом, **целью** исследования стало выявление возможной связи между тяжестью кальциноза аортального клапана и степенью ПР аортального клапана (АК) после TAVI.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе отделения Рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова и представляется собой ретроспективный, одноцентровой анализ

Клинико-демографические характеристики больных (n=23)

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients (n=23)

Параметр	Значение
Возраст, лет	74,1±7,4
Женский пол, n (%)	15 (65)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,6±6,4
Нарушение ритма, n (%):	10 (44)
предоперационная полная блокада левой ножки пучка Гиса	2
желудочковые нарушения ритма в анамнезе (желудочковая экстрасистолия высокой степени градации по Lown)	4
фибрилляция/трепетание предсердий (различные формы)	6
Операции в анамнезе, n (%):	11 (48)
имплантация электрокардиостимулятора	1
аортокоронарное шунтирование	2
чрескожное коронарное вмешательство	10
Сопутствующая патология, n (%):	
стенокардия ≥II функционального класса	13 (57)
инфаркт миокарда в анамнезе	11 (48)
хроническая сердечная недостаточность ≥III функционального класса (NYHA)	17 (74)
артериальная гипертензия	20 (87)
аневризма интравентрикулярного отдела аорты	1 (4)
инфекционный эндокардит в анамнезе	1 (4)
значимые стенозы брахиоцефальных артерий	5 (22)
хроническая ишемия нижних конечностей	2 (9)
сахарный диабет	4 (17)
хроническая болезнь почек ≥III стадии	3 (13)
острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7 (30)
хроническая обструктивная болезнь легких	8 (35)
тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	3 (13)
онкологическое заболевание	9 (39)
хроническая железодефицитная анемия	7 (30)
EuroSCORE II, баллы	5,45±2,99
STS SCORE, %	4,61±3,71
Двустворчатый АК (истинный, тип I), n (%)	3 (13)
Двустворчатый АК (функционально, сросшиеся комиссуры), n (%)	5 (22)
Трехстворчатый АК, n (%)	15 (65)

кальцификации аортального клапана по результатам предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

В группу исследования включены 23 пациента с критическим симптоматическим аортальным стенозом (площадь отверстия аортального клапана ≤ 1 см²) и высокими факторами рисков по EuroScore II и по STS, которым было выполнено TAVI (табл. 1).

База данных создана в программе «MS Excel». Статистический анализ проводился в программе «Statistica 10» для Windows 10 (StatSoft Inc., США).

Конечными точками исследования стали частота развития гемодинамически значимой ПР после TAVI, общая смертность, сердечно-сосудистая летальность, госпитальные осложнения (ОНМК, повреждение магистральных артерий, перфорация камер сердца или аорты, нарушения ритма и проводимости, частота интраоперационного инфаркта миокарда).

Для анализа полученных результатов использованы критерий Вилкоксона, U-тест Манна – Уитни.

Различия признавали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Непрерывные данные представлены в виде «среднее и стандартное отклонение» и «медиана и интерквартильная широта (25–75-й процентиля)» в зависимости от распределения.

План и дизайн исследования согласованы и одобрены Локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, протокол от 11 февраля 2019 г. (выписка № 37).

В исследуемой группе преобладали пациенты женского пола. Практически все пациенты страдали ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью III степени с очень высокими факторами рисков сердечно-сосудистых осложнений. У подавляющей части пациентов диагностирована сердечная недостаточность выше II ф. к. по NYHA (II ФК – n=5, 22 %; III ФК – n=13, 57 %; IV ФК – n=4, 17 %).

Предоперационное обследование у всех пациентов включало в себя трансторакальную эхокардиографию (Эхо-КГ) и МСКТ. По данным Эхо-КГ

Данные эхокардиографии

Table 2

Echocardiographic data

Параметр	Значение
ФВ ЛЖ, %	54,2±18,2 (min 18, max 80)
Мах градиент ЛЖ/АО, мм рт. ст.	102,7±24,7
Средний градиент ЛЖ/АО, мм рт. ст.	55,6±18
S отверстия АК, мм ²	0,7±0,2
V _{max} на АК, м/с	4,9±0,7
Аортальная регургитация, n (%):	
0	6 (26)
I	14 (61)
II	2 (9)
III	1 (4)
СДЛА, мм рт. ст.	50,6±17,7

оценивалась степень стеноза аортального клапана, а также регургитация аортального клапана в соответствии с рекомендациями АСС/АНА (табл. 2) [12].

Всем пациентам транскатетерная имплантация аортального клапана выполнена доступом через бедренную артерию.

Интраоперационный контроль адекватности имплантации протеза клапана и оценку степени ПР выполняли с помощью трансэзофагеальной Эхо-КГ. Степень ПР оценивалась аналогично рекомендациям АСС/АНА [13, 14]. С целью дополнительной количественной оценки ПР проводился расчет индекса аортальной регургитации (иАР) по формуле:

$$\text{иАР} = ((\text{ДАД} - \text{КДДЛЖ}) / \text{САД}) \cdot 100,$$

где ДАД – диастолическое артериальное давление; КДДЛЖ – конечно-диастолическое давление левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление. Норма иАР ≥ 25 [15].

По результатам интраоперационной коронарографии, ни у кого из пациентов не выявлено визуально значимое стенозирующее поражение коронарного русла, потребовавшее реваскуляризации.

По данным МСКТ оценивали анатомические характеристики структур аортального клапана и восходящей аорты, состояние артерий подвздошно-бедренного сегмента, а также степень кальциноза (кальциевый индекс) аортального клапана.

Количественную оценку кальциноза аортального клапана выполняли по методике Агатсона: суммированы все зоны кальцификации на аортальном клапане с минимальной плотностью 130 единиц Хаунсфилда [16, 17].

Среднее значение КИ аортального клапана составило 5179,7±2334,1 условной единицы Агатсона. У пациентов с анатомически трехстворчатым АК (n=20, 80 %) КИ 4777,8±2143. Из них у 5 пациентов (22 %) с функционально двустворчатым клапаном из-за выраженного кальциноза и сращения в области комиссур КИ составил 4680,2±1481,9 и статистически достоверно (p=0,91) не отличался от пациентов с анатомически трехстворчатым клапаном (4810,3±2366,6). У пациентов с истинным двуствор-

чатым АК (n=3, 13 %) интенсивность кальциноза клапана (КИ 7859,3±1978,2) оказалась статистически достоверно больше (p=0,029) по сравнению с пациентами с трехстворчатым клапаном.

Период послеоперационного наблюдения, с выполнением контрольной Эхо-КГ, составил 12 месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение

Технический успех операции составил 100 %. В связи с выполнением трансэзофагеального Эхо-КГ для контроля позиционирования и имплантации протеза АК, у большей части пациентов операция выполнялась под комбинированной внутривенной и эпидуральной анестезией с протезированием функции внешнего дыхания. У 1 (4 %) пациента, в виду тяжести состояния (СН IV NYHA), принято решение о выполнении TAVI и осуществлении сосудистого доступа только под эпидуральной анестезией. Средняя продолжительность операции составила 204,8±36,2 мин. Выполнение предварительной дилатации стенозированного АК специальным баллонным катетером высокого давления потребовалось у подавляющей части пациентов (n=22, 96 %). Размер баллонного катетера подбирался таким образом, чтобы его диаметр был на 10–20 % меньше диаметра фиброзного кольца АК. Всем пациентам имплантировали конструктивно схожие саморасширяющиеся протезы аортального клапана одной фирмы-производителя, отличающиеся лишь по техническим особенностям системы доставки: нерепозиционируемый «CoreValve» (n=18, 78 %) и репозиционируемый «CoreValve EvoluteR» (n=5, 22 %). Размер протеза клапана выбирался в соответствии с рекомендациями компании-производителя, с учетом диаметра фиброзного кольца: протез диаметром 26 мм (n=8, 35 %), протез диаметром 29 мм (n=11, 48 %) и протез диаметром 31 мм (n=4, 17 %).

После имплантации протеза и выведения системы доставки проводилась оценка глубины имплантации протеза относительно фиброзного кольца АК, степени и локализации ПР с помощью трансэзофагеальной Эхо-КГ.

Интраоперационная характеристика

Table 3

Intraoperative characteristics

Кальциевый индекс, у. е. Агатсона	Вид и размер протеза, мм	Длительность операции, мин	Преддилатация, диаметр, мм	Постдилатация, диаметр, мм	Систолический градиент на клапане до/после, мм рт. ст.	Парапротезная регургитация, степень	Глубина имплантации протеза, мм
6234	CV 26	220	20	–	67/4	0	4
7565	CV 29	175	20	25 и 28	76/6	I	1
5080	CV 31	220	22	28	112/7	I	3
3038	CV 29	165	20	–	104/10	I	3
10062	CV 29	155	20	20 и 20	90/4	I	7
5809	CV 29	180	22	–	120/–	II	1
5860	CV 29	290	20	–	65/8	I	1
1884	CV 29	250	22	28	63/10	I	9
2047	CV 29	225	22	–	55/12	0	8
7282	CV 29	180	20	22	99/5	I	1
7569	CV 31	215	22	28	56/8	II	8
5027	CV 26	200	20	–	121/19	0	3
3054	CVR 29	210	20	–	80/14	I	8
7604	CV 26	200	20	–	50/15	I	12
7952	CV 31	155	20	20	6/24	II	7
5582	CV 31	180	20	28	72/6	II	12
3244	CV 26	180	22	–	95/1	0	5
3358	CVR 26	215	22	–	122/5	I	3
4389	CV 26	180	22	22	109/9	0	12
2961	CV 26	180	20	22	91/28	0	7
799	CVR 26	280	20	–	96/19	0	7
6184	CVR 29	210	–	22 и 25	160/16	I	4
6550	CVR 29	245	22	22	160/17	I	11

Примечание: CV – «CoreValve Percutaneous Aortic Valve» [Medtronic]; CVR – «CoreValve Percutaneous Aortic Valve EvoluteR» [Medtronic].

Глубина имплантации протеза (протрузия протеза в выходной отдел левого желудочка от уровня фиброзного кольца) составила в среднем $5,7 \pm 4,1$ мм (min 0–1 мм и max 10–12 мм).

С учетом степени ПР (>II степени), интраоперационно постдилатация имплантированного протеза потребовалась почти у половины пациентов ($n=12$, 52 %). Среднее значение КИ в этой выборке пациентов составило $6088,3 \pm 2274,4$, а глубина имплантации – $6,8 \pm 3,9$ мм. У остальной части пациентов ($n=11$, 48 %), которой постдилатация не потребовалась, среднее значение КИ достоверно ниже и составило $4188,6 \pm 2055,3$ ($p=0,049$), а глубина имплантации протеза – $5 \pm 3,8$ мм. Размер баллонного катетера для постдилатации подбирался таким образом, чтобы его диаметр не превышал диаметра фиброзного кольца АК. После постдилатации интраоперационно ПР I–II ст. сохранялась у 16 (70 %) пациентов с КИ $5902,1 \pm 2191,9$, ПР 0 ст. была у 7 (30 %) пациентов с КИ $3528,7 \pm 1537,2$ ($p=0,021$).

На завершающем этапе операции, перед выведением инструмента, по результатам интраоперационной трансэзофагеальной Эхо-КГ и расчету иАПР оценивалась остаточная степень ПР: 0 – отсутствие или незначительная ПР ($n=7$, 30 %) КИ $3528,7 \pm 1446,8$, иАПР= $36,1 \pm 10,5$; I – незначительная или умеренная ПР ($n=12$, 52 %) КИ $5626,8 \pm 2413,4$, иАПР= $37,9 \pm 8,7$; II – средняя ПР ($n=4$, 18 %) КИ 6728 ± 1206 , иАПР= $32,9 \pm 6,1$; III – тяжелая ПР ($n=0$) (табл. 3).

Интраоперационно у 1 пациента (КИ=5809) после имплантации клапана сохранялась выраженная ПР (III степени), что потребовало выполнения постдилатации, после чего на фоне падения артериального давления у пациента выявлен массивный гемоперикард, потребовавший экстренной пункции и дренирования перикарда (1200 мл). Далее выполнена экстренная стернотомия и ушивание перфорации в области верхушки левого желудочка (ЛЖ).

В раннем послеоперационном периоде у 7 пациентов (30 %, КИ=5900,4±2794,9) развилась АВ блокада

Госпитальные осложнения

Table 4

Hospital complications

Осложнение	Число, n (%)	КИ, у. е. Агагсона	p-level
Смерть	0		
Инфаркт миокарда	0		
Острое нарушение мозгового кровообращения	0		
Гематома в месте доступа	5 (22 %)	6000,6±3436,9	0,386
Внутрибольничная пневмония	1 (4 %)	5582	0,865
Нарушение ритма и проводимости	7 (30 %)	5900,4±2794,9	0,339
Тампонада перикарда	2 (9 %)	4431,5±1948,1	0,646

высокой степени, потребовавшая на 5–7-е сутки имплантации постоянного ЭКС. Гематома в области доступа наблюдалась у 5 пациентов (22 %, КИ=6000,6±3436,9). Также в раннем послеоперационном периоде (через 22 ч после операции) у 1 пациента (КИ=3054) выявлено накопление крови в полости перикарда, сопровождающееся тенденцией к гипотонии, что потребовало выполнения пункции перикарда с одномоментным удалением 200 мл темной лизированной крови (табл. 4).

На трансторакальной Эхо-КГ в раннем послеоперационном периоде (конец 1-х суток) выявлено значимое снижение градиента на аортальном клапане, в среднем на 79 мм рт. ст. ($p < 0,001$). На контрольной трансторакальной Эхо-КГ перед выпиской (на 9–12-е сутки) ПР отсутствовала у 8 пациентов (35 %, КИ 3869±2164,8), ПР I степени выявлена у 13 пациентов (56 %, КИ 5810,2±2280,7) и ПР II степени – у 2 пациентов (9 %, КИ 6324,5±1760). Значение КИ (3869±2164,8) в группе пациентов без ПР было достоверно ниже по сравнению со значением КИ (5878,8±2170,9) у пациентов с ПР ($p = 0,046$). Изменилось значение скорости кровотока через аортальный клапан (среднее значение 1,9±0,4 м/с vs. исходное значение 4,9±0,7 м/с) ($p < 0,001$). Среднее значение давления в легочной артерии составило 37,4±11,1 мм рт. ст. vs. исходного значения 50,6±17,7 мм рт. ст. ($p = 0,011$), также отмечено улучшение систолической функции ЛЖ (54,2±18,2 % до vs. 58,2±14,9 % после; $p = 0,456$) (табл. 5).

За последующий период послеоперационного наблюдения (12 месяцев) летальных исходов в исследуемой группе не выявлено. По результатам контрольной трансторакальной Эхо-КГ дисфункции протеза аортального клапана не выявлено. Средний градиент давления на протезе – 16,6±9,3. Среднее значение давления в легочной артерии 36,5±5,7. По сравнению с Эхо-КГ при выписке пациентов из стационара, увеличение степени ПР не выявлено. В позднем послеоперационном периоде (через 12 месяцев) ПР I–II степени зафиксирована в 14 случаях у пациентов с КИ 5676,6±2275, ПР 0 степени – у 9 пациентов с КИ 4406,9±2338,3 ($p = 0,21$) (табл. 5).

Основная идея операции TAVI – минимизировать хирургическую травму при лечении пациентов с

тяжелым стенозом аортального клапана, относящихся к группе высокого хирургического риска. Преимущества этого действительно минимально инвазивного подхода заключаются в том, что удастся избежать хирургической травмы и устранить необходимость использования искусственного кровообращения. Тем не менее непрогнозируемый риск развития гемодинамически значимой послеоперационной ПР может негативно влиять на отдаленный прогноз. В случае сохраняющейся значимой ПР повышается конечный диастолический объем левого желудочка, который вызывает увеличение напряжения стенки миокарда, приводящее к компенсаторной эксцентрической гипертрофии и, в конце концов, к последующей дилатации, связанной со снижением клинического функционального статуса. У пациентов с сохраняющейся тяжелой ПР возрастает риск перегрузки объемом, что, в конечном итоге, приводит к декомпенсации сердечной деятельности и смерти.

Результаты выполненного исследования подтверждают значительное интраоперационное снижение градиента давления на аортальном клапане, которое сохраняется и на этапах раннего послеоперационного периода [4, 18]. По данным литературы [19, 20], длительное время может сохраняться динамика дальнейшего снижения градиента давления на протезе аортального клапана, что связано с конструктивными особенностями саморасширяемого протеза – постепенным «дорасправлением» нитинолового каркаса протеза в фиброзном кольце. Также выявлена тенденция к нормализации систолической функции ЛЖ (прирост в величине ФВ) и уменьшению степени гипертрофии ЛЖ (у нас это доказано через уменьшение толщины МЖП и ЗСЛЖ), что, прежде всего, связано с устранением «перегрузки давлением» и свидетельствует о положительном гемодинамическом ремоделировании сердца после устранения аортального стеноза [21].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что пациенты с тяжелым аортальным стенозом и с высоким КИ имеют повышенный риск возникновения ПР после TAVI [22]. Кроме того, для устранения ПР при массивном кальцинозе клапана необходима более агрессивная тактика вмешательства, что, в свою очередь, повышает риски

Динамика данных эхокардиографии

Table 5

Dynamics of echocardiography data

Показатель	До операции, при поступлении	После операции, перед выпиской	Через 12 месяцев	Значимость различия между парами, p-level
ФВ ЛЖ, %	54,2±18,2	58,2±14,9	58,7±8,2	1–2: 0,456 1–3: 0,387
КДО, мл	120,2±46	125,9±42	107,2±35,1	1–2: 0,701 1–3: 0,373
КСО, мл	58,7±48,5	55,4±38,3	38,6±16,9	1–2: 0,822 1–3: 0,145
МЖП, мм	16,6±3,6	17,8±1,5	13,8±2,4	1–3: 0,015 2–3: <0,001
ЗСЛЖ, мм	14,6±2,7	16,1±0,8	12,4±2,7	1–3: 0,024 2–3: <0,001
V_{max} , м/с	4,9±0,7	1,9±0,4	2,1±0,6	1–2: <0,001 1–3: <0,001
max градиент ЛЖ/АО	102,7±24,7	13,4±5,3	16,6±9,3	1–2: <0,001 1–3: <0,001
рсд ЛА, мм рт. ст.	50,6±17,7	37,4±11,1	36,5±5,7	1–2: 0,011 1–3: 0,006
АР/ПР, степень, n (%)	0 – 6 (26 %) I – 14 (61 %) II – 2 (9 %) III – 1 (4 %)	0–8 (35 %) I–13 (57 %) II–2 (9 %)	0–9 (39 %) I–13 (57 %) II–1 (4 %)	1–3: 0,251 1–3: 0,581 1–3: 0,615
МР, степень, n (%)	0 – 2 (9 %) I – 9 (39 %) II – 11 (48 %) III – 1 (4 %)	0–5 (22 %) I–13 (56 %) II–5 (22 %)	0–2 (9 %) I–16 (69 %) II–5 (22 %)	1–2: 0,179 1–2: 0,007 1–2: 0,005
ТР, степень, n (%)	0 – 5 (22 %) I – 10 (43 %) II – 5 (22 %) III – 3 (13 %)	0–11 (48 %) I–7 (31 %) II–4 (17 %) III–1 (4 %)	0–9 (39 %) I–10 (44 %) II–3 (13 %) III–1 (4 %)	1–2: 0,245 1–3: 0,566 1–2: 0,279 1–3: 0,345

Примечание: КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ФВ – фракция выброса; рсд ЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; АР – артериальная регургитация; МР – митральная регургитация; ТР – трикуспидальная регургитация.

интраоперационных осложнений у этой категории пациентов [23, 24].

Полученные данные доказывают, что расчет КИ в предоперационном периоде по результатам МСКТ помогает выявлять пациентов с высокой вероятностью развития ПР. Выполненное исследование показало, что ПР от минимальной до умеренной присутствовала более, чем у половины пациентов.

В настоящее время не существует единого мнения о взаимосвязи между риском развития ПР и интенсивностью кальциноза аортального клапана. В литературе встречаются исследования, как не подтверждающие эту зависимость [25], так и доказывающие наличие этой взаимосвязи [22, 26]. Например, группа авторов из Германии выполнила исследование, в котором выявила взаимосвязь выраженности кальциноза и развития ПР и определил, что у пациентов с КИ более 3000 у. е. Агатсона вероятность развития ПР выше, чем у пациентов с КИ менее 3000 у. е. Агатсона [20]. Одним из возможных объяснений более частого раз-

вития тяжелых ПР в случаях массивного кальциноза аортального клапана может быть выявленный факт неполного прилегания протеза по фиброзному кольцу аортального клапана [9, 27, 28].

Принимая во внимание полученные результаты исследования, следует отметить, что к основным недостаткам выполненного исследования можно отнести малую выборку пациентов и сам дизайн исследования (ретроспективное одноцентровое исследование).

Заключение

Пациенты с тяжелым аортальным стенозом и выраженным кальцинозом аортального клапана имеют повышенный риск развития ПР, а также необходимость применения более агрессивной техники вмешательства. Тяжелая ПР напрямую связана с худшим прогнозом и увеличением смертности в раннем послеоперационном периоде. Предоперационная оценка интенсивности кальциноза структур аортального

клапана может стать одним из основных критериев, влияющих на планирование операции TAVI и прогнозирование осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Grube E, Laborde JC, Gerckens U. et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study // *Circulation* 2006;114(15):1616–1624. Doi: 10.1161/circulationaha.106.639450.
2. Siontis GCM I, Overtchouk P, Cahill TJ. et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis // *Eur Heart J*. 2019;40(38):3143–3153. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz275.
3. Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D. et al. Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team // *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35(4):615–620. Doi: 10.1016/j.ejcts.2008.12.041.
4. Amato L, Parmelli E, Vecchi S. et al. Transcatheter aortic valve implantation: a systematic review of the literature on efficacy and safety data // *Recenti Prog Med*. 2016;107(1):25–38. Doi: 10.1701/2132.23102.
5. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G. et al. Predictors of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis Using New-Generation Balloon-Expandable SAPIEN 3 // *Am J Cardiol*. 2017;119(4):618–622. Doi: 10.1016/j.amjcard.2016.10.047.
6. Pollari F, Dell'Aquila AM, Söhn C. et al. Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157(4):1406–1415.e3. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.085.
7. Ong G, Annabi MS, Clavel MA. et al. Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is the Problem Solved? // *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(4):445–458. Doi: 10.1016/j.iccl.2018.06.005.
8. Kodali SK, Williams MR, Smith CR. et al. Two year outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement // *N. Engl. J. Med*. 2012;(366):1686. Doi: 10.1056/NEJMoa1200384.
9. Milhorini Pio S, Bax J, Delgado V. How valvular calcification can affect the outcomes of transcatheter aortic valve implantation // *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(8):773–784. Doi: 10.1080/17434440.2020.1789456.
10. Takagi H, Umemoto T. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival // *Int J Cardiol*. 2016;(221):46–51. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.006.
11. Sinning JM, Vasa-Nicotera M, Chin D. et al. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;(62):11–20. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.088.
12. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons // *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):E1–E148. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.088.
13. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G. et al. Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2007;(28):230–268. Doi: 10.1093/eurheartj/ehl428.
14. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Gonçalves A, Hahn RT. et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease // *Eur Heart J*. 2011;(32):2189–2214. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr259.
15. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M. et al. Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic Regurgitation and Predicts Outcomes in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation // *JACC*. 2012;59(13):1134–1141. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.048.
16. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ. et al. Quantification of Coronary Artery Calcium Using Ultrafast Computed Tomography // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1990;(15):827–832. Doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-t.
17. Greenland P, Alpert JS, Beller GA. et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;56(25):E50–103. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001.
18. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C. et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: midterm follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(6):1214–1223. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.049.
19. Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, Devji T, Chang Y, Bala MM. et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2016;354:i5130. Doi: 10.1136/bmj.i5130.
20. Lunardi M, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Gheremia G, Ariotti S. et al. Clinical outcomes of transcatheter aortic valve implantation: from learning curve to proficiency // *Open Heart*. 2016;3(2):e000420. Doi: 10.1136/openhrt-2016-000420.
21. Hahn RT, Pibarot P, Stewart WJ. et al. Comparison of transcatheter and surgical aortic valve replacement in severe aortic stenosis: a longitudinal study of echocardiography parameters in cohort A of the PARTNER trial (placement of aortic transcatheter valves) // *J Am Coll Cardiol* 2013;(61):2514–2521. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.087.
22. Haensig M, Rastan AJ. Aortic valve calcium load before TAVI: Is it important? // *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(2):160–164. Doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.06.02.
23. Abdel-Wahab M, Comberg T, Büttner HJ. et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with balloon- and self-expandable prostheses: a pooled analysis from a 2-center experience // *JACC Cardiovasc Interv* 2014;(7):284–292. Doi: 10.1016/j.jcin.2013.11.011.
24. Bianchi R, Cappelli Bigazzi M, Salerno G, Tartaglione D, Ciccarelli G, Golino P. Prevention and management of paravalvular leak post-transcatheter aortic valve implantation // *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21(11 Suppl 1):17S–25S. Italian. Doi: 10.1714/3487.34669.
25. Wood DA, Tops LF, Mayo JR. et al. Role of multislice computed tomography in transcatheter aortic valve replacement // *Am J Cardiol*. 2009;(103):1295–1301. Doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.034.
26. Detaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Iung B. et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation impact of device and annulus discongruence //

JACC Cardiovasc Interv. 2009;(2):821–827. Doi: 10.1016/j.jcin.2009.07.003.

27. John D, Buellesfeld L, Yuecel S. et al. Correlation of device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis // *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;(3):233–243. Doi: 10.1016/j.jcin.2009.11.015.

28. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B. et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis // *J Am Coll Cardiol.* 2010;(56):1623–1629. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.035.

Информация об авторах

Куликов Дмитрий Игоревич – врач РХМДиЛ, Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dockulikov@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-5157-3755.

Зверев Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия; зав. отделением РХМДиЛ, ФЦМВТ, г. Калининград, Россия, e-mail: dmitry_zverev@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-1447-3509.

Стрелков Дмитрий Алексеевич – младший научный сотрудник, врач РХМДиЛ, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dmitristrelkov111@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4273-5086.

Пишугин Александр Сергеевич – аспирант, врач РХМДиЛ, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pishuginalexander@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1540-5337.

Authors information

Kulikov Dmitriy I. – X-ray surgeon, Saint-Petersburg city clinical hospital of Russian Scientific Academy, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dockulikov@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-5157-3755.

Zverev Dmitriy A. – Ph. D., Associate Professor at the Department of General Surgery, V.A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of X-ray Surgery, FCHMT, Kaliningrad, Russia, dmitry_zverev@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-1447-3509.

Strelkov Dmitriy A. – Research Assistant, X-ray surgeon, V. A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dmitristrelkov111@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4273-5086.

Pishchugin Aleksandr S. – Postgraduate, X-ray surgeon, V. A. Almazov NMRC, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pishuginalexander@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1540-5337.

УДК 616.24-002-07:615.851:615.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-36-45

А. В. ЛОГАТКИНА¹, И. В. ТЕРЕХОВ¹, В. С. НИКИФОРОВ² Взаимосвязь вазоактивных и нейроэндокринных механизмов с состоянием антиоксидантной защиты у больных с артериальной гипертензией

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации, г. Тула, Россия
300012, Россия, г. Тула, пр. Ленина, д. 92

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 15
E-mail: trft@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.10.21 г.; принята к печати 26.12.21 г.

Резюме

Введение. Дефицит антиоксидантов на фоне избытка эндоперекисей приводит к повреждению внутриклеточных структур, усугубляя течение большинства заболеваний, включая сердечно-сосудистую патологию. **Цель.** Учитывая важную роль антиоксидантов в регуляции физиологических процессов в клетках, целью исследования являлось изучение влияния антиоксидантного статуса сыворотки крови на экспрессию клетками крови провоспалительных и вазоактивных молекул, а также маркеров метаболического синдрома в аспекте уточнения возможных механизмов патогенеза артериальной гипертензии. **Материалы и методы.** В рамках когортного исследования обследованы 60 пациентов обоего пола с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 45 до 55 лет и 15 практически здоровых лиц. В ходе исследования в сыворотке крови обследуемых определяли концентрацию инсулина, глюкогона, апоА1, апоВ100, окиси азота (NO), ангиотензина-II (АТ-II), Е-селектина, Р-селектина, молекулы межклеточной адгезии ICAM1, молекулы сосудистой адгезии VCAM1, VE-кадгерина, андреналина, норадреналина, эндотелина-1, вазопрессина, мозгового натрийуретического пептида (BNP), антиоксидантов (АОС), плазминогена урокиназного типа (uPA), эндоперекисей плазмы (ОХУ), рецептора к ангиотензину-II 1 типа (АТ-11R), ингибитора плазминогена 1 типа (РАИ1), С-реактивного белка (СРБ). **Результаты.** У больных с АГ выявлено повышение концентрации исследованных молекул адгезии, отмечавшееся на фоне существенного снижения уровня VE-кадгерина. Также установлено повышение уровня вазопрессоров и снижение продукции NO. Указанные изменения сопровождалось снижением уровня АРОА1, повышением уровня АРОВ, инсулина, BNP, uPA, РАИ1 и СРБ. При этом отмечалось повышение уровня ОХУ при сниженной концентрации АОХ. Установлено, что АОС способствуют снижению экспрессии молекул адгезии, а также продукции исследованных вазопрессоров, включая АТ-II, эндотелин-1, а также BNP, инсулин, АРОВ, СРБ, стимулируя уровень VE-кадгерина. **Выводы.** АГ протекает на фоне активации вазопрессорных механизмов и симпатической регуляции, сопровождаясь усилением адгезионной активности клеток крови и эндотелия, а также метаболическими нарушениями и активацией перекисного окисления липидов. Указанные изменения ассоциируются с дефицитом АОС. Установлена связь дефицита АОС с лабораторными проявлениями субклинического внутрисосудистого воспалительного процесса, усилением агрегационной активности клеток крови, дислипидемией и дисметаболическими проявлениями, а также дисфункцией сосудистого эндотелия и миокарда. При этом высокий уровень АОС, в сравнении с его низким уровнем, ассоциирован с меньшей экспрессией молекул адгезии, менее высоким уровнем вазопрессорных молекул, в особенности АТ-II, снижением уровня апоВ100 и инсулина, а также более высокой экспрессией VE-кадгерина.

Ключевые слова: антиоксиданты, метаболический синдром, артериальная гипертензия, АТ-II, С-реактивный белок

Для цитирования: Логаткина А. В., Терехов И. В., Никифоров В. С. Взаимосвязь вазоактивных и нейроэндокринных механизмов с состоянием антиоксидантной защиты у больных с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):36–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-36-45.

UDC 616.24-002-07:615.851:615.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-36-45

А. В. ЛОГАТКИНА¹, И. В. ТЕРЕХОВ¹, В. С. НИКИФОРОВ² Correlation of vasoactive and neuroendocrine mechanisms with the state of antioxidant defense in patients with arterial hypertension

¹ Tula State University, Tula, Russia
92, pr. Lenina, Tula, Russia, 300012

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia
47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067
E-mail: trft@mail.ru

Received 17.10.21; accepted 26.12.21

Summary

Introduction. Antioxidants deficiency with excess of endoperoxides leads to damage of intracellular structures, aggravating the course of most diseases, including cardiovascular pathology. Given the important role of antioxidants in the regulation of

physiological processes in cells, the *aim* of this research was to study the effect of the antioxidant status of blood serum on the expression of pro-inflammatory and vasoactive molecules by blood cells, as well as markers of the metabolic syndrome in the aspect of clarifying possible mechanisms of the pathogenesis of arterial hypertension (AH). *Materials and methods.* As part of the cohort study, 60 patients of both sexes with hypertension from 45 to 55 years and 15 practically healthy individuals were examined. During the study, we determined in the blood serum the concentrations of insulin, glucagon, apoA1, apoB100, nitric oxide (NO), angiotensin-II (AT-II), E-selectin, P-selectin, intercellular adhesion molecule ICAM1, vascular adhesion molecule VCAM1, VE-cadherin, epinephrine, norepinephrine, endothelin-1, vasopressin, brain natriuretic peptide (BNP), antioxidants (AOS), urokinase-type plasminogen (uPA), plasma endoperoxides (OXY), angiotensin II receptor type 1 (AT-IR), plasminogen inhibitor type 1 (PAI1), C-reactive protein (CRP). *Results.* In patients with AH an increase in the concentration of the studied adhesion molecules was revealed, with significant decrease in the level of VE-cadherin. An increase in the level of vasopressors and decrease NO production was also found. These changes were accompanied by a decrease in the level of apoA1, an increase of the levels of apoB100, insulin, BNP, uPA, PAI1, and CRP. At the same time, an increase in the level of OXY was noted, with a reduced concentration of AOS. It has been established that AOX promote decreasing of the adhesion molecules expression, as well as the production of studied vasopressors, including AT-II, endothelin-1, BNP, insulin, AROB, CRP and stimulates the level of VE-cadherin. *Conclusions.* AH proceed with activation of vasopressor mechanisms and sympathetic regulation, accompanied by an increase in the adhesive activity of blood cells and endothelium, as well as metabolic disorders and activation of peroxide oxidation of lipids. These changes are associated with AOS deficiency. A correlation between AOS deficiency, laboratory manifestations of a subclinical intravascular inflammatory process, increased aggregation of blood cells, dyslipidemia and dysmetabolic manifestations, as well as dysfunction of the vascular endothelium and myocardium has been established. At the same time, a high level of AOS, in comparison with its low level, is associated with a lower expression of adhesion molecules, a lower level of vasopressor molecules, especially AT-II, a decrease in the level of apoB100 and insulin, as well as a higher expression of VE-cadherin.

Keywords: antioxidant, metabolic syndrome, arterial hypertension, AT-II, CRP

For citation: Logatkina A. V., Terekhov I. V., Nikiforov V. S. Correlation of vasoactive and neuroendocrine mechanisms with the state of antioxidant defense in patients with arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(1):36–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-36-45.

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как важная медико-социальная проблема, актуальность которой определяется высокой распространенностью данной патологии, прогрессирующим течением, вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов, включая миокард и головной мозг, приводящим к стойкой утрате их функций и, в конечном итоге, развитию у таких больных инфаркта миокарда и церебрального инсульта [1].

Зачастую АГ протекает на фоне метаболических нарушений, чрезмерной активации перекисного окисления липидов, стимуляции симпатической нервной системы, цитокиновой дисрегуляции и снижения концентрации антиоксидантов, способствующих поддержанию хронического воспалительного процесса сосудистой стенки, а также прогрессированию атеросклероза, что усугубляет поражение органов-мишеней у таких больных [1–3]. При этом в условиях дефицита антистрессовых медиаторов, включая антиоксиданты (АОС), активные формы кислорода способствуют окислительной модификации липидов, белков и ДНК с последующим нарушением их структуры и функций [4, 5]. Кроме того, АФК способствуют активации редокс-чувствительных факторов транскрипции, таких как NF-κB, что приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеаз, стимулирующих внутрисосудистое воспаление и ремоделирование сосудистого русла, ускоряющее прогрессирование АГ [6–8]. Также следует отметить, что вызванная АФК активация ядерного фактора транскрипции NF-κB способствует усилению экспрессии AT1R на гладкомышечных клетках аорты человека, что свидетельствует о способности оксидативного стресса стимулировать повы-

шение артериального давления за счет повышения чувствительности клеток к вазопрессорному действию AT-II [9]. В свою очередь, трансформация ангиотензина-I в ангиотензин-II стимулируется на фоне повышенного уровня АФК, что свидетельствует о способности оксидативного стресса приводить к повышению уровня вазоконстрикторных пептидов в системной циркуляции [10].

В настоящее время показана роль дефицита антиоксидантов при избытке эндоперекисей в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также его вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность [11–13]. Напротив, поддержание нормального баланса ПОЛ/АОЗ за счет регулярного приема антиоксидантов способствует снижению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, повторных госпитализаций и смертности [14]. Также показано, что относительно высокий уровень антиоксидантов ассоциирован со снижением числа случаев ишемической болезни сердца (ИБС), при этом высокая концентрация в сыворотке крови окисленных липопротеидов низкой плотности ассоциируется с развитием атеросклероза и его осложнений. В этой связи следует отметить важную роль процессов перекисного окисления липидов в регуляции внутриклеточной физиологии – функциональной активности сигнальных путей, биосинтезе белка, клеточном дыхании, фагоцитозе и т. п., что определяет необходимость поддержания баланса ПОЛ/АОЗ с целью оптимального протекания физиологических реакций. В этих условиях избыточное усиление процессов перекисного окисления также негативно влияет на жизнедеятельность организма, как и избыточное поступление в организм антиоксидантов [15].

Следует отметить, что антиоксиданты в целом оказывают благоприятное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, в том числе у больных с инфарктом миокарда и фибрилляцией предсердий,

Клинико-демографические характеристики обследованных лиц

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the examined persons

Характеристика	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=15)
Возраст, лет, среднее значение (min, max)	47,5 (45–55)	48,5 (46–55)
ИМТ, кг/м ² , среднее значение (min, max)	33,1 (23; 37)	28,2 (23; 33)
Пол, n (%)		
мужской	23 (38,3)	6 (40,0)
женский	37 (61,7)	9 (60,0)
Степень АГ, n (%)		
I	20 (33,3)	–
II	30 (50,0)	–
III	10 (16,7)	–
САД, мм рт. ст., среднее значение (min, max)	156,5 (140,3; 180,1)	125 (110,5; 135,0)
ДАД, мм рт. ст., среднее значение (min, max)	89,0 (80,1; 95,5)	80 (77,5; 83,0)
ЧСС, в мин, среднее значение (min, max)	79 (62,5; 97,7)	67 (59,0; 73,0)
Длительность АГ, лет, среднее значение (min, max)	7 (3; 15)	–
Факторы риска, n (%)		
Сахарный диабет	15 (25,0)	–
ОНМК	6 (10,0)	–
ИБС	40 (66,7)	–
Гиперлипидемия	11 (18,3)	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

что, вероятно, связано с прямым влиянием данных факторов на процессы ПОЛ [14, 16]. Вместе с тем роль АФК, ПОЛ, а также антиоксидантов в механизмах регуляции артериального давления и развитии АГ исследована недостаточно полно. Несмотря на важность иммуноэндокринных и метаболических взаимодействий в их взаимосвязи с состоянием процессов ПОЛ/АОЗ, в процессах регуляции артериального давления и прогрессирования АГ данные вопросы требуют дальнейшего изучения.

Учитывая потенциальное влияние антиоксидантов на состояние нейроиммуноэндокринной регуляции артериального давления, целью исследования являлось изучение влияния антиоксидантного статуса сыворотки крови на экспрессию клетками крови провоспалительных и вазоактивных молекул, а также маркеров метаболического синдрома в аспекте уточнения возможных механизмов патогенеза артериальной гипертензии.

Материалы и методы исследования

В рамках когортного исследования обследованы 60 пациентов обоего пола с эссенциальной артериальной гипертензией со средним и высоким сердечно-сосудистым риском, поступивших в клинику на плановое лечение. Средний возраст обследованных составил 47,5 года (45–55 лет). Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц из числа доноров крови, без АГ, средний возраст которых составил 48,5 года (46–55 лет).

Пациенты основной группы в течение всего периода нахождения в клинике (среднее пребывание – 13,0±2,0 суток) получали гипотензивную терапию (Лизиноприл, 10 мг, однократно утром), диуретики (Индапамид-ретард, 1,5 мг однократно утром), Аторвастатин (10 мг, однократно утром), ацетилсалициловую кислоту (100 мг, однократно ежедневно).

Критериями включения в исследование являлись: возраст 45–55 лет, окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин, артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) ≥140/90 мм рт. ст.), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и <11,1 ммоль/л), отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев госпитализации острых бактериальных и вирусных инфекций. Критериями исключения из исследования являлись обострения воспалительных заболеваний внутренних органов, декомпенсация углеводного обмена, отказ от участия в исследовании.

Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц приведена в табл. 1.

В ходе исследования в сыворотке крови обследуемых лиц методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию инсулина, глюкагона, аполипопротеинов А1 (АРОА1) и В100 (АРОВ100), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (РАИ1), активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), адреналина, норадреналина, растворимых форм молекул адгезии – ICAM1, VCAM1, эндотелиального (E) и тромбоцитарного селектинов (P), VE-кадгерина, эн-

Уровень исследованных факторов в группах

Table 2

Level of studied factors in groups

Фактор	Группа контроля		Основная группа		Δ, %	p
	x	Me (25; 75 %)	x	Me (25; 75 %)		
Глюкагон, пг/мл	51,9	43,3 (37,3; 67,8)	47,9	44,5 (36,9; 57,4)	-7,7	0,43
NO, мкмоль/л	23,4	23,2 (21,5; 26,1)	21,1	21,7 (19,9; 22,2)	-9,8	0,01
АТ-II, пг/мл	21,5	21,8 (20,1; 22,7)	28,4	26,3 (22,8; 34,9)	32,1	0,0004
АРОА1, мкг/мл	1,28	1,3 (1,0; 1,5)	0,91	0,9 (0,8; 1,0)	-28,9	0,0001
АРОВ100, мкг/мл	0,96	1,0 (0,7; 1,1)	1,34	4,8 (4,2; 5,5)	39,6	0,0001
Е-селектин, нг/мл	2,01	1,8 (1,6; 2,4)	2,28	2,0 (1,6; 3,1)	13,4	0,23
Р-селектин, нг/мл	142	138,7 (131,6; 154,7)	153,2	156,7 (137,5; 161,6)	7,9	0,024
ICAM1, нг/мл	276,1	275,2 (265,3; 284,3)	348,7	301,1 (283,4; 383,9)	26,3	0,01
VCAM1, нг/мл	453,4	450,8 (433,8; 476,0)	515,1	473,6 (453,0; 594,5)	13,6	0,009
VE-кадгерин, нг/мл	0,94	0,9 (0,8; 1,1)	0,71	0,8 (0,4; 1,0)	-24,5	0,016
Адреналин, нг/мл	1,59	1,7 (1,3; 1,7)	1,97	1,8 (1,6; 2,5)	23,9	0,002
Норадреналин, нг/мл	1,21	1,2 (1,0; 1,5)	2,08	2,0 (1,3; 3,1)	71,9	0,0004
Эндотелин-1, пг/мл	0,29	0,3 (0,3; 0,3)	0,38	0,4 (0,3; 0,4)	31,0	0,022
Инсулин, мкМЕ/мл	2,65	2,6 (1,3; 3,9)	3,75	3,5 (2,2; 5,3)	41,5	0,064
СРБ, мг/л	2,83	3,0 (2,3; 3,3)	3,6	3,4 (2,6; 4,6)	27,2	0,03
Вазопрессин, пг/мл	2,48	2,6 (2,3; 2,6)	2,84	2,6 (2,3; 3,4)	14,5	0,024
BNP, пг/мл	50,4	39,3 (36,0; 63,1)	84,7	64,9 (55,4; 132,6)	68,1	0,0008
АОС, ммоль/л	1,8	1,8 (1,7; 1,9)	1,59	1,6 (1,3; 1,9)	-11,7	0,001
uPA, нг/мл	0,86	0,7 (0,5; 1,3)	1,17	1,3 (0,7; 1,6)	36,0	0,05
ОХУ, мкмоль/л	192,2	159,6 (153,5; 247,6)	306,5	307,8 (257,3; 351,3)	59,5	0,0001
АТ-III, нг/мл	0,63	0,6 (0,5; 0,8)	0,97	0,8 (0,6; 1,5)	54,0	0,023
РАII, нг/мл	0,83	0,8 (0,7; 0,9)	1,21	1,3 (0,8; 1,6)	45,8	0,01

Примечание: Δ, % – различие среднего значения величины соответствующего фактора в основной группе в сравнении с контрольной (%); p – уровень значимости выявленных различий.

дотелина-1, растворимой формы рецептора 1-го типа к ангиотензину II (АТ-III), ангиотензина II (АТ-II), оксида азота (NO), мозгового натрийуретического пептида (BNP), вазопрессина, С-реактивного белка (СРБ). Также оценивалась концентрация антиоксидантов (АОС) и концентрация эндоперекисей (ОХУ). ИФА проводился на анализаторе Personal LAB (*Adaltis Italia S.p.A.*, Италия) в соответствии с рекомендациями производителей наборов реактивов. Забор крови для исследования проводили из локтевой вены, натощак, в утренние часы (с 7.00 до 7.40).

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica 7.0» (*StatSoft*, США). Данные исследования представляли в виде среднего значения, 25-го и 75-го перцентилей и медианы (Me) выборки. Сравнение средних значений в несвязанных выборках производили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Исследование взаимосвязей изучаемых факторов проводили методом линейного корреляционного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ показал, что у больных с АГ отмечается повышение уровня растворимых форм

молекул адгезии, в частности, ICAM1, VCAM1 и Р-селектина при сниженном уровне VE-кадгерина. Данные изменения сочетались с повышенной концентрацией вазопрессорных молекул, в частности, эндотелина, вазопрессина и АТ-II, а также усилением экспрессии АТ-III. Также следует отметить повышение у обследованных больных уровня адреналина и норадреналина при сниженной продукции NO. Динамика указанных показателей ассоциировалась с метаболическими изменениями, заключавшимися в снижении уровня АРОА1, и повышением концентрации АРОВ100 и инсулина. Кроме того, проведенный анализ выявил повышение уровня uPA и РАII, СРБ, а также BNP.

На этом фоне у обследованных больных с АГ отмечалось повышение уровня эндоперекисей плазмы при сниженной концентрации антиоксидантов, указывающее на ослабление у таких больных антиоксидантной защиты. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Таким образом, артериальная гипертензия ассоциирована с активацией вазопрессорных механизмов, а также симпатической нервной системы, что

Содержание исследованных факторов в зависимости от уровня антиоксидантов плазмы у больных с АГ

Table 3

The content of the studied factors depending on the level of plasma antioxidants in patients with arterial hypertension

Фактор	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Δ, %	p
	x	Me (25; 75 %)	x	Me (25; 75 %)		
Глюкагон, пг/мл	45,7	44,3 (37,2; 52,8)	48,4	44,9 (42,4; 49,0)	5,9	0,29
NO, мкмоль/л	21,7	21,5 (20,5; 22,8)	21,8	22,0 (19,8; 23,2)	0,5	0,77
АТ-II, пг/мл	29,6	34,4 (22,0; 36,1)	22,2	22,2 (19,4; 24,1)	-25,0	0,000002
АРОА1, мкг/мл	0,92	0,9 (0,8; 1,0)	0,98	1,0 (0,9; 1,1)	6,5	0,07
АРОВ100, мкг/мл	1,29	1,4 (1,0; 1,5)	1,15	4,8 (4,2; 5,5)	-10,9	0,05
Е-селектин, нг/мл	2,52	2,5 (1,7; 3,3)	1,83	1,7 (1,6; 1,9)	-27,4	0,00001
Р-селектин, нг/мл	156,7	158,3 (136,8; 174,9)	147	146,7 (139,7; 154,8)	-6,2	0,01
ICAM1, нг/мл	373,6	321,6 (283,2; 487,3)	279,7	281,9 (267,2; 287,1)	-25,1	0,00001
VCAM1, нг/мл	541,9	568,5 (454,5; 638,8)	453,5	453,6 (439,9; 473,3)	-16,3	0,000001
VE-кадгерин, нг/мл	0,61	0,5 (0,3; 1,0)	0,86	0,9 (0,7; 1,0)	41,0	0,0003
Адреналин, нг/мл	2,05	2,1 (1,5; 2,5)	1,65	1,6 (1,5; 1,8)	-19,5	0,00004
Норадреналин, нг/мл	2,14	2,6 (1,2; 3,1)	1,35	1,4 (1,2; 1,5)	-36,9	0,00006
Эндотелин-1, пг/мл	0,39	0,4 (0,3; 0,5)	0,3	0,3 (0,2; 0,3)	-23,1	0,0008
Инсулин, мкМЕ/мл	4,15	3,6 (3,0; 5,3)	2,57	2,4 (1,4; 3,6)	-38,1	0,0001
СРБ, мг/л	4,22	3,9 (2,6; 5,2)	2,96	3,2 (2,0; 3,5)	-29,9	0,00006
Вазопрессин, пг/мл	2,97	2,9 (2,4; 3,5)	2,71	2,6 (2,3; 3,2)	-8,8	0,08
BNP, пг/мл	106,7	68,6 (57,3; 161,2)	62,1	62,3 (51,4; 68,2)	-41,8	0,00002
uPA, нг/мл	1,74	1,7 (1,5; 1,9)	1,83	1,7 (1,5; 2,3)	5,2	0,28
АТ-III, нг/мл	1,18	1,3 (0,7; 1,7)	0,74	0,7 (0,6; 0,8)	-37,3	0,00001
РА1, нг/мл	1,22	1,3 (0,7; 1,6)	1,21	1,3 (0,8; 1,6)	-0,8	0,96
АОС, ммоль/л	1,37	1,4 (1,3; 1,5)	1,81	1,9 (1,8; 1,9)	32,1	0,0001
ОХУ, мкмоль/л	315,7	327,0 (270,3; 356,2)	297,1	287,9 (253,8; 347,6)	-5,9	0,26

Примечание: Δ, % – различие среднего значения величины соответствующего фактора в основной группе в сравнении с контрольной (%); p – уровень значимости выявленных различий.

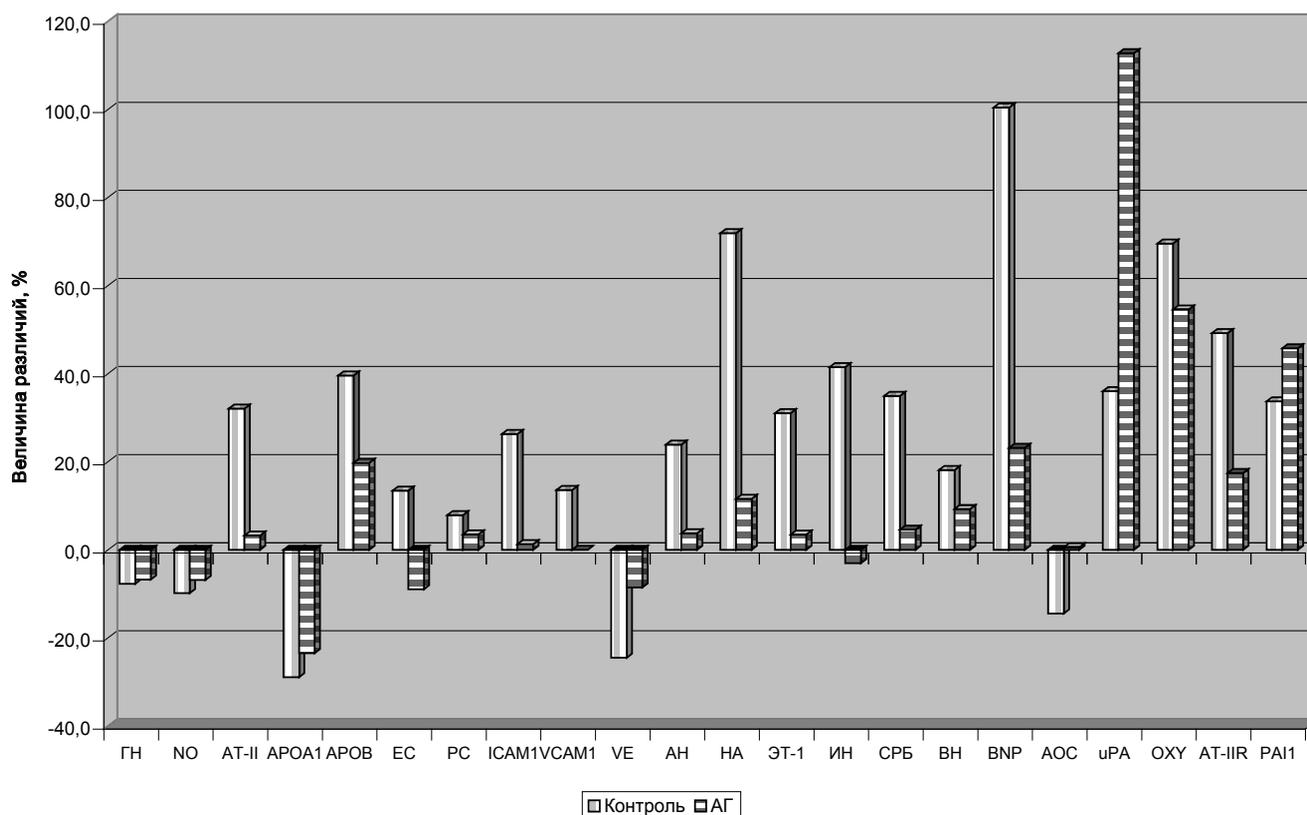
сопровождается усилением адгезионной активности клеток крови и эндотелия, а также метаболическими нарушениями, активацией перекисного окисления липидов и дефицитом антиоксидантов.

С целью исследования характера взаимосвязей между факторами патогенеза АГ проведен корреляционный анализ отдельных исследованных показателей у практически здоровых лиц и пациентов с АГ, результаты которого приведены в табл. 2; 3.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что АГ характеризуется существенными изменениями характера взаимосвязей между изучаемыми факторами в сравнении с практически здоровыми лицами. Так, у пациентов с АГ отмечается отрицательная корреляция уровня антиоксидантов с АТ-II, VCAM-1, адреналином, эндотелином-1, BNP, а также СРБ. Обращает на себя внимание сильная положительная взаимосвязь в основной группе уровня адреналина и АТ-II и противоположная по величине корреляция данных факторов с уровнем антиоксидантов, указывающая на тесные взаимосвязи симпатической и гуморальной регуляции с состоянием антиоксидант-

ного статуса. Проведенный анализ также показал, что уровень СРБ в основной группе отличается положительной взаимосвязью с АТ-II, адреналином, BNP и VCAM1. При этом уровень VCAM1 находится в тесной положительной взаимосвязи с вышеуказанными факторами и отрицательной с эндотелином-1, что не наблюдается в группе контроля. Уровень антиоксидантов в основной группе отличался положительной корреляцией только с VE-кадгерином – важным компонентом адгезионных контактов эндотелия, являющимся маркером его дисфункции. Следует также отметить отсутствие в основной группе значимых корреляций концентрации эндоперекисей с уровнем вазоактивных факторов (адреналина, NO), экспрессией VCAM1, СРБ, BNP и взаимосвязей NO с указанными показателями. Указанное обстоятельство может свидетельствовать об уменьшении регуляторной роли эндоперекисей и NO у пациентов с АГ.

Выявленные изменения позволяют говорить о том, что вазопрессорная активность у пациентов с АГ находится в тесной взаимосвязи с состоянием иммунной регуляции, будучи также тесно связанной



ГН – глюкагон, PC – P-селектин, EC – E-селектин, VE – VE-кадгерин, АН – адреналин, НА – норадреналин, ЭТ-1 – эндотелин, ВН – вазопрессин. Контроль – величина различий показателя в основной группе в сравнении с группой контроля; АГ – величина различий показателя в подгруппе с высоким уровнем антиоксидантов в сравнении с группой контроля; нулевой отметке на шкале абсцисс соответствует уровень контрольной группы.

Величина различий исследованных показателей у больных с АГ в сравнении с группой контроля и подгруппой с высоким уровнем антиоксидантов

The magnitude of the differences of the studied parameters in patients with arterial hypertension in comparison with the control group and the subgroup with a high level of antioxidants

с дефицитом антиоксидантов, сопровождаясь проявлениями дисфункции эндотелия и нарушением обмена липопротеинов.

Для оценки степени влияния антиоксидантного статуса на исследуемые биохимические маркеры основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от концентрации в плазме антиоксидантов. В 1-ю подгруппу включены образцы с концентрацией менее 1,54 ммоль/л, во 2-ю – с концентрацией антиоксидантов, равной либо превышающей 1,54 ммоль/л. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Проведенный анализ показал, что высокий уровень антиоксидантов ассоциирован со снижением экспрессии E-селектина, P-селектина, ICAM1 и VCAM1, что позволяет говорить о снижении агрегационной способности эндотелия, тромбоцитов и иммунокомпетентных клеток у таких пациентов. Напротив, уровень VE-кадгерина на фоне высокого уровня антиоксидантов был существенно повышен, определяя нормализацию межклеточных контактов эндотелиоцитов.

На этом фоне отмечалось снижение уровня эндотелина-1, вазопрессина, AT-II и экспрессии AT-III. У таких больных также отмечалось существенное снижение концентрации адреналина, норадреналина, вазопрессина и BNP. Кроме того, имело место снижение концентрации инсулина и апоB100, а также повышение уровня APOA1.

Выявленные изменения протекали на фоне снижения концентрации СРБ. Результаты анализа свидетельствуют о том, что уровень эндоперекисей, PAI1, uPA, глюкагона и NO не изменялся на фоне повышения концентрации антиоксидантов. Таким образом, более высокий уровень антиоксидантов ассоциирован со снижением активности иммунореактивной реакции, снижением экспрессии молекул адгезии, уменьшением уровня апоB100 и инсулина, более высокой экспрессией VE-кадгерина, снижением концентрации вазопрессорных молекул и меньшей активацией симпатической нервной системы.

Полученные результаты также свидетельствуют о сокращении различий большинства исследуемых показателей в подгруппе пациентов с АГ с высоким содержанием антиоксидантов и группой контроля (рисунок).

При анализе данных, представленных на рисунке, обращает на себя внимание то, что уровень AT-II, ICAM-1, VCAM-1, эндотелина-1, инсулина, СРБ у больных с АГ с высоким уровнем антиоксидантов близок к уровню практически здоровых лиц, а уровень адреналина, норадреналина, BNP, апоB100, VE-кадгерина, вазопрессина, P-селектина, AT-III был существенно ниже, чем в группе с дефицитом антиоксидантов.

Отдельные показатели, такие как uPA и PAI, в данной подгруппе не снижались по отношению к группе

Корреляции между отдельными исследованными факторами в основной группе

Table 4

Correlations between separate studied factors in the main group

Показатель	NO	АТ-II	АРОА1	VCAM-1	VE	ADR	ETL	CRP	BNP	АОХ	ОХУ
NO	–	–0,16	0,24	–0,05	0,13	–0,14	0,18	–0,17	–0,03	0,04	–0,14
АТ-II	–0,16	–	–0,43	0,88	–0,5	0,93	0,77	0,43	0,64	–0,73	0,35
АРОА1	0,24	–0,43	–	–0,3	0,13	–0,32	–0,38	–0,2	–0,37	0,06	–0,58
VCAM-1	–0,05	0,88	–0,3	–	–0,6	0,94	0,67	0,57	0,69	–0,77	0,32
VE	0,13	–0,5	0,13	–0,6	–	–0,67	–0,5	–0,89	–0,87	0,52	–0,35
ADR	–0,14	0,93	–0,32	0,94	–0,67	–	0,8	0,57	0,69	–0,79	0,3
ETL	0,18	0,77	–0,38	0,67	–0,5	0,8	–	0,38	0,53	–0,66	0,23
CRP	–0,17	0,43	–0,2	0,57	–0,89	0,57	0,38	–	0,89	–0,46	0,22
BNP	–0,03	0,64	–0,37	0,69	–0,87	0,69	0,53	0,89	–	–0,49	0,44
АОХ	0,04	–0,73	0,06	–0,77	0,52	–0,79	–0,66	–0,46	–0,49	–	0,02
ОХУ	–0,14	0,35	–0,58	0,32	–0,35	0,3	0,23	0,22	0,44	0,02	–

Примечание: здесь и далее NO – окись азота; АТ-II – ангиотензин-II; АРОА1 – аполипопротеин А1; VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа; VE – VE-кадгерин; ADR – адреналин; ETL – эндотелин-1; CRP – С-реактивный протеин; BNP – мозговой натрийуретический пептид; АОХ – концентрация антиоксидантов; ОХУ – концентрация эндоперекисей. Жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости $p < 0,05$.

контроля, а, напротив, увеличивались при повышении содержания в плазме антиоксидантов. Уровень глюкогона, апоА1, NO и эндоперекисей существенно не изменялся на фоне увеличения концентрации антиоксидантов.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что антиоксиданты играют определенную роль в регуляции воспаления, модуляции продукции вазоактивных молекул и симпатической активности. Вместе с тем уровень антиоксидантов не оказывает существенного влияния на продукцию NO и PAI, способствуя при этом существенному повышению uPA.

Результаты исследования позволяют говорить о том, что АГ сопровождается повышенной продукцией АТ-II и повышением экспрессии рецепторов 1-го типа к АТ-II на фоне снижения соотношения данных показателей, в сравнении с практически здоровыми лицами, на 14,2 %. Указанное обстоятельство определяет важную роль экспрессии рецепторов к АТ-II в формировании АГ и поддержании повышенного артериального давления [9]. Также у обследованных больных выявлены признаки субклинического воспалительного процесса, о чем свидетельствует повышение уровня СРБ, а также экспрессии молекул адгезии, в первую очередь, ICAM-1 и VCAM-1, что говорит об активации сосудистого эндотелия и лейкоцитов. На этом фоне отмечаются признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся снижением экспрессии VE-кадгерина, продукции NO, увеличением концентрации эндотелина-1 и E-селектина. Результаты исследования свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция у таких больных сочетается с нарушением обмена аполипопротеинов, нарушениями метаболического обмена, связанными с повышением уровня инсулина

и снижением глюкогона, изменениями со стороны системы фибринолиза, определяющимися повышением уровня ингибитора фибринолиза – PAI1. Также следует отметить повышение у обследованных больных уровня вазопрессина, обуславливающего задержку жидкости в организме, а также концентрации мозгового натрийуретического пептида, указывающего на миокардиальную дисфункцию. Изменения продукции нейроэндокринных факторов сочетались с повышением уровня адреналина и, в особенности, норадреналина, свидетельствуя о напряжении симпатической регуляции у таких больных, являющемся одной из причин поддержания высокой продукции у них АТ-II [17]. Таким образом, АГ характеризуется сложным комплексом изменений, затрагивающих не только РААС, но также нейроиммуноэндокринную регуляцию, фибринолитическую систему, систему ПОЛ/АОЗ, заключающимся в изменении продукции отдельных их компонентов, сочетающемся с существенной модификацией характера физиологических взаимосвязей между ними.

Анализ взаимосвязей ключевых факторов патогенеза АГ с показателями антиоксидантного статуса позволил уточнить механизмы прогрессирования заболевания в условиях дефицита антиоксидантов. Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о том, что отклонения от нормальных значений большинства исследованных компонентов указанных биохимических систем различны у больных с высоким и низким уровнем антиоксидантов. Так, у больных с повышенным уровнем антиоксидантов отмечается снижение соотношения АОС/ОХУ с 0,23 до 0,16 ед. (соотношение в группе практически здоровых лиц составляет 0,1 ед.), что свидетельствует о смещении равновесия в системе ПОЛ/АОЗ в сторону ослабления перекисного окисления

Корреляции между отдельными исследованными факторами в группе контроля

Table 5

Correlations between separate studied factors in the control group

Показатель	NO	AT-II	APOA1	VCAM-1	VE	ADR	ETL	CRP	BNP	AOX	OXY
NO	–	–0,27	0,78	0,68	0,42	–0,62	–0,37	–0,27	–0,83	0,41	–0,7
AT-II	–0,27	–	–0,44	–0,12	–0,29	–0,1	0,12	0,16	0,26	0,01	0,22
APOA1	0,78	–0,44	–	0,59	0,3	–0,36	–0,3	–0,5	–0,9	0,28	–0,67
VCAM-1	0,68	–0,12	0,59	–	0,82	–0,93	0,22	–0,31	–0,48	0,03	–0,58
VE	0,42	–0,29	0,3	0,82	–	–0,72	0,58	0,02	–0,08	0,04	–0,17
ADR	–0,62	–0,1	–0,36	–0,93	–0,72	–	–0,16	0,24	0,36	–0,01	0,54
ETL	–0,37	0,12	–0,3	0,22	0,58	–0,16	–	0,2	0,59	–0,08	0,42
CRP	–0,27	0,16	–0,5	–0,31	0,02	0,24	0,2	–	0,41	–0,23	0,72
BNP	–0,83	0,26	–0,9	–0,48	–0,08	0,36	0,59	0,41	–	–0,33	0,72
AOX	0,41	0,01	0,28	0,03	0,04	–0,01	–0,08	–0,23	–0,33	–	–0,34
OXY	–0,7	0,22	–0,67	–0,58	–0,17	0,54	0,42	0,72	0,72	–0,34	–

липидов. На этом фоне в группе больных с высокой активностью АОС отмечались нормальные уровни AT-II, ICAM-1, VCAM-1, эндотелина-1, инсулина и СРБ, а также тенденция к нормализации уровня аполипопротеинов, VE-кадгерина, uPA и BNP. Таким образом, антиоксиданты способствуют нормализации иммунной регуляции, снижению выраженности дислипидемии и антикоагулянтной активности крови [18]. Напротив, дефицит антиоксидантов на фоне повышенного артериального давления, сопровождаемая субклиническим внутрисосудистым воспалительным процессом, повышенной агрегационной активностью клеток крови, дислипидемией и дисметаболическими проявлениями, способствует ускоренному прогрессированию атеросклероза и усугублению поражения органов-мишеней, в первую очередь, сосудистого эндотелия и миокарда.

В этой связи можно полагать, что повышение уровня антиоксидантов, способствующее уменьшению производства АФК, ограничивает редоксзависимую активацию ядерных факторов транскрипции, в первую очередь, NF- κ B и AP-1 и, соответственно, экспрессию генов молекул адгезии, эндотелина и интерлейкинов, что определяет ограничение провоспалительной активации ИКК и эндотелия, восстановление эндотелиальных контактов, ассоциирующееся со снижением выраженности проявлений эндотелиальной дисфункции в данной группе [5, 6]. Метаболические эффекты, отмечающиеся в подгруппе с высоким уровнем антиоксидантов, могут определяться модуляцией P13K/АКТ/АМРК-сигнального пути за счет ограничения редоксзависимой активации протеинкиназ АКТ и АМРК, регулирующих метаболические процессы в клетке.

Таким образом, восстановление нормальной антиоксидантной активности плазмы крови у больных АГ может рассматриваться в качестве дополнительной терапевтической стратегии в рамках комплексной терапии, направленной на коррекцию патогенетических механизмов развития осложнений, связанных

с дисфункцией эндотелия и дислипидемией [19–23]. Очевидно, что максимальная эффективность антиоксидантной терапии может ожидать у пациентов с исходно низкой концентрацией антиоксидантов в сыворотке крови [24].

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией имеет место активация вазопрессорных механизмов и симпатической регуляции, сопровождающаяся усилением адгезионной активности клеток крови и эндотелия, а также метаболическими нарушениями и активацией перекисного окисления липидов. Указанные изменения ассоциируются с дефицитом антиоксидантов.

2. Дефицит антиоксидантов у больных АГ ассоциирован с лабораторными проявлениями субклинического внутрисосудистого воспалительного процесса, усилением агрегационной активности клеток крови, дислипидемией и дисметаболическими проявлениями, а также дисфункцией сосудистого эндотелия и миокарда.

3. Установлено, что высокий уровень антиоксидантов у пациентов с АГ, в сравнении с его низким уровнем, ассоциирован с меньшей экспрессией молекул адгезии, менее высоким уровнем вазопрессорных молекул, в особенности AT-II, снижением уровня апоВ100 и инсулина, а также более высокой экспрессией VE-кадгерина.

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 (ред. 2013 г.). Протокол исследования был одобрен Этической комиссией УЗ «Калужская областная клиническая боль-

ница», протокол № 2 от 18.02.2019 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 № 2 of February 18, 2019.

Конфликт интересов / Conflict of interests

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

Литература / References

1. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – С. 1232. [Cardiology. National leadership / pod red. Yu. N. Belenkova, R. G. Oganova. Moscow, Geotar-Media, 2007;1232. (In Russ.)].
2. Макишева Р.Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина // Вестн. новых мед. технологий. 2016. – Т. 1. – С. 2–4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). [Makishева RT. Cell damage in diabetes is caused by excess insulin action. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie. 2016;(1): 2–4. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-4.pdf> (accessed: 09.02.2016). (In Russ.)]. Doi: 10.12737/18559.
3. Узбекова Н. Р., Хужамбердиев М. А., Таштемирова И. М. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных метаболическим синдромом // Рос. кардиолог. журн. – 2014. – Т. 3. – С. 72–75. [Uzbekova NR, Huzhamberdiev MA, Tashtemirova IM. On the relationship between the activity of the sympathetic-adrenal system and mediators of immune disorders in patients with metabolic syndrome // Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. 2014;(3):72–75. (In Russ.)]. Doi: 10.1166/m1332-077.
4. Хадарцев А. А., Морозов В. Н., Хрупачев А. Г. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фундамент. исслед. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 371–375. [Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG. Depression of anti-stress mechanisms as the basis for the development of the pathological process // Fundamental'nye issledovaniya. 2012;(4-2):371–375. (In Russ.)]. Doi: 10.1044/k22571-005.
5. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии / А. В. Логаткина, С. С. Бондарь, И. В. Терехов, А. А. Собченко // Вестн. новых мед. технологий. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 71–77. [Logatkina AV, Bondar' SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolic effects of low-intensity decimeter physiotherapy in arterial hypertension // Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2015;22(2):71–77. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/11839.
6. Продукция цитокинов, растворимых форм костимуляторных молекул и окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне низкоинтенсивной микроволновой терапии / А. В. Логаткина, С. С. Бондарь, В. В. Аржников, И. В. Терехов // Вестн. новых мед. технологий. – 2016. – Т. 1, № 2–5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (дата обращения: 10.02.2016). [Logatkina AV, Bondar' SS, Arzhnikov VV, Terekhov IV. Production of cytokines, soluble forms of costimulatory molecules, and nitric oxide in patients with coronary heart disease during low-intensity microwave therapy. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;(1):2–5. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-5.pdf> (accessed: 10.02.2016). (In Russ.)]. Doi: 10.12737/18560.
7. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца / А. В. Логаткина, В. С. Никифоров, С. С. Бондарь, И. В. Терехов // Клини. мед. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 238–244. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar' SS, Terekhov V. Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in coronary heart disease. Klinicheskaya medicina. 2017;95(3):238–244. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/44351
8. Akhigbe R, Ajayi A. The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review // Lipids Health Dis. 2021;20(1):23. Doi: 10.1186/s12944-021-01435-7
9. Bhatt SR, Lokhandwala MF, Banday AA. Vascular oxidative stress upregulates angiotensin II type I receptors via mechanisms involving nuclear factor kappa B // Clin Exp Hypertens. 2014;36(6):367–373. Doi: 10.3109/10641963.2014.943402
10. Zhou A, Carrell RW, Murphy MP, et al. A redox switch in angiotensinogen modulates angiotensin release // Nature. 2010;468(7320):108–111. Doi: 10.1038/nature09505
11. Ланкин В. З., Тихазе А. К., Беленков Ю. Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 72–72. [Lankin VZ, Tihaze AK, Belenkov YUN. Antioxidants in the complex therapy of atherosclerosis: pro et contra. Kardiologiya. 2004;44(2):72–72. (In Russ.)]. Doi: 10.1186/s14551-025.
12. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 6–2. – С. 66–74. [Golikov AP, Polumiskov VYU, Mihin VP, et al. Antioxidants-cytoprotectors in cardiology // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2004;3(6-2):66–74. (In Russ.)]. Doi: 10.12384/s12557-011.
13. Рагино Ю. И., Воевода М. И., Малютина С. К. и др. Связь атерогенных окислительно-антиоксидантных изменений липопротеинов низкой плотности с неблагоприятным отдаленным прогнозом в мужской популяции // Рос. кардиолог. журн. – 2016. – Т. 12, № 140. С. 45–48. [Ragino YUI, Voevoda MI, Malyutina SK, et al. Relationship of atherogenic oxidative-antioxidant changes in low-density lipoproteins with unfavorable long-term prognosis in the male population // Rossijskij kardiologičeskij zhurnal. 2016;12(140):45–48. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2016-12-45-48.
14. Ziegler M, Wallert M, Lorkowski S, Peter K. Cardiovascular and Metabolic Protection by Vitamin E: A Matter of Treatment Strategy? // Antioxidants (Basel). 2020;9(10):935. Doi: 10.3390/antiox9100935.
15. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // JAMA. 2007;297(8):842–857. Doi: 10.1001/jama.297.8.842.
16. Violi F, Pastori D, Pignatelli P, Loffredo L. Antioxidants for prevention of atrial fibrillation: a potentially useful future therapeutic approach? A review of the literature and meta-analysis // Europace. 2014;16(8):1107–1116. Doi: 10.1093/europace/euu040
17. Masi S, Uliana M, Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation // Vascul Pharmacol. 2019;(115):13–17. Doi: 10.1016/j.vph.2019.01.004
18. Шулькин А. В., Казахмедов Э. Р., Галочкин С. А. и др. Эффекты мексидола у пациентов с ХИМ и ХСН

II-III функционального класса // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13, № 5. С. 427–434. [Shchul'kin AV, Kazahmedov ER, Galochkin SA, Tolkacheva VV, Kobalava ZhD. Effects of Mexidol in patients with CCI and CHF functional class II-III // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2020;13(5):427–434. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/kardio202013051427

19. Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Front Physiol.* 2018;(9):1668. Doi: 10.3389/fphys.2018.01668.

20. Leopold JA. Antioxidants and coronary artery disease: from pathophysiology to preventive therapy // *Coron Artery Dis.* 2015;26(2):176–183. Doi: 10.1097/MCA.0000000000000187.

21. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42. Doi: 10.1007/s11883-017-0678-6.

22. Jang IA, Kim EN, Lim JH, Kim MY, Ban TH, Yoon HE, Park CW, Chang YS, Choi BS. Effects of Resveratrol on the Renin-Angiotensin System in the Aging Kidney // *Nutrients.* 2018;10(11):1741. Doi: 10.3390/nu10111741

23. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии / А. А. Хадарцев, А. В. Логаткина, И. В. Терехов, С. С. Бондарь // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 206–216. [Khadartcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy // *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2018;24(2):206–216. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216.

24. Логаткина А. В., Никифоров В. С., Бондарь С. С. и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов I-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии // *КардиоСоматика.* – 2020. – Т. 11,

№ 3. – С. 6–21. [Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. et al. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF- κ B and content in the mononuclear cells of whole blood thio-redoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia // *Consilium Medicum.* 2018;20(11):61–65. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408.

Информация об авторах

Логаткина Анна Владимировна – врач-терапевт, Тульский государственный университет, г. Тула, Россия, e-mail: stos34@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2749-8366.

Терехов Игорь Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней медицинского института, Тульский государственный университет, г. Тула, Россия, e-mail: trft@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6548-083X.

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, профессор, декан медико-биологического факультета, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru, ORCID: 0000-0001-7862-0937.

Authors information

Logatkina Anna V. – therapist, postgraduate student, Tula State University, Tula, Russia, e-mail: stos34@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2749-8366.

Terekhov Igor V. – Cand. of Med. Sci., doctoral student, Tula State University, Tula, Russia, e-mail: trft@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6548-083X.

Nikiforov Viktor S. – Dr. med. Sci., Professor, Dean of the Faculty of Medicine and Biology, Professor of the Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru, ORCID: 0000-0001-7862-0937.

УДК 616.147.3-007.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-46-52

М. Ш. ВАХИТОВ, В. В. ВАСИЛЬЕВ, С. В. ЛАПЕКИН,
З. М. УЛИМБАШЕВА, Н. А. БУБНОВА

Значение анатомического строения лимфатической системы нижних конечностей в развитии хронического венозного отека при варикозной болезни вен

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: mavlet.46@mail.ru

Статья поступила в редакцию 19.01.22 г.; принята к печати 25.02.22 г.

Резюме

Введение. Варикозная болезнь вен нижних конечностей нередко сопровождается отеком, сохраняющимся даже после устранения причин венозной недостаточности. Клинически этиопатогенез отека у указанных больных не всегда представляется возможным дифференцировать. **Цель** – установить значение вариантов строения лимфатического русла нижних конечностей в развитии хронического венозного отека при варикозной болезни вен. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов рентгеноконтрастной лимфографии и радионуклидной лимфосцинтиграфии 257 больных с различной выраженностью хронической венозной недостаточности (ХВН). **Результаты.** Выявлены патогномоничные признаки строения лимфатического русла при различных стадиях лимфедемы у больных ХВН С3-С5. Отмечено увеличение случаев отека с гипоплазией лимфатических сосудов по мере нарастания ХВН: 43,95 % при ХВН С4 и 88 % – при ХВН С5. У пациентов, имеющих формы строения лимфатического русла, приближенные к нормальному, наличие постоянного отека не было распространено. Большинство (94,1 %) пациентов с ХВН С3 имели транзиторный отек. При ХВН С5 пропускная способность паховых лимфоузлов была нарушена в 64 %. При ХВН С4 слабое контрастирование наблюдалось в 45,1 %. При С3 – в 35,1 % случаев. **Выводы.** Установлена тенденция нарастания степени хронического венозного отека, которая может быть ассоциирована с гипоплазией лимфатического русла и снижением пропускной способности паховых лимфоузлов.

Ключевые слова: варикозная болезнь, гипоплазия лимфатических сосудов, хронический венозный отек, рентгеноконтрастная лимфография, радионуклидная лимфосцинтиграфия

Для цитирования: Вахитов М. Ш., Васильев В. В., Лапекин С. В., Улимбашева З. М., Бубнова Н. А. Значение анатомического строения лимфатической системы нижних конечностей в развитии хронического венозного отека при варикозной болезни вен. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):46–52. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-46-52.

УДК 616.147.3-007.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-46-52

M. Sh. VAKHITOV, V. V. VASILIEV, S. V. LAPEKIN,
Z. M. ULIMBASHEVA, N. A. BUBNOVA

The role of the anatomical structure of the lymphatic system of lower limbs in the development of chronic venous edema in varicose veins disease

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: mavlet.46@mail.ru

Received 19.01.22; accepted 25.02.22

Summary

Introduction. Varicose veins disease of the lower extremities is often accompanied by edema, which persists even after the elimination of the causes of venous insufficiency. Clinically, the etiopathogenesis of edema in such patients is not always possible to differentiate. **Objective.** To determine the role of the lower limb lymphatic vasculature structure variants in the development of chronic venous edema in patients with varicose veins disease. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the results of X-ray contrast lymphography and radionuclide lymphoscintigraphy of 257 patients with different stages of chronic venous insufficiency (CVI). **Results.** Pathognomonic patterns of the lymphatic vasculature structure at various stages of lymphedema in patients with C3-C5 CVI were discovered. We found that the increasing number of cases of persistent

oedema could be associated with the lower limb lymphatic vasculature hypoplasia and higher classes of CVI: 43.95 % among the patients with C4 CVI and 88 % with C5 CVI. The majority (94,1 %) of patients with C3 CVI with a normal-like lymphatic system presented with transitory oedema. With CVI C5, the capacity of the groin lymph nodes was impaired in 64 %. In C4 CVI, weak contrasting was observed in 45.1 %. With C3 – in 35.1 % of cases. *Conclusions.* The progressing degree of chronic venous oedema could be associated with the lymphatic vasculature hypoplasia and the malfunction of the groin lymph nodes.

Keywords: varicose veins disease, hypoplasia of the lymphatic system, chronic venous edema, radiopaque lymphography, radionuclide lymphoscintigraphy

For citation: Vakhitov M. Sh., Vasiliev V. V., Lapekin S. V., Ulimbasheva Z. M., Bubnova N. A. The role of the anatomical structure of the lymphatic system of lower limbs in the development of chronic venous edema in varicose veins disease. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(1):46–52. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-46-52.

Введение

Лимфедема нижних конечностей – распространенное, социально значимое заболевание, преимущественно лиц трудоспособного возраста. По данным ВОЗ, лимфедема, обусловленная врожденными и приобретенными патологическими процессами в лимфатической системе нижних конечностей, встречается у 10 % населения Земного шара. При этом заболеваемость прогрессивно увеличивается, несмотря на применение новых методов диагностики и лечения [1–4].

Проблема усугубляется тем, что нарушения лимфотока нередко развиваются у многочисленной группы больных с заболеваниями вен нижних конечностей. Истинная распространенность венозного отека по мнению одних авторов [5], варьирует в пределах от 7 до 20 % популяции. По данным других исследований [6, 7], вторичная лимфедема, обусловленная варикозной болезнью, наблюдается от 34,0 до 41,8 % случаев. Ряд авторов [2, 5, 8–10] считают, что отек, наблюдаемый у большинства больных варикозной болезнью, по своей природе чаще всего является лимфатическим и обусловлен органическими изменениями в лимфатическом русле. Как результат сочетанного поражения вен и лимфатических сосудов, возникают серьезные нарушения и в микроциркуляторном русле. Это приводит к развитию хронического отека и необратимым изменениям в мягких тканях, тем самым создавая условия для развития воспалительных изменений мягких тканей, что также усугубляет нарушения дренажной функции лимфатической системы [2, 5, 11, 12]. Поэтому даже радикальное хирургическое вмешательство по устранению венозной гипертензии при варикозной болезни не гарантирует исчезновение отека в послеоперационном периоде [13] и обуславливает необходимость комплексного воздействия на обе дренажные системы нижних конечностей [14]. В связи с этим оценка адекватности дренажной функции лимфатического русла у больных с варикозной болезнью, что может быть обусловлено, в том числе, и вариантом его анатомического строения, является важным прогностическим фактором успешного лечения лимфовенозной недостаточности. Оценка состояния лимфатической системы может быть выполнена путем рентгеноконтрастной лимфографии и непрямой радионуклидной лимфосцинтиграфии [15]. В последние годы ряд авторов [16] для оценки стадии лимфедемы используют магнитно-резонансную лимфангиографию (MRL).

Несмотря на актуальность проблемы, работ, определяющих зависимость развития хронических отеков

от особенностей морфофункционального состояния лимфатического русла у больных варикозной болезнью с различной выраженностью венозной недостаточности, в доступных нам литературных источниках мы не встретили.

Цель работы – оценить роль анатомо-функциональных особенностей лимфатического русла нижних конечностей в развитии хронического венозного отека при варикозной болезни вен.

Материалы и методы исследования

Изучены результаты клинического и инструментального исследования 257 больных с варикозной болезнью вен нижних конечностей, которые находились на лечении в клинике общей хирургии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с 1994 по 2020 г. Средний возраст пациентов составлял 44,6±3,4 года. Женщин было 218 (84,7 %), мужчин – 39 (15,3 %). Длительность заболевания до момента поступления в клинику составила в среднем 18 лет. У всех больных течение варикозной болезни было осложнено отеками, а их стадия, по нашему мнению, не могла быть объяснена только заболеванием вен. В связи с чем, наряду с симптомами, наиболее характерными для ХВН, особое внимание уделялось наличию отека, его распространенности, динамике развития и его стабильности, что служило основанием для исследования лимфатической системы нижних конечностей.

Распределение больных по тяжести заболевания выполнено нами с учетом выраженности ХВН в соответствии с классификацией CEAP, а также с учетом классификации стадий лимфатического отека в зависимости от его клинического течения [17].

У 175 (68,1 %) больных с ХВН класса С3 имелись интермиттирующие отеки в области голеностопного сустава и голени, что соответствовало 1-й стадии (компенсации) лимфедемы.

У 57 (22,2 %) больных с ХВН класса С4 с трофическими изменениями в виде пигментации кожи и индурации мягких тканей имелись отеки 2-й стадии (субкомпенсации), которые были постоянными, но носили мягкий характер.

Третью группу составили 25 (9,7 %) больных с ХВН класса С5 с изменениями на коже в виде рубцов после заживших язв и у которых имелись плотные отеки с деформацией конечности за счет нарастающих фиброзносклеротических изменений мягких тканей, что соответствовало 3-й стадии (декомпенсации) лимфедемы.

Следует отметить, что у 16 (19,5 %) больных из 82 с ХВН класса С4 и С5 наблюдались однократные

либо повторные рожистые воспаления. У 9 из них был длительный анамнез заболевания – более 10 лет. Рецидивы рожистого воспаления при ХЛВН, как и при лимфедеме, возникают в силу снижения местной сопротивляемости и реактивности тканей, что усиливает морфологические изменения в лимфатической системе [2, 5, 17]. Отеки 2-й и 3-й стадии подтвердили наше предположение об уже имеющихся значительных нарушениях в системе лимфотока у этих больных.

У всех 257 больных основным методом диагностики нарушений лимфотока являлась рентгеноконтрастная лимфография, которая позволяла выявить степень поражения лимфатической системы в зависимости от выраженности хронической венозной недостаточности. Полученные лимфограммы оценивали по ряду известных в литературе рентгенологических признаков, которые, в сочетании с клиническими данными, позволяли судить о нарушении лимфотока. При этом учитывалось количество сосудов, их диаметр, состояние клапанного аппарата, прямолинейность, анастомозирование друг с другом, проницаемость сосудистой стенки, заполнение кожной сети лимфатических сосудов, обрывы магистральных путей лимфотока, размеры и количество лимфатических узлов, длительность задержки контрастного вещества в них.

Для нормальных лимфатических сосудов нижних конечностей характерны относительная прямолинейность их направления, сохранение на всем протяжении конечности одинакового диаметра (0,6–1,2 мм), четкие, ровные контуры, выраженная четкообразность (соответственно клапанам), а также вариабельность количества и положения при сохранении указанных признаков [9, 5, 18].

У 24 больных была выполнена радиоизотопная лимфосцинтиграфия нижних конечностей. Исследование проводилось на эмиссионном однофотонном компьютерном томографе Philips Forte с применением препарата Наноцис ТСК-8 СЕА, *Sorin* (France) и модифицированного отечественного коллоидного РФП Технефит 99mTc («Диамед», Москва). При визуальном анализе скинтиграмм оценивались своевременность, скорость и интенсивность контрастирования путей транспорта лимфы, симметричность транзита, формирование дополнительных путей оттока лимфы, извитость и расширение лимфатических сосудов с экстравазацией РФП. На поздних скинтиграммах оценивалось состояние лимфоузлов, их количество, симметричность накопления РФП.

С целью оценки морфофункционального состояния венозной системы нижних конечностей всем больным выполнялась рентгеноконтрастная флебография, а с 1996 г. – дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Результаты исследования и их обсуждение

В основе анализа лимфографических исследований лежала, в первую очередь, количественная характеристика лимфатических сосудов (ЛС) с рентгенологическими признаками нарастающей лимфатической гипертензии. При интерпретации лимфограмм было

установлено, что выраженность отека при варикозной болезни различных классов обусловлена состоянием лимфатического русла конечности (табл. 1).

Так, при ХВН класса С3 в большинстве исследуемых случаев (91,4 %) наблюдалась транзиторная лимфедема (1-я степень). Лимфографическая картина в 63,75 % случаев была представлена нормальным строением лимфатического русла. Неизменные лимфатические сосуды были прямолинейны, располагались параллельно друг другу, на всем протяжении имели одинаковый диаметр, ровные контуры и хорошо выраженный клапанный аппарат. Количество их на голени было от 3 до 6, на бедре – от 5 до 10 и всегда больше, чем на голени.

У 58 (36,25 %) больных с ХВН С3 также имелось нормальное количество лимфатических сосудов, однако сосуды были расширены, местами извиты, имелось анастомозирование сосудов друг с другом, отмечалась сглаженность контуров клапанов, указывающая на их недостаточность, и участки экстравазации контрастного вещества. Указанные изменения могут свидетельствовать о повышенном давлении в лимфатическом русле. Такая лимфографическая картина также соответствовала 1-й степени лимфедемы у больных с ХВН С3.

У 15 (8,6 %) пациентов из 175 с ХВН С3 клинически наблюдался постоянный, незначительно выраженный мягкий отек области стопы и голеностопного сустава. При этом на лимфограммах определялась сеть расширенных магистральных лимфатических сосудов, которые были извиты, многократно анастомозировали друг с другом и впадали в основном в единственный увеличенный лимфатический узел, что, по нашему мнению, также связано с повышенной функциональной нагрузкой на лимфатическую систему. Такое состояние лимфатической системы расценено нами как гиперплазия лимфатического русла, чаще наблюдающаяся у больных с ХВН С3. Это является подтверждением того, что гиперплазия характерна для случаев, когда лимфатическая система обладает достаточными компенсаторными возможностями.

Наиболее тяжелой и сложной формой в терапевтическом и прогностическом плане является гипоплазия лимфатического русла, выявленная при лимфографии у 25 (43,9 %) больных при ХВН С4. При этом в 19 случаях из 25 наблюдалась дистальная гипоплазия, в остальных 6 – тотальная. При дистальной гипоплазии в области голени обычно определялись 1–2 лимфатических сосуда, на бедре – от 2 до 4. На бедре, как правило, сосуды были прямолинейны, не расширены, хорошо определялся клапанный аппарат. Дистальная гипоплазия указывала на то, что лимфоток наиболее страдал в области голени. Клинически она проявлялась отеками 2-й стадии.

При тотальной гипоплазии на всем протяжении конечности прослеживается один лимфатический сосуд, впадающий в единственный контрастировавшийся лимфатический узел. При этом на некоторых участках отмечалось значительное расширение сосуда, извитость его с экстравазацией контрастного вещества, нередко с образованием «лакун». В ряде

Таблица 1

Зависимость выраженности отека от состояния лимфатического русла при различной степени венозной недостаточности нижних конечностей (n=257)

Table 1

The dependence of the severity of edema on the state of the lymphatic bed with varying degrees of venous insufficiency of the lower limbs (n=257)

С3 (n=175)	Нормальное строение ЛС	Гипоплазия ЛС	Гиперплазия ЛС	Всего
Отек 1-й ст.	160 (91,4 %)			160
Отек 2-й ст.			15 (8,6 %)	15
С4 (n=57)				
Отек 2-й ст.	32 (56,1 %)	25 (43,9 %)		57
С5-С6 (n=25)				
Отек 2–3-й ст.	3(12 %)	22 (88,0 %)		25

Таблица 2

Степень контрастирования паховых лимфатических узлов у больных варикозной болезнью вен нижних конечностей

Table 2

The degrees of contrast visualization of groin lymph nodes in patients with lower limb varicose disease

С3 (n=175)	Нормальное контрастирование	Слабое контрастирование	Отсутствие контрастирования
Отек 1–2-й ст.	81 (46,3 %)	79 (45,1 %)	15 (8,6 %)
С4 (n=57)			
Отек 2-й ст.	32 (56,1 %)	20 (35,1 %)	5 (8,8 %)
С5 (n=25)			
Отек 2–3-й ст.	–	16 (64 %)	9 (36 %)

случаев на лимфограммах этой группы наблюдались обрывы единичных сосудов в области голени или бедра. Клинически у таких больных отеки прогрессировали и становились постоянными, нередко распространялись на бедро, наблюдались случаи рожистого воспаления. Описанные изменения соответствовали 2-й стадии лимфедемы у больных с ХВН С4.

В то же время следует отметить, что в рассматриваемой группе больных с ХВН С4 в 56,1 % случаев при лимфографии выявлено нормальное в количественном отношении строение лимфатического русла, однако при этом отмечались рентгенологические признаки гипертензии в сосудах.

Значительно меньшее число случаев (3 из 25–12 %), где наблюдалось нормальное строение лимфатического русла, было выявлено при интерпретации лимфограмм больных с ХВН класса С5. При этом у всех 25 больных рассматриваемой группы наблюдался отек 2–3-й стадии. Лимфографическая картина в 22 (88 %) случаях расценена как гипоплазия, преимущественно дистальная. При этом отмечены участки расширения сосудов, извитость, с экстравазацией контрастного вещества и образованием «лакун». В то же время следует отметить наличие сети мелких лимфатических сосудов в окружности зажившей язвы, либо фиброзно измененных тканей по переднемедиальной поверхности в нижней трети голени.

Одним из важных показателей адекватности дренажной функции лимфатической системы является

степень контрастирования паховых лимфоузлов, свидетельствующая об их пропускной способности. Рентгеноконтрастное исследование лимфатического русла нижних конечностей, включая и лимфаденографию, у больных, страдающих варикозной болезнью, показало неоднозначные результаты при разных классах ХВН (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, нормальное контрастирование паховых лимфоузлов выявлено приблизительно в половине случаев при ХВН С3 и С4. При этих же классах ХВН в чуть более 8 % случаев контрастирование не произошло. При ХВН С5 в 64 % выявлено слабое контрастирование лимфоузлов, равно как и при ХВН С3 и С4 наблюдалось слабое контрастирование в 45,1 и 35,1 % случаев соответственно.

При непрямой радионуклидной лимфосцинтиграфии лимфоток, по данным литературных источников [19, 20], могут иметь магистральный, диффузный и смешанный типы.

По нашим данным, при магистральном типе лимфотока у 9 (37,5 %) больных из 24 на лимфосцинтиграммах наблюдалось накопление радиофармпрепарата (РФП) по ходу медиального и (или) срединного лимфатического коллектора. Коллекторы имели линейную направленность, они прослеживались на голени и бедре, но отмечалась различная степень накопления РФП в их проекции.

При диффузном типе лимфотока у 8 (33,3 %) больных в проекции магистральных лимфатических

Характеристика лимфатического русла при варикозной болезни по данным рентгеноконтрастной лимфографии и лимфосцинтиграфии нижних конечностей

Table 3

Lower limb lymphatic system characteristics in patients with varicose veins disease based on the X-ray contrast lymphography and lymphoscintigraphy

Вариант строения лимфатического русла	Тип лимфотока	Стадия отека	Класс ХВН
Вариант нормы	Магистральный	1-я	С3
Гиперплазия	Магистральный	1-я	С3
Гипоплазия	Диффузный. Смешанный	2-я	С4–С5

коллекторов на бедре и голени накопления РФП не наблюдалось. На лимфосцинтиграммах было выявлено диффузное распространение РФП, а также дополнительные извитые пути оттока лимфы, разная степень накопления РФП в их зоне и выраженная экстравазация РФП в околососудистое пространство, часто феномен «dermal back flow».

При смешанном типе лимфотока у 7 (29,2 %) больных отмечалось накопление РФП по ходу медиального и (или) срединного лимфатических коллекторов, которые имели линейную направленность, но прослеживались на голени и бедре только на отдельных участках. Наряду с этим, на лимфосцинтиграммах определялись дополнительные пути оттока лимфы, в проекции которых наблюдалась различная степень накопления РФП, и в ряде случаев отмечена экстравазация РФП на бедре и голени.

Анализ результатов радионуклидной лимфосцинтиграфии показал, что у больных с ХВН класса С4 и С5 преобладали диффузный и смешанный типы лимфотока, а класса С3 – как правило, магистральный (табл. 3).

Определение в сторону хирургического лечения варикозной болезни вен нижних конечностей на ранних стадиях, помимо косметического дефекта, основывается, в первую очередь, на клинических проявлениях заболевания. Причина развития одного из них – отека, на протяжении многих лет считалась следствием нарушения функции лимфатической системы. Проведенное нами исследование подтвердило указанное предположение и выявило взаимосвязь длительности течения варикозной болезни, ее стадии и степени хронической лимфовенозной недостаточности. По нашим данным, у больных с ХВН класса С3 преимущественно имелись интермиттирующие отеки, в то время как с увеличением класса заболевания их выраженность также возрастала: С4 – преимущественно постоянные, мягкие; С5 – плотные с развитием фиброза тканей. Говоря о причинах развития хронического венозного отека, нельзя не отметить роль анатомической составляющей лимфатической системы нижних конечностей. Анализ рентгеноконтрастного исследования лимфатического русла у пациентов с различной выраженностью ХВН при варикозной болезни показал различные варианты его строения. Наиболее часто (42,1 %) наблюдалась форма, приближенная к норме. При этом функциональная нагрузка их коррелировала со степенью венозной

недостаточности – более выраженная гипертензия в венозном русле создавала повышенную фильтрацию в ряде случаев превышающую компенсаторную возможность лимфатического русла, что проявлялось увеличением калибра лимфатических сосудов, изменением их архитектоники и другими рентгенологическими признаками, свидетельствующими о гипертензии в лимфатическом русле. В свою очередь, вариант строения лимфатической системы при гипоплазии либо аплазии путей оттока обуславливает сохранение и прогрессирование хронического венозного отека в связи с несоответствием их транспортных возможностей и объема ультрафильтрата при тяжелых формах венозной недостаточности. Указанные данные подтверждаются результатами рентгенологических исследований. Так, у 36,2 % больных с ХВН С3 и отеками 1-й стадии, при нормальном количестве лимфатических сосудов, было обнаружено их расширение, извитость, анастомозирование друг с другом и экстравазацией контрастного вещества, что свидетельствует о повышенной проницаемости стенки в условиях нарастающей лимфатической гипертензии, обусловленной ультрафильтрацией. У 8,6 % больных наблюдалась гиперплазия лимфатических путей, при этом коллекторы были увеличены в размерах. Такая лимфографическая картина характерна для ранних стадий развития заболевания, когда система обладает еще достаточными резервными и транспортными возможностями. В 43,9 % случаев при ХВН С4 и в 88,0 % при ХВН С5 выявлена гипоплазия лимфатических сосудов, при этом тотальное поражение наблюдалось в 6 из 25 случаев при ХВН С4, как в области голени, так и в области бедра. В остальных эпизодах выявлен дистальный тип поражения, как при ХВН С4, так и С5.

При оценке другой составляющей лимфатической системы – узлов (ЛУ), нами были получены схожие результаты. Данные рентгеноконтрастной лимфаденографии показали, что по мере прогрессирования ХВН (С3–С5), частота и объем накопления контрастного вещества в коллекторах значительно снижалась. Причиной данного изменения являются склеротические изменения, связанные с длительно текущей гипертензией лимфовенозной системы. С другой стороны, по данным ряда исследований [10, 21], а также, основываясь на собственном опыте, мы можем с уверенностью говорить об усугублении течения ХВН, вызванном хроническим воспалительным

процессом, в том числе явлениями рожистого воспаления. Рожистое воспаление, помимо местного воздействия на ткани, оказывает системную реакцию как на лимфатические сосуды, так и на узлы, вызывая тем самым нарушение их транспортной функции. Как следствие этого – прогрессирование хронического венозного отека.

Выводы

1. Вероятность развития хронического венозного отека при варикозной болезни вен нижних конечностей обусловлена, наряду с выраженностью венозной недостаточности, особенностями анатомического строения лимфатического русла.

2. Адаптация лимфотока находится в прямой зависимости от транспортной возможности лимфатического русла, обусловленной его строением.

3. Наиболее часто хроническая лимфовенозная недостаточность при варикозной болезни развивается у лиц с гипоплазией лимфатического русла, проявляющейся диффузным и смешанным типами лимфотока.

4. Недостаточная пропускная способность паховых лимфатических узлов способствует развитию гипертензии в лимфатическом русле, функциональной нагрузке и прогрессированию хронического венозного отека.

5. Прогноз развития и тактика комплексного лечения варикозной болезни должны основываться на результатах исследования анатомического и функционального состояния как венозной, так и лимфатической систем нижних конечностей.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Ефименко Н. А., Черняховская Н. Е., Выренков Ю. Е. Руководство по клинической лимфологии // РМАПО. – 2001. – С. 137. [Efimenko NA, Chernyakhovskaya NE, Vyrenkov YuE. Guidelines for clinical lymphology // RMAPO. 2001:137. (In Russ.)].
2. Малинин А. А. Современная концепция тактики консервативного и сочетанного лечения лимфедемы конечностей // Ангиология и сосуд. хир. – 2005. – № 2. – С. 61–69. [Malinin AA. The modern concept of the tactics of conservative and combined treatment of limb lymphedema // Angiology and Vascular Surgery. 2005;(2):61–69. (In Russ.)].
3. Потапов Л. В., Бубнова Н. А., Орлов Р. С. и др. Хирургическая лимфология. Гиппократ, 2000. [Potashov LV, Bubnova NA, Orlov RS, Borisov AV, Borisova RP, Petrov SV. Surgical lymphology. Hippocrates, 2000. (In Russ.)].
4. Васютков В. Я., Троица А. Е. Диагностика и лечение лимфостаза нижних конечностей, обусловленного хронической венозной недостаточностью // Нарушения периферического лимфообращения и методы их коррекции. – 1980. – С. 26–27. [Vasyutkov VYa., Trinity AE. Diagnostics and treatment of lower limb lymphostasis caused by chronic venous insufficiency // Disturbances of peripheral lymph circulation and methods of their correction. 1980:26–27. (In Russ.)].
5. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F, VCP Coordinators. Epidemiology of chronic

venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program // *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115.

6. Foldi M. Connexions veino-lymphatiques (Physiopathologie – Tableaux cliniques) // *Phlebologie.* 1981;134(1):111–115.

7. Gaspari A, Lania M, Ipri D. Ruollo della microchirurgia nella terapia del litedema // *Ann. Ital. chir.* 1982;54(2):153–165.

8. Megret G. Principes therapeutiques de la lymphostase desmembres // *Phlebologie.* 1982;35(2):561–567.

9. Eklof B, Raju S, Kistner RL. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus document // *Int. Angiol.* 2016;35(3):233–235.

10. Dean SM, Valenti E, Hock K, Leffler J, Compston A, Abraham WT. The clinical characteristics of lower extremity lymphedema in 440 patients // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):851–859. Doi: 10.1016/j.jvsv.2019.11.014.

11. Cambria RA, Gloviczki P, Naessensetal JM. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities // *J. Vasc. Surg.* 1993;18(5):773–782.

12. Khan O, Maharaj, Rampaul R et al. Lymphoscintigraphic evaluation of chronic lower lymphedema // *West Indian Med. J.* 2003;52(2):136–139.

13. Cornu Thenard A, Scuderi A, Ramalet AA et al. UIP 2011 C3 Consensus // *Int. Angiol.* 2012;31(5):414–419.

14. Эффективность микронизированной очищенной флавоноидной фракции при лечении хронического венозного отека. И. Ю. Богачев, Б. В. Болдин, П. Ю. Туркин, А. Ю. Семенов // *Ангиология и сосуд. хир.* – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 86–92. [Bogachev IYu, Boldin BV, Turkin PYu, Semenov AYu. Efficiency of micronized purified flavonoid fraction in the treatment of chronic venous edema // *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(2):86–92. (In Russ.)]. Doi: 10.33529/ANGIO2020211.

15. Maegava J, Migava T, Yamamoto et al. Types of lymphoscintigraphy and indications for lymphaticovenous anastomosis // *Microsurgery.* 2010;30(6):437–442.

16. Ogava Y, Hayashi K. 99mTc-DTPA-HAS lymphoscintigraphy in lymphedema of the lower extremities: diagnostic significance of diagnostic study and muscular exercise // *Kaku Igaku.* 1999;36(1):1–36.

17. Soga Sh, Onishi F, Mikoshi A, Okuda Sh, Jinzaki M, Shinmoto H. Lower limb lymphedema staging based on magnetic resonance lymphangiography // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(2):445–453.e3. Doi: 10.1016/j.jvsv.2021.06.006.

18. Keser I, Ozdemir K, Erturk B et al. Clinical Characteristics of and Services Provided for Patients with Lymphedema Referred to a Physiotherapy Program During the Years 2009 Through 2019 // *Lymphat Res Biol.* 2020. Dec 4. Doi: 10.1089/lrb.2020.0091

19. Dean SM, Valenti E, Hock K et al. The clinical characteristics of lower extremity lymphedema in 440 patients // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):851–859. Doi: 10.1016/j.jvsv.2019.11.014. Epub 2020 Jan 25.

20. Vignes S. Treatment of varicose veins and limb lymphedema // *J Mal Vasc.* 2014;39(1):57–61.

21. Vignes S, Albuissou J, Champion L, Constans J, Tauveron V, Malloizel J, Queré Is, Simon L et al. Primary lymphedema French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins) // *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):18. Doi: 10.1186/s13023-020-01652-w

Информация об авторах

Вахитов Мавлет Шакирович – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mavlet.46@mail.ru.

Васильев Владимир Васильевич – канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vasilev_vl@mail.ru.

Лапкин Сергей Васильевич – канд. мед. наук, врач-радиолог радиологического отделения клиник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: skidoctor@yandex.ru.

Улимбашева Залина Музаиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры семейной медицины ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zalyaul@mail.ru.

Бубнова Наталья Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей хирургии с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bubnova44@list.ru.

Authors information

Vakhitov Mavlet Sh. – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Surgery with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mavlet.46@mail.ru.

Vasiliev Vladimir V. – PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vasilev_vl@mail.ru.

Lapkin Sergey V. – PhD, radiologist of the radiological department of clinics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: skidoctor@yandex.ru.

Ulimbasheva Zalina M. – PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zalyaul@mail.ru.

Bubnova Natalya A. – Dr. Sci.(Med.), Professor of the Department of General Surgery with the clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bubnova44@list.ru.

УДК 616.120-054.618.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-53-58

А. С. МОШКИН, М. А. ХАЛИЛОВ, А. Б. БОЧКАРЕВ

Особенности микроциркуляции экспериментальных ран в условиях локальной иммунотерапии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Орел, Россия
302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95
E-mail: moskinson@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.11.21 г.; принята к печати 14.01.22 г.

Резюме

Введение. Изменение локальной микроциркуляции актуально при лечении инфекционных хирургических заболеваний. **Цель** – в экспериментальных условиях на животных оценить особенности микроциркуляции при сравнении местного лечения водными дисперсиями оксидных наноструктур металлов, миелопида и хлоргексидина биглюконата. **Материалы и методы.** Экспериментальное моделирование выполнялось на белых крысах «Вистар» обоих полов. Были сформированы шесть групп: 1 – выведенные из эксперимента на 1-й день; 2 – контрольная группа без лечения; 3 – лечение водной дисперсией оксидных наноструктур металлов (1-я группа); 4 – лечение раствором с 300 мкг миелопида на 1 мл (2-я группа); 5 – лечение раствором с 600 мкг миелопида на 1 мл (3-я группа); 6 – лечение раствором с водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05 % (4-я группа). Изучение проводили на 1-й и 7-й день лечения, определяя количество капилляров на 0,1 мм² биоптатов. Данные обрабатывали с определением средних значений ($M \pm m$), 1-го и 3-го квартиля [Q1-Q3], стандартного отклонения (σ), коэффициента корреляции (CV, %), коэффициента Стьюдента. **Результаты.** В 1-е сутки у животных определялось в среднем $2,5 \pm 0,9$ капилляра на 0,1 мм² площади ран. На 7-й день наиболее низкая васкуляризация в группе контроля – $2,7 \pm 0,9$ на 0,1 мм². Наибольшее количество сосудов определялось в 1-й группе наблюдения при использовании водных дисперсий оксидных наноструктур металлов. Коэффициенты корреляции составляли 40–56 %. На 7-й день значения неангиогенеза при локальной иммунотерапии с использованием водного раствора миелопида были схожи. **Заключение.** Наименьшая васкуляризация отмечена в группе контроля ($2,7 \pm 0,9$). Наибольшие изменения отмечались на фоне применения водных дисперсий оксидных наноструктур металлов ($3,8 \pm 1,4$). Различия в динамике заживления были связаны с неангиогенезом и многофакторной природой локальной иммунотерапии.

Ключевые слова: гнойные раны, водные дисперсии оксидных наноструктур металлов, хлоргексидина биглюконат, миелопид

Для цитирования: Мошкин А. С., Халилов М. А., Бочкарев А. Б. Особенности микроциркуляции экспериментальных ран в условиях локальной иммунотерапии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):53–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-53-58.

UDC 616.120-054.618.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-53-58

A. S. MOSHKIN, M. A. KHALILOV, A. B. BOCHKAREV

Distinction of experimental wounds microcirculation under local immunotherapy

Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia
95, Komsomolskaya str., Orel, Russia, 302026
E-mail: moskinson@mail.ru

Received 16.11.21; accepted 14.01.22

Summary

Introduction. Changes in local microcirculation are essential in the treatment of infectious surgical diseases. **Aim** of the study to evaluate the features of microcirculation while comparing local treatment with aqueous dispersions of oxide nanostructures of metals, myelopide and chlorhexidine bigluconate in experimental conditions on animals. **Materials and methods.** Experimental modeling was performed on white Wistar rats of both sexes. 6 groups were formed: 1 – withdrawn from the experiment on the 1st day; 2 – control group without treatment; 3 – treatment with an aqueous dispersion of metal oxide nanostructures (group 1); 4 – treatment with a solution of 300 μ g of myelopide per 1 ml (group 2); 5 – treatment with a solution of 600 μ g of myelopide per 1 ml (group 3); 6. treatment with an aqueous solution of chlorhexidine bigluconate 0.05 % (group 4). The study was carried out on the 1st and 7th days of treatment, determining the number of capillaries per 0.1 mm² of biopsy specimens. The data were processed with the determination of the mean values ($M \pm m$), 1st and 3rd quartiles [Q1-Q3], standard deviation (σ), correlation coefficient (CV, %), coefficient of Student's. **Results.** On the first day, the animals had an average of 2.5 ± 0.9 capillaries per 0.1 mm² of wound area. On the 7th day, the lowest vascularization was in the control group 2.7 ± 0.9 per 0.1 mm². The largest number of vessels was determined in the 1st observation group using aqueous dispersions of metal oxide nanostructures. The correlation coefficients were 40–56 %. On the 7th day, the values of neoangiogenesis during local immunocorrection using an aqueous solution of myelopide were similar. **Conclusions.** The least vascularization was noted in the control group (2.7 ± 0.9). The greatest changes were associated with the use of aqueous dispersions of metal oxide nanostructures (3.8 ± 1.4). The differences in the healing dynamic were associated with neoangiogenesis and the multifactorial nature of local immunocorrection.

Keywords: festering wounds, water dispersions of oxide nanostructures of metals, chlorhexidine bigluconate, myelopid

For citation: Moshkin A. S., Khalilov M. A., Bochkarev A. B. Distinction of experimental wounds microcirculation under local immunotherapy. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):53–58. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-53-58.

Введение

Течение хирургических заболеваний тесно связано с вопросами изменения локальной микроциркуляции [1, 2]. Особенно важное значение микроциркуляторного русла принимает во время развития сопутствующих инфекционных осложнений [3–5]. В настоящее время опубликовано значительное число научных работ, посвященных факторам локального иммунного ответа [1] и роли антисептических средств при лечении гнойных ран [6, 7]. Моделирование гнойных ран является одним из наиболее важных этапов медицинских исследований, позволяет глубже взглянуть на механизмы альтерации и регенерации, объективно обосновать новые методы лечения или искать новые источники научного вдохновения в хорошо зарекомендовавших клинических наработках с учетом достижений современной науки [1, 3, 8]. Большинство экспериментальных методов лечения гнойных ран в эксперименте моделируют фазу альтерации [1, 3]. Современные тенденции течения хирургических заболеваний требуют более глубокого изучения способов оптимизации лечения вялотекущих и слабогранулирующих ран на фоне различных сопутствующих патологий [4, 5, 7]. Эффективность миелопида была подтверждена во время изучения роли локальной иммунокоррекции при комплексном лечении гнойных ран [2]. Изучение динамики заживления с использованием методов изучения биопсийного раневого материала позволяет получать ценные данные и успешно прогнозировать клинические результаты. Морфологическая оценка микроциркуляторного русла позволяет дополнительно объективно оценить потенциал репаративных процессов [3, 4, 9, 10], происходящих во время лечения экспериментальных ран животных [2, 3, 6]. В связи с тем, что развитие капилляров грануляционной ткани обеспечивает не только трофические потребности, но и служит путем доставки иммунокомпетентных клеток и биологически активных веществ.

Цель исследования – в экспериментальных условиях на животных (крысах линии «Вистар») провести изучение моделей гнойных ран в контексте оценки особенностей микроциркуляции при сравнении эффективности проводимого местного лечения водными дисперсиями оксидных наноструктур металлов, миелопида и хлоргексидина биглюконата, метода световой микроскопии на 7-й день от начала лечения.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное моделирование выполнялось на белых крысах «Вистар» обоих полов. Животные содержались в индивидуальных клетках, были обеспечены едиными условиями содержания и питания. На этапах планирования и проведения экспериментального исследования были соблюдены принципы Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении с животными.

Для проведения экспериментальных исследований было получено разрешение Этического комитета медицинского института ГОУ ВПО «Орловский

государственный университет», протокол № 9 от 14.12.2005 г.

В наблюдении были выделены шесть групп, включавших в себя по 8 животных в каждой (всего 48):

1) животные, выведенные из эксперимента на 1-й день для первоначальной оценки структуры гнойной раны;

2) контрольная группа животных, не получавших лечения (проводили только смену повязок);

3) животные, подверженные местному лечению водной дисперсией оксидных наноструктур металлов (1-я группа);

4) животные, у которых проводили местное лечение раствором с 300 мкг миелопида на 1 мл (2-я группа);

5) животные, у которых проводили местное лечение раствором с 600 мкг миелопида на 1 мл (3-я группа);

6) животные, у которых проводили местное лечение раствором с водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05 % (4-я группа).

Гнойные раны создавали в экспериментальных условиях с соблюдением правил асептики. У животных под общим наркозом проводилась разметка области оперативного вмешательства с использованием трафарета. Выполняли иссечение тканей в межлопаточной области у животных, дно и края раны дополнительно травмировали раздавливанием тканей зажимом Кохера. В рану наглухо зашивали марлевый тампон с культурой золотистого стафилококка (2 млрд на 1 мл).

На 5-е сутки после формирования абсцесса с развитием выраженной пиогенной капсулы проводили удаление марлевого тампона и гнойного отделяемого, сближение краев раны предотвращали специальным механизмом с удерживающей рамкой и крышкой. В последующем ежедневно выполняли промывание ран физиологическим раствором, меняли марлевые салфетки с внесением лекарственных средств согласно делению на группы. Водную дисперсию оксидных наноструктур металлов получали методом электроимпульсной обработки воды по методике Института электрофизики и электроэнергетики РАН. Во время наработки раствора использовали медь-серебряные электроды, суммарная энергия активации составляла 10 Дж/мл, содержание продуктов эрозии электродов составило 4,5 мг/мл.

На 7-й день животные были выведены из эксперимента. Выполнен забор тканей из дна и краев ран с фиксацией в растворе 10 %-го нейтрального формалина и последующим изготовлением микропрепаратов, окрашенных гематоксилин-эозином. Изучение материала выполняли с использованием метода световой микроскопии, определяли количество капилляров на 0,1 мм² биоптатов. Было изучено не менее чем 20 предварительно размеченных областей для каждой из серии наблюдения.

Оценка эффективности различных методов локальной терапии экспериментальных гнойных ран была основана на комплексной оценке макро- и микроскопической картины репарации, обусловленной комплексом факторов, неразрывно связанных с механизмами местного иммунитета.

Таблица 1

Количество определяемых капилляров в биоптатах ран животных на 1-й день наблюдения

Table 1

The number of detectable capillaries in animal wound biopsy specimens on the 1st day of observation

Статистический показатель	Количество определяемых капилляров на 1-й день наблюдения
M±m	2,5±0,9
Q1-Q3	2–3
σ	1,1
CV, %	46,8

Таблица 2

Среднее количество капилляров в группах на 7-й день

Table 2

Mean number of capillaries in the groups on the 7th day

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Среднее	2,7±0,9	3,8±1,4	3,3±1,0	3,0±1,4	3,4±1,3
Q1-Q3	2,0–3,0	3,0–5,0	2,0–4,0	1,8–4,0	2,0–4,3
σ	1,2	1,7	1,3	1,7	1,5
CV, %	44,6	45,7	39,8	56,6	45,2

Полученные данные обрабатывали методами математической статистики в «Microsoft Excel 2007» и «IBM SPSS Statistics 20» с определением средних значений (M±m), 1 и 3 квартиля [Q1-Q3], стандартного отклонения (σ), коэффициента корреляции (CV, %). Существенность распределения результатов оценивали по коэффициенту Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

На 1-й день наблюдения в биоптатах ран животных определялось в среднем 2,5±0,9 капилляра на 0,1 мм² площади (табл. 1).

Анализ микроскопических препаратов на 7-й день наблюдения приведен в табл. 2.

Наиболее низкое среднее число капилляров было отмечено в группе контроля (животные без лечения) – 2,7±0,9 на 0,1 мм², в связи с длительностью течения альтеративных процессов, подавляющих неангиогенез, развитие грануляционной ткани и формирование наиболее эффективного иммунного ответа в наблюдении. Самое большое количество сосудов микроциркуляторного русла определялось в 1-й группе наблюдения при использовании водных дисперсий оксидных наноструктур металлов в связи с умеренной их антисептической активностью, развитием благоприятных условий для грануляции ран. Коэффициенты корреляции результатов наблюдений были близки к диапазону 40–56 %. Наиболее низкая дисперсия значений была во 2-й группе (местное лечение с использованием миелопида в дозе 300 мкг миелопида на 1 мл). В свою очередь, самый высокий коэффициент корреляции был отмечен в 3-й группе при использовании 600 мкг миелопида на 1 мл для местного лечения экспериментальных ран животных. В остальных группах, в том числе и контрольной, на 7-й день наблюдения коэффициент корреляции

был близок к 45 %. Локальная иммунокоррекция с использованием малых доз миелопида позволила достигнуть результатов развития микроциркуляторного русла в грануляционной ткани, близкого к таковому с применением водного раствора хлоргексидина биглюконата. Более высокая концентрация миелопида позволила достигать благоприятного эффекта в сочетании с умеренной активизацией локальной микроциркуляции, снижением вероятности чрезмерного развития грануляций за счет более эффективного локального иммунного ответа.

Для определения достоверности изучаемых данных нами проводился анализ совокупности результатов в каждой серии наблюдений по методике Стьюдента для одновыборочных критериев (табл. 3).

В результате нами была отмечена достаточная достоверность собранных данных с коэффициентом значимости P<0,05 для каждой из серий.

В дальнейшем было проведено сравнение результатов парных выборок с исходными данными 1-го дня наблюдения, приведенных в табл. 4, и сопоставление результатов с контрольной группой на 7-й день лечения (табл. 5).

Представленные результаты указывают на низкие различия данных группы контроля между 1-м и 7-м днем наблюдения, что находило подтверждение и в клинической картине течения гнойно-воспалительного процесса. Значимость в различиях результатов подсчета сосудов микроциркуляторного русла относительно исходного состояния ран у животных была низкой при местном лечении растворами миелопида. Наиболее низкая достоверность различий оказалась с 3-й группой, в которой использовался раствор с 600 мкг миелопида на 1 мл.

Сравнение результатов на 7-й день экспериментального лечения животных с контрольной группой

Таблица 3

Определение достоверности выборок в наблюдении по одновыборочному t-критерию Стьюдента

Table 3

Determination of the reliability of samples in the observation according to the one-sample Student's t-test

Сравниваемые группы	t	ст. св.	Значимость (2-сторонняя)	Разность средних	95 %-й доверительный интервал разности средних	
					нижняя граница	верхняя граница
1-й день	9,6	19	0,000	2,4	1,9	2,9
7-й день, контроль	10,0	19	0,000	2,6	2,1	3,2
1-я группа	9,8	19	0,000	3,7	2,9	4,5
2-я группа	11,2	19	0,000	3,2	2,6	3,8
3-я группа	7,9	19	0,000	2,9	2,2	3,7
4-я группа	9,9	19	0,000	3,4	2,7	4,1

Таблица 4

Анализ достоверности парных выборок по Стьюденту при сравнении с данными 1-го дня наблюдения

Table 4

Analysis of the reliability of paired samples according to Student's when compared with the data of the 1st day of observation

Сравниваемые группы	Парные разности					t	ст. св.	Значимость (2-сторонняя)
	среднее	стд. отклонение	стд. ошибка среднего	95 % доверительный интервал разности средних				
				нижняя граница	верхняя граница			
7-й день, контроль	-0,2	1,6	0,3	-0,9	0,5	-0,5	19	0,592
1-я группа	-1,3	2,0	0,4	-2,2	-0,3	-2,8	19	0,010
2-я группа	-0,8	1,8	0,4	-1,6	0,1	-1,9	19	0,065
3-я группа	-0,5	2,3	0,5	-1,5	0,6	-0,9	19	0,344
4-я группа	-0,9	2,1	0,4	-1,9	0,1	-2,1	19	0,054

Таблица 5

Анализ достоверности парных выборок с контрольной группой на 7-й день с контрольной группой наблюдения по Стьюденту

Table 5

Significance analysis of paired samples with the control group on the 7th day with the control group of observation by Student's

Сравниваемые группы	Парные разности					t	ст. св.	Значимость (2-сторонняя)
	среднее	стд. отклонение	стд. ошибка среднего	95 %-й доверительный интервал разности средних				
				нижняя граница	верхняя граница			
1-я группа	-1,1	1,9	0,4	-1,9	-0,2	-2,6	19	0,016
2-я группа	-0,6	1,6	0,3	-1,3	0,1	-1,6	19	0,117
3-я группа	-0,3	2,0	0,4	-1,2	0,6	-0,7	19	0,516
4-я группа	-0,7	1,8	0,4	-1,6	0,1	-1,8	19	0,087

(без лечения) продемонстрировало схожие результаты. Использование хлоргексидинабиглюконата при местном лечении ран у животных продемонстрировало низкий коэффициент достоверности различий ($P=0,087$), но в группах с использованием миелопида этот показатель был значительно ниже.

Высокие величины Р-коэффициента для групп животных пролеченных с использованием местной терапии миелопидом побудили нас провести дополнительное сравнение результатов (табл. 6).

Представленные данные демонстрируют близкие значения неангиогенеза в биоптатах ран при

Анализ достоверности пары групп по Стьюденту наблюдений на 7-й день наблюдения при использовании различных доз миелопида

Table 6

Analysis of the reliability of a pair of groups according to Student observations on the 7th day of observation using different doses of myelopide

Сравниваемые группы	Парные разности					t	ст. св.	Значимость (2-сторонняя)
	среднее	стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	95 %-й доверительный интервал разности средних				
				нижняя граница	верхняя граница			
2-я группа/ 3-я группа	0,3	2,1	0,5	-0,7	1,3	0,6	19	0,532

использовании локальной иммунокоррекции с использованием водного раствора миелопида. Прослеживаемые закономерности формирования микроциркуляторного русла в экспериментальных ранах у животных позволяют оценивать влияние непосредственной элиминации патогенного фактора за счет бактерицидного действия веществ (водные дисперсии оксидных наноструктур металлов и хлоргексидина биглюконат), с благоприятной ролью локальной иммунокоррекции (миелопид). В контрольной группе за счет затяжного периода альтерации развитие микроциркуляторного русла тормозится, местный иммунитет длительное время оказывается ослаблен. Использование антисептиков способствует более быстрому очищению ран, но недостаточность иммунного ответа приводит к избытку биологически активных веществ и стимулирует избыточное формирование капилляров, создавая предпосылки для чрезмерного роста грануляционной ткани. Местная иммунокоррекция достаточными дозами миелопида позволяет достигать оптимального баланса в формировании микроскопической картины репарации в ранах. Следует отметить, что в данном наблюдении результаты динамики развития микроциркуляции в ранах несколько отличаются от динамики клинической картины течения ран в экспериментальных условиях, что в очередной раз подтверждает роль развития микроциркуляторного русла как одного из множества факторов, необходимых для успешного процесса заживления инфицированных дефектов тканей. Проведенное наблюдение позволяет нам более подробно иллюстрировать комплекс процессов репарации ран у животных в экспериментальных условиях с использованием различных методов локальной терапии.

Заключение

Представленные результаты демонстрируют динамику формирования микроциркуляторного русла в экспериментальных гнойных ранах с использованием различных методов локальной терапии. Наименьшее количество капилляров было отмечено в группе контроля ($2,7 \pm 0,9$) в связи с длительной фазой альтерации, угнетением локального иммунного ответа патогеном. Наиболее значимое развитие сосудов микроциркуляторного русла отмечалось на фоне применения водных дисперсий оксидных

наноструктур металлов ($3,8 \pm 1,4$). Использование водного раствора хлоргексидина биглюконата демонстрировало выраженную положительную динамику относительно исходного состояния ран животных, но было менее специфично в сравнении с данными контрольной группы на 7-й день лечения. Местное применение веществ, обладающих антисептической активностью, позволило эффективно очистить раны, но служило основой для избыточности неангиогенеза и грануляции ран. Использование методов локальной иммунотерапии миелопидом в дозах 300 и 600 мкг на 1 мл в значительной мере не оказало выраженного влияния на процессы неангиогенеза и не сопровождалось значимо выраженной зависимостью от дозы лекарственного препарата. Локальная иммунокоррекция обеспечивала эффективное очищение ран и умеренный процесс неангиогенеза, способствуя более гармоничному течению процессов репарации, являясь одним из факторов профилактики чрезмерной грануляции. Проведенное наблюдение демонстрирует различия в динамике неангиогенеза, подтверждает многофакторную природу развития и течения раневых процессов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Халилов М. А., Снимщикова И. А. Опыт использования локальной иммунокоррекции в лечении гнойных ран // *Мед. иммунология*. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 227–234. [Khalilov MA, Snimchikova IA. Experience in local immunocorrection in treatment of chronic wounds // *Medical immunology*. 2010;12(3):227–234. (In Russ.).]
2. Дуванский В. А., Овсянников В. С., Бирюков А. Ю. Оценка микроциркуляции гнойных ран // *Лазер. мед.* – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 102. [Duvansky VA, Ovsyannikov VS, Biryukov AYU. Evaluation of microcirculation of purulent wounds // *Laser medicine*. 2016; 20(3):102. (In Russ.).]
3. Федянин С. Д. Метод стимуляции раневого заживления у пациентов с хирургической инфекцией // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 351–356. [Fedyanin SD. Method of stimulation of wound healing in patients with surgical infection // *Surgery. Eastern Europe*. 2020;9(4):351–356. (In Russ.).]
4. Лунатов К. В., Черкасов Ю. Е., Хрупкин В. И. и др. Дифференцированная тактика при комплексном хи-

рургическом лечении карбункулов // Военно-мед. журн. – 2020. – Т. 341, № 6. – С. 28–32. [Lipatov KV, Cherkasov YuE, Khrupkin VI, Lysenko MV, Dekheisi EI. Differentiated tactics in the complex surgical treatment of carbuncles // Military Medical Journal. 2020;341(6):28–32. (In Russ.)].

5. Цеймах Е. А., Зинченко В. Ю. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2021. – Т. 6, № 5. – С. 212–221. [Zeimakh EA, Zinchenko VYu. The importance of eliminating microcirculatory disorders in the complex treatment of common soft tissue phlegmon // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2021;6(5):212–221. (In Russ.)]. Doi 10.29413/ABS.2021-6.5.20.

6. Григорян А. Ю., Белозерова А. В. Использование некоторых антисептиков в лечении экспериментальных гнойных ран // Молодежный инновационный вестн. – 2017. – Т. 6, №1. – С. 23–25. [Grigoryan AYu, Belozerova AV. The use of some antiseptics in the treatment of experimental purulent wounds // Youth innovation Bulletin. 2017;6(1):23–25. (In Russ.)].

7. Новые подходы к лечению гнойных ран / В. А. Андреев, В. Б. Сбойчаков, Д. П. Нарольская, Д. К. Суменова // V Лужские науч. чт. Современное научное знание: теория и практика: Материалы Международ. науч. конф. – 2017. – С. 170–173. [Andreev VA, Sboychakov VB, Narolskaya DP, Semenova DK. New approaches to the treatment of purulent wounds // V Luga scientific readings. Modern scientific knowledge: theory and practice materials of the international scientific conference. 2017;170–173. (In Russ.)].

8. Глухов А. А., Алексеева Н. Т., Остроушко А. П. Морфофункциональные изменения в тканях при заживлении ран на фоне применения тромбоцитарного концентрата // Новости хир. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 12–22. [Glukhov AA, Alekseeva NT, Ostroushko AP. Morphofunctional changes in tissues during wound healing against the background of the use of platelet concentrate // News of surgery. 2013;21(1):12–22. (In Russ.)].

9. Григорьев А. Г., Григорьева А. А., Орлинская Н. Ю. и др. Морфологические особенности заживления гнойных ран при использовании криокислородного метода // Мор-

фологические ведомости. – 2015. № 1. – С. 37–42. [Grigoriev AG, Grigorieva AA, Orlinskaya NYu, Shevantaeva ON, Shchelchkova NA, Mironov AA. Morphological features of healing of purulent wounds when using cryoxygen method // Morphological Vedomosti. 2015; (1):37–42. (In Russ.)].

10. Фомин А. А., Майнугин С. В., Красавин В. А. и др. Лазерная доплеровская визуализация в практике отделения гнойной хирургии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – Т. 52, № 4. – С. 50–56. [Fomin AA, Mainugin SV, Krasavin VA, Kazmiruk NA, Khudoyarov TA, Kamensky SYu. Laser Doppler imaging in the practice of purulent surgery department // Thrombosis, hemostasis and rheology. 2012; 4(52):50–56. (In Russ.)].

Информация об авторах

Мошкин Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры Анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Россия, e-mail: moskinson@mail.ru.

Халилов Максуд Абдуразакович – д-р мед. наук, доцент, профессор, зав. кафедрой Анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Россия, e-mail: halilov.66@mail.ru.

Бочкарев Алексей Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры Анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орёл, Россия, e-mail: bochkarev71@mail.ru.

Authors information

Moshkin Andrey S. – PhD., Associate Professor of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: moskinson@mail.ru.

Khalilov Maksud A. – MD, PhD., Professor, Head of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, Oryol State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: halilov.66@mail.ru.

Bochkarev Alexey B. – PhD., Associate Professor of the Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, Orel State University named after I. S. Turgenev, Orel, Russia, e-mail: bochkarev71@mail.ru.

УДК 611.136.42

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-59-64

А. В. ПАВЛОВ, Н. А. ПРОНИН, И. Б. ГЛУХОВЕЦ,
Е. В. СЕКИСОВА, Е. А. ДРОНОВА, М. И. ИВАНОВ

Кровоснабжение тела и хвоста поджелудочной железы человека

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия

390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

E-mail: av.pavlov-rzgm@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.11.21 г.; принята к печати 14.01.22 г.

Резюме

Введение. В последнее десятилетие хирургия поджелудочной железы претерпела значительное развитие, что связано с внедрением современных интервенционных процедур при опухолях и остром панкреатите. Активно ведутся работы по устранению рисков при пересадке поджелудочной железы, успех которых во многом зависит от знания хирургом вариантной анатомии этого органа. **Цель** – определить на коррозионных препаратах основные особенности внутриоргана артериального кровоснабжения тела и хвоста поджелудочной железы человека. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 40 препаратах поджелудочной железы человека: 17 – коррозионные препараты, 23 – фиксированные препараты поджелудочной железы с диссекцией паренхимы. Сосуды поджелудочной железы заполняли латексом разного цвета для верификации артерий и вен. Препараты фиксировали в 10 %-м кислом формалине в течение недели. После этого срока часть препаратов подвергалась диссекции, другая погружалась в раствор щелочи для получения коррозионных слепков сосудов. **Результаты.** Наибольшее число наблюдений васкуляризации железы (50,0 %) соответствовало типу II, который характеризовался смешанным участием длинных и коротких ветвей селезеночной артерии в артериальном кровоснабжении паренхимы железы. Вариант с преобладанием коротких ветвей (Тип I) занимал вторую позицию по частоте встречаемости (32,5 %). Реже всего, в 17 % случаев, наблюдали вариант с преобладанием кровоснабжения железы только за счет длинных ветвей (тип III). В большинстве случаев в паренхиме железы присутствуют многочисленные артериальные анастомозы в виде аркад (88,2 % случаев). Они обычно являются продолжением крупных ветвей селезеночной артерии (дорсальной панкреатической артерии и большой панкреатической артерии), тогда как короткие ветви обычно снабжают только небольшой участок железы. **Заключение.** Поджелудочная железа человека имеет выраженную анатомическую изменчивость своего артериального кровоснабжения. Исследование показало, что в большинстве случаев ее паренхима васкуляризирована короткими и длинными ветвями селезеночной артерии, формирующими анастомозы по типу аркад. В ряде случаев был обнаружен вариант кровоснабжения с преобладанием коротких ветвей, разделяющих железу на отдельные участки. Реже всего нами встречался тип кровоснабжения тела и хвоста железы с преобладанием длинных ветвей.

Ключевые слова: поджелудочная железа, кровоснабжение, артерии, артериальные анастомозы, вариантная анатомия, метод коррозионных слепков

Для цитирования: Павлов А. В., Пронин Н. А., Глуховец И. Б., Секисова Е. В., Дронова Е. А., Иванов М. И. Кровоснабжение тела и хвоста поджелудочной железы человека. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):59–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-59-64.

UDC 611.136.42

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-59-64

A. V. PAVLOV, N. A. PRONIN, I. B. GLUKHOVETS,
E. V. SEKISOVA, E. A. DRONOVA, M. I. IVANOV

The body and tail blood supply of the human pancreas

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

9, Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026

E-mail: av.pavlov-rzgm@yandex.ru

Received 16.11.21; accepted 14.01.22

Summary

Introduction. In the last decade the pancreas surgery has undergone considerable development, connected with the introduction of modern interventional procedures for treatment tumors and acute pancreatitis. There are carried out active studies of the risks elimination while transplanting the pancreas, its success considerably depends on the surgeon's knowledge of the variant anatomy of this organ. The *aim* of this study is to show on corrosive preparations the main features of intraorganic arterial blood supply of the human pancreas body and tail. **Materials and methods.** The investigation was made on 40 specimens of the human pancreas: 17 – corrosive preparations, 23 – fixed preparations of the pancreas with the parenchyma dissection. Pancreatic vessels were filled with latex of different colors to verify arteries and veins. The preparations were fixed in 10 % acid formalin for a week. After this period, a part of the preparations was dissected, another part was immersed in alkaline solution to obtain

corrosive casts of vessels. *Results.* The greatest number of cases of the gland vascularization (50.0 %) was of type II, which was characterized by mixed presence of long and short branches of the splenic artery in the arterial blood supply of the gland parenchyma. The variant with predominance of short branches (Type I) was the second most frequent (32.5 %). The variant with predominance of blood supply of the gland only due to long branches (Type III) was observed less frequently, in 17 % of cases. In the majority of cases there were numerous arterial anastomoses in the form of arcades in the gland parenchyma (88,2 % of cases). They usually continue large branches of the splenic artery (dorsal pancreatic artery and large pancreatic artery), whereas short branches usually supply only a small part of the gland. *Conclusion.* The human pancreas has a marked anatomical variability of its arterial blood supply. The investigation showed that in most cases its parenchyma is vascularized by short and long branches of the splenic artery forming arcade-type anastomoses. In a several cases there was found a variant of blood supply with predominance of short branches dividing the gland into separate sections. The type of blood supply of the gland body and tail with predominance of long branches was found less often.

Keywords: *pancreas, blood supply, arteries, variant anatomy, arterial anastomoses, corrosion cast method*

For citation: Pavlov A. V., Pronin N. A., Glukhovets I. B., Sekisova E. V., Dronova E. A., Ivanov M. I. The body and tail blood supply of the human pancreas. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(1):59–64. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-59-64.

Введение

В последнее десятилетие хирургия поджелудочной железы претерпела значительное развитие, что связано с внедрением современных интервенционных процедур при опухолях и остром панкреатите. Активно ведутся работы по устранению рисков при пересадке поджелудочной железы, успех которых во многом зависит от знания хирургом вариантной анатомии этого органа. При операциях на поджелудочной железе, в первую очередь, внимание хирургов сосредоточено на ее кровоснабжении, так как существует высокий риск интраоперационного кровотечения, что может стать причиной смерти пациента. Следует отметить, что частота осложнений может быть снижена за счет улучшения техники проведения операций в сочетании с глубокими знаниями топографической анатомии поджелудочной железы, в частности – особенностей ее артериального кровоснабжения. Важно понимать, что детальное понимание особенностей артериальных анастомозов интересно не только с позиций хирургии, но и при планировании так называемых трансартериальных вмешательств – инфузионной химиотерапии при карциноме или остром панкреатите [1]. Кроме того, подобная информация является совершенно необходимой при изучении ангиографии железы и «чтении» ее изображений на компьютерной томографии (КТ). Mика Okahara et al. (2010) [2] показали, что по вкладу крупных питающих каждую зону артерий в артериальном кровоснабжении поджелудочной железы можно выделить несколько зон. Данная работа была проведена на основе результатов, полученных при выполнении селективной абдоминальной ангиографии и КТ во время артериографии для диагностики заболеваний печени и панкреатобилиарной системы. Важно, что авторы изучали интраорганный артериальный русло у пациентов с онкологическими заболеваниями печени и поджелудочной железы, а также при хроническом панкреатите. В этом случае нельзя исключить, что полученные данные об артериальных анастомозах внутри поджелудочной железы не продиктованы изменениями ее артериального русла в результате заболевания. Артериальное кровоснабжение поджелудочной железы было широко изучено при использовании метода ангиографии (Mosca et al., 2014 [3]) отдельно или в сочетании с компьютерной томографией. Однако эти исследования позволили выявить только основные висцеральные экстраорганные арте-

рии. По этой причине детальное изучение анатомии интраорганных артерий и их анастомозов остается актуальной задачей современной морфологии.

Цель – определить на коррозионных препаратах основные особенности внутриорганный артериального русла тела и хвоста поджелудочной железы человека.

Материалы и методы исследования

В работе использован архивный материал кафедры анатомии Рязанского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, набранный в период 2014–2018 гг. Сосуды были перфузированы окрашенным латексом, после чего часть материала была помещена на хранение в формальдегиде, часть подверглась заморозке. Исследование выполнено на 40 препаратах поджелудочной железы человека без разделения по полу и возрасту: 17 – коррозионные препараты, 23 – фиксированные препараты поджелудочной железы с диссекцией паренхимы. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 6 от 06.12.2021 г.). При работе с секционным материалом учитывали требования ст. 5 ФЗ № 8 «О погребении и похоронном деле» от 12.01.1996 г. (с изм., в действующей редакции). При заборе материала из тела извлекался органокомплекс, состоящий из части брюшной аорты с чревным стволом и верхней брыжеечной артерией, паренхимой висцеральной поверхности печени с воротами и участком нижней полой вены, печеночно-двенадцатиперстной связкой, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и селезенки. После извлечения выполняли первичное препарирование комплекса: удаляли жировую клетчатку и перевязывали крупные сосуды, после чего заполняли их латексом разного цвета для верификации артерий и вен. Препараты фиксировали в 10 %-м кислом формалине в течение недели. После этого срока часть препаратов подвергалась диссекции, другая погружалась в раствор щелочи для получения коррозионных слепков сосудов. В процессе препарирования ткани железы определяли следующие артериальные сосуды: дорсальная панкреатическая артерия (*a. pancreatica dorsalis*), большая панкреатическая артерия (*a. pancreatica magna*), нижняя панкреатическая артерия (*a. pancreatica inferior*), короткие панкреатические ветви (*aa. pancreaticae breves*), артерии хвоста поджелудочной железы (*aa. caudae pancreatis*). Дор-

сальную панкреатическую артерию определяли как ветвь селезеночной артерии, которая начиналась от проксимальной трети селезеночной артерии и спускалась вдоль заднего края поджелудочной железы, где она делилась на левую и правую ветви. Большую панкреатическую артерию определяли как ветвь селезеночной артерии, которая возникала из селезеночной артерии примерно на уровне ее второй трети и спускалась вдоль заднего края поджелудочной железы или в ее паренхиме. Нижнюю панкреатическую артерию определяли как левую ветвь дорсальной панкреатической артерии. Короткие панкреатические ветви определяли как мелкие сосуды, которые отходили от селезеночной артерии на уровне ее тела и хвоста.

После изучения данных об интраорганной ангиоархитектонике поджелудочной железы были выделены три типа ее васкуляризации: васкуляризация с преобладанием коротких ветвей селезеночной артерии (тип I), васкуляризация по смешанному типу (длинными и короткими ветвями селезеночной артерии) (тип II) и васкуляризация только длинными ветвями селезеночной артерии (тип III). Короткими ветвями поджелудочной железы считали ветви мелкого калибра, которые отходили от селезеночной артерии и после входа в паренхиму разветвлялись на более мелкие сосуды. Длинными ветвями селезеночной артерии считали дорсальную панкреатическую артерию и большую панкреатическую артерию. Внутриорганные артериальные анастомозы разделили на четыре типа, предложенных Романом Рамосом и коллегами: малые аркады (вариант I), малые и большие аркады (вариант II), большие аркады (вариант III) и прямые ветви (вариант IV) [4].

Результаты исследования и их обсуждение

На полученных препаратах было обнаружено наличие всех трех типов васкуляризации. Наибольшее число наблюдений (50,0 %) соответствовало типу II, который характеризовался смешанным участием длинных и коротких ветвей селезеночной артерии в артериальном кровоснабжении паренхимы железы (рисунок, б, г; таблица). Вариант с преобладанием коротких ветвей (тип I, рисунок, а) занимал вторую позицию по частоте встречаемости (32,5 %). Реже всего, в 17 % случаев, наблюдали вариант с преобладанием кровоснабжения железы только за счет длинных ветвей (тип III, рисунок, в). Следует отметить, что такое соотношение выявлено при исследовании как коррозионных препаратов, так и материала, полученного после диссекции (таблица).

При изучении коррозионных слепков нами были выявлены особенности положения интрапаренхиматозных ветвей, которые мы распределили по четырем типам. Тип I (малые аркады) был в 7 (41,2 %) случаях, тип II (малые и большие аркады) – в 5 (29,4 %) случаях, тип III (большие аркады) – в 3 (17,6 %) случаях, а тип IV (прямые ветви) – в 2 (11,8 %) случаях. При этом короткие ветви регистрировали в большинстве (76,5 %) препаратов, длинные – в 4 (23,5 %). Дорсальная панкреатическая артерия была в 82,4 % препаратов. Нижняя панкреатическая артерия обна-

ружена в 10 (58,8 %) препаратах, при этом она всегда была ветвью дорсальной панкреатической артерии (рис. 1, б–г). Большая панкреатическая артерия регистрировалась в 76,4 % случаев. Артерии к хвосту поджелудочной железы в 2 (11,8 %) случаях не выявлены, в 7 случаях (41,2 %) найдена одна артерия, в 6 (35,2 %) – две артерии и три артерии – в 2 (11,8 %) случаях.

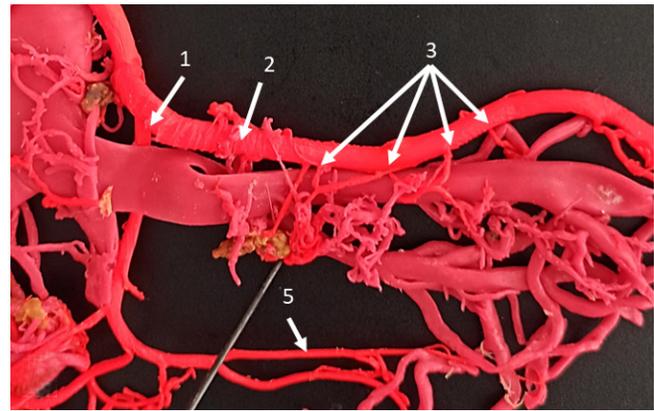
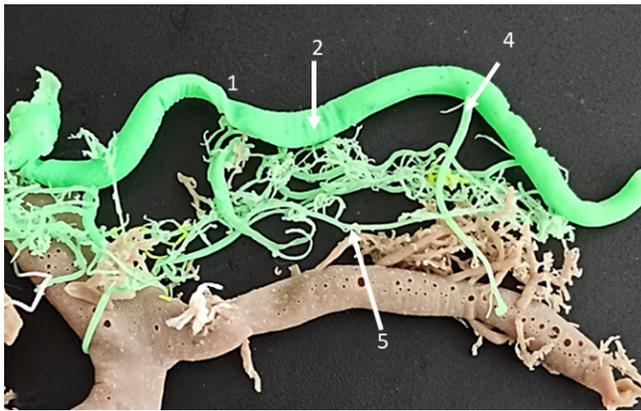
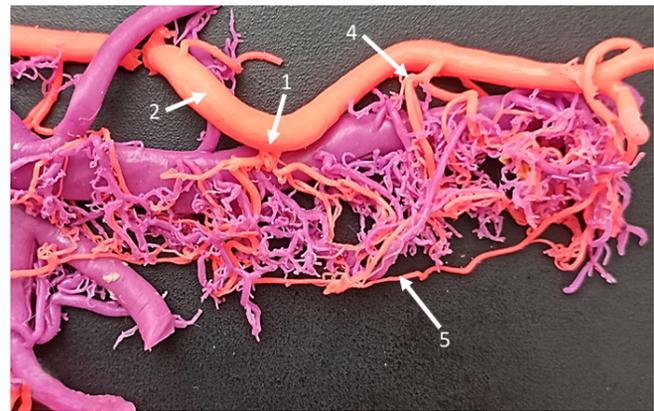
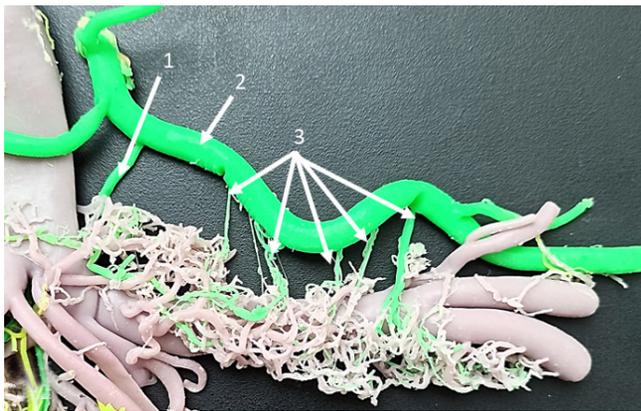
При диссекции паренхимы железы нами была отмечена особенность распределения коротких ветвей к ее телу: в тех случаях, когда селезеночная артерия имела относительно прямой ход, регистрировали от 7 до 10 артерий, при извитом ходе селезеночной артерии число коротких ветвей уменьшалось до 3–4 штук.

В настоящее время накоплен значительный объем знаний об анатомии артериального русла поджелудочной железы, однако в связи с новыми подходами к лечению ее патологий требуется их уточнение.

Ни у кого не вызывает сомнений факт, что результаты исследования часто зависят от метода, с помощью которого оно проведено. Метод получения коррозионного слепка считается более точным методом для изучения анатомии сосудов по сравнению с ручным препарированием. Он также дает более детальное представление о внутриорганном распределении сосудов и позволяет определить зоны, в которых васкуляризация не столь обильная, что важно для разработки хирургических вмешательств. С другой стороны, качество метода коррозионного слепка зависит от типа используемых материалов и не всегда показывает артерии малого калибра или те, которые закупорены сгустками крови. В свою очередь, анатомическая диссекция – метод, который в значительной степени зависит от навыков диссектора.

Как показало наше исследование, использование метода коррозии дает схожую картину интрапаренхиматозной ангиоархитектоники с препаратами, получаемыми путем диссекции органа. При этом использование латекса для перфузии сосудов позволяет получать более точные данные при препарировании поджелудочной железы. В отличие от желатина или зубоврачебного пластика, латексные коррозионные препараты менее хрупкие и более долговечные, что позволяет использовать их длительное время.

Изучение внутриорганной ангиоархитектоники в настоящее время ведется в большей степени с позиций хирургического лечения. Поджелудочная железа также не является исключением. В многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных авторов отмечается важная роль особенностей распределения сосудов внутри железы с позиций предупреждения развития серьезных послеоперационных осложнений. Одним из наиболее грозных осложнений можно назвать развитие послеоперационной панкреатической фистулы. Rebibo et al. (2017) предположили взаимосвязь между развитием послеоперационной фистулы желудка и особенностями его артериальной архитектоники, что позволило другим исследователям взглянуть на вариантную анатомию васкуляризации поджелудочной железы по-новому. В частности, выделить основные типы васкуляризации [5].



Коррозионные слепки сосудов тела и хвоста поджелудочной железы: а – васкуляризация с преобладанием коротких ветвей селезеночной артерии (тип I), прямые ветви (вариант IV); б – васкуляризация по смешанному типу (тип II), малые и большие аркады (вариант II); в – васкуляризация только длинными ветвями селезеночной артерии (тип III), малые и большие аркады (вариант II); г – васкуляризация по смешанному типу (тип II); большие аркады (вариант III); 1 – дорсальная панкреатическая артерия (*a. pancreatica dorsalis*); 2 – селезеночная артерия (*a. lienalis*); 3 – короткие панкреатические ветви (*aa. pancreaticae breves*); 4 – большая панкреатическая артерия (*a. pancreatica magna*); 5 – нижняя панкреатическая артерия (*a. pancreatica inferior*)

Corrosion casts of pancreatic body and tail vessels: а – vascularization with predominance of short branches of the splenic artery (Type I), direct branches (variant IV); б – mixed type vascularization (Type II), small and large arcades (variant II); в – vascularization only with long branches of the splenic artery (Type III), small and large arcades (variant II); г – mixed type vascularization (Type II); large arcades (variant III); 1 – dorsal pancreatic artery (*a. pancreatica dorsalis*); 2 – splenic artery (*a. lienalis*); 3 – short pancreatic branches (*aa. pancreaticae breves*); 4 – large pancreatic artery (*a. pancreatica magna*); 5 – lower pancreatic artery (*a. pancreatica inferior*).

Частота встречаемости разных типов артериального кровоснабжения тела и хвоста поджелудочной железы

Degree of incidence of different arterial blood supply types to the body and tail of the pancreas

	Тип I, n (%)	Тип II, n (%)	Тип III, n (%)
Все препараты (n=40)	13 (32,5)	20 (50)	7 (17,5)
Коррозионные препараты (n=17)	7 (41,2)	8 (47,0)	2 (11,8)
Препараты с диссекцией паренхимы (n=23)	8 (34,8)	11 (47,8)	4 (17,4)

А. Kulenović et al. (2010) [6] описали формирование и распределение сосудистых петель в ткани поджелудочной железы у новорожденных. При этом было отмечено, что с возрастом их архитектура меняется: вследствие процессов инволюции после 35 лет они выражены не так сильно, как в первые годы жизни. На ангиографическом материале М. Okahara et al. (2010) [2] разработали классификацию тела и хвоста поджелудочной железы, подразделив ее на верхнее и нижнее тело; отдел, получающий артериальную кровь из дорсальной и большой панкреатической артерии; нижний хвост, кровоснабжающийся из ветвей нижней и большой панкреатической артерии; верхний хвост и конечную хвостовую часть, снабжающиеся хвостовыми панкреатическими артериями.

В специальной литературе часто сложно увидеть единство мнений относительно положения и числа артерий тела и хвоста поджелудочной железы. Так, V. Macchi et al. в 2017 г. опубликовали работу по данным ангиографии, где отмечали, что большая панкреатическая артерия встречалась, по их наблюдениям, в 73,1–82 % случаев. При этом, по данным классической работы R. T. Woodburne, L. L. Olsen (1951), изучавшим артерии поджелудочной железы, большая панкреатическая артерия присутствовала в 98 % случаев [7]. Однако некоторые авторы сообщают, что ее находят реже – в 5,21–10 % случаев [8]. В нашем исследовании данный сосуд присутствовал в 76,4 % случаев.

По данным V. Macchi et al. (2017) показатели обнаружения дорсальной панкреатической артерии

варьируют в пределах 65,4–94 %. При анатомической диссекции дорсальная панкреатическая артерия может быть идентифицирована в 88,8 % [9]. Обычно она начинается от селезеночной артерии, общей печеночной артерии, верхней брыжеечной артерии или селезеночного ствола [10]. В нашем исследовании данный сосуд всегда был ветвью селезеночной артерии.

Исходя из места отхождения дорсальной панкреатической артерии, P. Fiedor et al. (1993) [11] выделили пять вариантов: ее ответвление от селезеночной артерии (форма I); ответвление непосредственно от чревного ствола (форма II); ответвление от общей печеночной артерии (форма III); дорсальная панкреатическая артерия является ветвью верхней брыжеечной артерии (форма IV); дорсальная панкреатическая артерия ответвляется от гастродуоденальной артерии (форма V). Клинически эта классификация продиктована тем, что варианты отхождения дорсальной панкреатической артерии влияют на кровоснабжение поджелудочной железы, число коллатералей и анастомозов с другими артериальными сосудами различных отделов органа. Эта классификация может объяснить, почему дорсальная панкреатическая артерия не всегда обнаруживается в исследованиях. В нашем случае данный сосуд обнаружен в 14 (82,4 %) препаратах.

Следует отметить, что в большинстве случаев в паренхиме железы присутствуют многочисленные артериальные анастомозы в виде аркад (88,2 % случаев). Они обычно являются продолжением крупных ветвей селезеночной артерии (дорсальной панкреатической артерии и большой панкреатической артерии), тогда как короткие ветви обычно снабжают только небольшой участок железы, вероятно, из-за их малого диаметра. На основании наших результатов, в большинстве случаев поджелудочная железа васкуляризирована короткими и длинными ветвями (тип II). Реже поджелудочная железа была васкуляризирована только короткими ветвями (тип I). Самым редким типом васкуляризации являлось кровоснабжение паренхимы только длинными ветвями (тип III). При этом в большинстве случаев (41,2 %) были представлены малые аркады (вариант I). Наши наблюдения согласуются с данными литературы, в частности, S. Covantev et al. (2019) в своем исследовании сосудов поджелудочной железы отмечают, что в большинстве случаев васкуляризация железы изобилует анастомозами (типы I и II). Случаи кровоснабжения паренхимы только большими ветвями без крупных анастомозов «выгодны» для хирургии, так как позволяют выполнить резекцию органа без большой кровопотери, но эти случаи встречаются достаточно редко: 1 случай, 4,54 %. С другой стороны, в этом случае существует опасность, что при повреждении крупной артерии, например, дорсальной панкреатической, которая имеет мало анастомозов с другими сосудами, может возникнуть некроз культи [12–15].

Заключение

Артерии поджелудочной железы человека имеют выраженную анатомическую изменчивость. Нами

выявлено, что в большинстве случаев ее паренхима васкуляризирована короткими и длинными ветвями селезеночной артерии, формирующими анастомозы по типу аркад. В ряде случаев обнаружен вариант кровоснабжения с преобладанием коротких ветвей, разделяющих железу на отдельные участки. Реже всего нам встречался тип кровоснабжения тела и хвоста железы с преобладанием длинных ветвей.

Следует отметить, что в целом наблюдения исследователей в вопросе артериального кровоснабжения поджелудочной железы сходятся. Основные отличия в данных связаны, по нашему мнению, с методикой исследования, особенностями телосложения, подбором половых и возрастных групп. Выработка единого подхода к изучению интрапаренхиматозных артериальных сосудов поджелудочной железы была бы полезна не только для фундаментальной, но, в первую очередь, для клинической медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Лазуткин М. В., Ивануса С. Я., Тихомирова О. Е. Внутривартериальный регионарный инфузионный тракт в диагностике и лечении острого панкреатита // *Рос. медико-биолог. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 120–125. [Lazutkin MV, Ivanusa SY, Tikhomirova OE. Intraarterial regional infusion tract in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis // *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2014;22(3):120–125. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/PAVLOVJ20143120-125.
2. Okahara M, Mori H, Kiyosue H, Yamada Y, Sagara Y, Matsumoto S. Arterial supply to the pancreas; variations and cross-sectional anatomy // *Abdominal Imaging*. 2010; 35(2):134–142. Doi: 10.1007/s00261-009-9581-0.
3. Mosca S, Di Gregorio F, Regoli M, Bertelli E. The superior horizontal pancreatic artery of Popova: a review and an anatomoradiological study of an important morphological variant of the pancreatica magna artery // *Surg Radiol Anat*. 2014;(36):1043–1049.
4. Covantev S, Mazuruc N, Belic O. The Arterial Supply of the Distal Part of the Pancreas // *Surg Res Pract*. 2019; (2019):5804047. Doi:10.1155/2019/5804047
5. Macchi V, Picardi EEE, Porzionato A, Morra A, Bardini R, Loukas M, Tubbs RS, De Caro R. Anatomico-radiological patterns of pancreatic vascularization, with surgical implications: Clinical and anatomical study // *Clin Anat*. 2017;30(5):614–624. Doi: 10.1002/ca.22885. PMID: 28395109.
6. Kulenović A, Sarac-Hadžihalilović A. Blood vessels distribution in body and tail of pancreas- a comparative study of age related variation // *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(2):89–93. Doi: 10.17305/bjbm.2010.2700. PMID: 20507286; PMID: PMC5509407.
7. Woodburne RT, Olsen LL. The arteries of the pancreas. *Anatomical Record*. 1951;111(2):255–270. Doi: 10.1002/ar.1091110209.
8. Kopchak VM, Kopchak KV, Simonov OM, Zelinskii AI, Sukhachev SV, Egorova OM. Possibilities of preoperative studying of vascular anatomy in surgery of a periampullar zone tumors // *Klinichna Khirurgiia*. 2012;(1):5–9.
9. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications // *Int J Gastrointest Cancer*. 2001;30(1–2):87–104. Doi: 10.1385/IJGC:30:1-2:087. PMID: 12489583.

10. Baranski AG, Lam HD, Braat AE, Schaapherder AF. The dorsal pancreatic artery in pancreas procurement and transplantation: anatomical considerations and potential implications // *Clinical Transplantation*. 2016;30(10):1360–1364. Doi: 10.1111/ctr.12814.

11. Fiedor P, Kaminski P, Rowinski W, Nowak M. Variability of the arterial system of the human pancreas // *Clinical Anatomy*. 1993;6(4):213–216. Doi: 10.1002/ca.980060403.

12. Watson CJE, Harper SJF. Anatomical variation and its management in transplantation // *American Journal of Transplantation*. 2015;15(6):1459–1471. Doi: 10.1111/ajt.13310.

13. Пронин Н. А., Павлов А. В. Значение вариантов кровоснабжения панкреатодуоденальной области при оперативном лечении хронического панкреатита // *Рос. медико-биолог. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 27–31. [Pronin NA, Pavlov AV. Features of pancreaticoduodenal region blood supply in the surgical treatment of chronic pancreatitis // *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(3):27–31. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/PAVLOVJ2015327-31

14. Тараканов П. В., Судакова И. Ю., Павлов А. В. Особенности формирования и топографии артериальных стволов переишка поджелудочной железы // *Наука молодых = Eruditio Juvenium*. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 225–232. [Taranokov PV, Sudakova IYu, Pavlov AV. Distinguishing features of the formation and topography of the pancreatic isthmus arterial trunks // *Science of the young = Eruditio Juvenium*. 2018;6(2):225–232. (In Russ.)]. Doi: 10.23888/HMJ201862225-232.

15. Кригер А. Г., Пронин Н. А., Двухжилов М. В. и др. Хирургический взгляд на артериальную анатомию поджелудочной железы // *Анналы хирург. гепатологии*. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 112–122. [Kriger AG, Pronin NA, Dvukhzhilov MV, Gorin DS, Pavlov AV, Karmazanovsky GG. Surgical glance at pancreatic arterial anatomy // *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26(3):112–122. (In Russ.)]. Doi: 10.16931/1995-5464.2021-3-112-122.

Информация об авторах

Павлов Артем Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, РязГМУ, г. Рязань, Россия,

e-mail: av.pavlov-rzgm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8224-824X.

Пронин Николай Алексеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, РязГМУ, г. Рязань, Россия, e-mail: pronin-nikolay@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6355-8066.

Глуховец Илья Борисович, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, РязГМУ, г. Рязань, Россия, e-mail: bsm@mail.ryazan.ru, ORCID: 0000-0002-5158-9463.

Секисова Евгения Викторовна, ассистент кафедры анатомии, РязГМУ, г. Рязань, Россия, e-mail: jany.s@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4629-3887.

Дронова Екатерина Алексеевна, ассистент кафедры анатомии, РязГМУ, г. Рязань, Россия, e-mail: katrinpears19@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1349-3284.

Иванов Михаил Игоревич, студент III курса Лечебного факультета, РязГМУ, г. Рязань, Россия, e-mail: nitro_2011@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1697-3643.

Authors information

Pavlov Artem V. – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Anatomy Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: av.pavlov-rzgm@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8224-824X.

Pronin Nikolay A. – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Anatomy Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: proninnikolay@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6355-8066.

Glukhovets Ilya B. – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: bsm@mail.ryazan.ru, ORCID: 0000-0002-5158-9463.

Sekisova Evgeniya V. – assistant of the Anatomy Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: jany.s@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4629-3887.

Dronova Ekaterina A. – assistant of the Anatomy Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: katrinpears19@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1349-3284.

Ivanov Mikhail I. – 3rd year medical student, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: nitro_2011@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1697-3643.

Д. А. ДРУЖИНИНСКИЙ¹, Я. И. ПОЛЕЩЕНКО²,
Е. С. ПРОЦАК², М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2}, С. М. МИНАСЯН^{1, 2},
Ю. Ю. БОРЩЕВ², А. А. КУТЕНКОВ¹, Д. Л. СОНИН^{1, 2}

Исследование эффективности гипотермической перфузии висцеральных полостей донора с остановкой кровообращения для продления жизнеспособности миокарда донорского сердца в эксперименте

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

Статья поступила в редакцию 26.10.21 г.; принята к печати 14.01.22 г.

Резюме

Введение. В трансплантологии всегда существовала проблема недостатка донорских органов, в особенности сердец. Одним из возможных путей увеличения пула донорских сердец является использование доноров с остановкой кровообращения, однако необратимые изменения в миокарде после остановки кровообращения быстро прогрессируют, что значительно затрудняет использование сердца, изъятых от асистолического донора, для трансплантации. **Цель** – оценить эффективность гипотермической перфузии висцеральных полостей (ГПВП) как метода продления жизнеспособности миокарда донорского сердца в период асистолии. **Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на самцах крыс массой 200–250 г. Животные разделены на пять групп, отличающихся продолжительностью ГПВП, проводимой после 10-минутного периода нормотермической асистолии: контроль – 0 мин. ГПВП и группы с ГПВП продолжительностью 30, 60, 90 и 120 мин. После завершения перфузии полостей сердца подключали к аппарату Лангендорфа для оценки функциональных параметров и последующего определения объема некроза. **Результаты.** К 10-й минуте асистолии температура ядра тела крыс составляла $37,2 \pm 0,3$ °С. Размер некроза в контрольной группе составил $4,1 \pm 0,6$ %. В группах с продолжительностью ГПВП 30, 60 и 90 мин размер некроза был значимо выше, чем в контроле ($p < 0,05$), и составил $13,4 \pm 3,6$, $10,3 \pm 4,4$ и $14,1 \pm 3,4$ % соответственно, но не отличался между этими группами. При продолжительности ГПВП 120 мин был отмечен значимый прирост размера некроза по сравнению с группой ГПВП, продолжительностью 90 мин ($24,2 \pm 7,1$ %, $p < 0,05$). **Заключение.** Холодовая перфузия висцеральных полостей асистолического донора, начатая через 10 мин после остановки кровообращения, способна значительно замедлить прогрессирование необратимого повреждения миокарда в сроки до 90 мин, что может расширить потенциал использования сердец от асистолических доноров.

Ключевые слова: асистолические доноры сердца, гипотермическая перфузия висцеральных полостей, размер некроза

Для цитирования: Дружининский Д. А., Полещенко Я. И., Процак Е. С., Галагудза М. М., Минасян С. М., Борщев Ю. Ю., Кутенков А. А., Сонин Д. Л. Исследование эффективности гипотермической перфузии висцеральных полостей донора с остановкой кровообращения для продления жизнеспособности миокарда донорского сердца в эксперименте. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):65–70. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-65-70.

D. A. DRUZHININSKY¹, Ya. I. POLESCHENKO²,
E. S. PROTSAK², M. M. GALAGOUDZA^{1,2}, S. M. MINASIAN^{1,2},
Yu. Yu. BORSHEV², A. A. KUTENKOV¹, D. L. SONIN^{1,2}

Research efficiency of hypothermia perfusion of donor visceral cavities with circulatory arrest to prolong myocardium vital capacity of donor heart in experiment

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

E-mail: egor-protsak@yandex.ru

Received 26.10.21; accepted 14.01.22

Summary

Introduction. In transplantology, there has always been a problem of organ donor shortage, especially hearts. One of the possible ways to increase the pool of donor hearts is to use donors with circulatory arrest, however irreversible changes in the myocardium after circulatory arrest progress rapidly, which significantly complicates the use of a heart removed from an asystolic donor for transplantation. **Objective.** To evaluate the effectiveness of hypothermic perfusion of visceral cavities (HPVC) as a method of prolonging the viability of the myocardium of the donor heart during asystole. **Materials and methods.** The experiments were performed on male rats weighing 200–250 g. The animals were divided into 5 groups, depending on the duration of HPVC, carried out after a 10-minute period of normothermal asystole: control – 0 min. HPVC and groups with HPVC lasting 30, 60, 90 and 120 min. After complete perfusion of the heart cavities, they were connected to a Langendorff apparatus to evaluate functional parameters and then determine the volume of necrosis. **Results.** By the tenth minute of the asystole, the core temperature of the rats' body was 37.2 ± 0.3 °C. The size of necrosis in the control group was 4.1 ± 0.6 %. In the groups with a duration of HPVC of 30, 60, and 90 minutes, the size of necrosis was significantly higher than in the control ($p < 0.05$), and was 13.4 ± 3.6 %, 10.3 ± 4.4 % and 14.1 ± 3.4 %, respectively, but there were no difference between these groups. There was a significant increase of the necrosis size in the group with HPVC lasting 120 min compared with the HPVC lasting 90 minutes (24.2 ± 7.1 %, $p < 0.05$). **Conclusions.** Cold perfusion of the visceral cavities of an asystolic donor, initiated 10 minutes after circulatory arrest, can significantly slow the progression of irreversible myocardial damage in up to 90 minutes, which can expand the potential for the use of hearts from asystolic donors.

Keywords: asystolic heart donors, hypothermic perfusion of visceral cavities

For citation: Druzhininsky D. A., Poleschenko Ya. I., Protsak E. S., Galagoudza M. M., Minasian S. M., Borshev Yu. Yu., Kutenkov A. A., Sonin D. L. Research efficiency of hypothermia perfusion of donor visceral cavities with circulatory arrest to prolong myocardium vital capacity of donor heart in experiment. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(1):65–70. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-65-70.

Введение

В последнее время доноры с необратимой остановкой кровообращения (далее – асистолические доноры) вновь стали использоваться для донации некоторых органов (прежде всего, почки, значительно реже – печени). В то же время пересадка сердца от асистолических доноров является эксклюзивной методикой и используется очень редко [1, 2]. Даже в случае использования такого донорского сердца его эксплантация в настоящее время осуществляется от асистолических доноров 3-й категории по Маастрихтской классификации, т. е. в случае запланированной остановки кровообращения [1, 3–6]. Такая технология запрещена законодательством многих стран, в том числе Российской Федерации, так как по своей сути является пассивной эвтаназией. Трансплантация сердца от асистолических доноров с внегоспитальной смертью крайне затруднительна из-за множества нерешенных проблем, часть из которых принципиально непреодолима [3]. Исключая асистолических доноров 3-й категории, которые из-за предсказуемого времени остановки кровообра-

щения значительно отличаются от всех остальных, наиболее подходящей категорией асистолических доноров для эксплантации сердца представляется 4-я категория, т. е. бывший донор с мозговой смертью, у которого наступила остановка кровообращения до момента забора органов. Если такое случается, то необратимые изменения в миокарде, делающие его непригодным для пересадки, наступают быстро, и этого времени обычно недостаточно, чтобы успеть выполнить эксплантацию сердца и его последующую консервацию [7] до наступления этих необратимых изменений.

В связи с этим представляется интересным поиск, разработка, исследование и внедрение способов замедления наступления необратимых изменений в миокарде у трупа, что может дать дополнительное время, необходимое для эксплантации сердца трансплантационной бригадой.

Известно, что снижение температуры биологических тканей замедляет их метаболизм и улучшает переносимость ишемии. Так, было показано, что понижение температуры миокарда до 32 °C в течение

первых 10 мин 30-минутной ишемии миокарда у кролика *in vivo* приводит к уменьшению размера инфаркта в 4,6 раза [8]. В то же время, помимо мощного органопротективного эффекта, гипотермия способна оказать и повреждающее действие, в частности, на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла.

Наружное охлаждение тела асистолического донора имеет патофизиологическое обоснование, но в силу относительно медленного снижения температуры сердца является недостаточно эффективным для органопротекции. Охлаждение сердца и других органов, которые могут быть использованы в качестве донорских, за счет подключения к телу аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) представляется гораздо более эффективным, однако после начала ЭКМО за счет возобновления перфузии тканей значительно снижается необходимость охлаждения. Собственно подключение ЭКМО в варианте изолированной гемоперфузии нижней половины туловища донора уже сейчас успешно используется в процессе подготовки асистолического донора для последующего забора почек и печени. Перфузия коронарного русла донорского сердца, таким образом, теоретически тоже возможна без применения баллон-катетера, но для подключения перфузионного аппарата и инициации перфузии необходимо время, которого, как правило, хватает для успешной пересадки почек и печени, но недостаточно для сердца, у которого период относительного перенесения ишемии без фатальных последствий меньше, чем у почек. Поэтому между остановкой кровообращения и началом перфузии или фармакохолодовой консервации необходимо применить какое-либо мощное кардиопротективное воздействие, которое позволит трансплантационной бригаде выиграть необходимое время. Данное воздействие целесообразно осуществлять непосредственно после констатации асистолии, т. е. оно должно быть воспроизводимо не только в условиях операционной, но и в реанимационном отделении во избежание потерь время на транспортировку тела донора.

Таким кардиопротективным воздействием может быть холодовая перфузия плевральных и перикардальной полостей холодным физиологическим раствором. Несмотря на то, что способ гипотермической перфузии висцеральных полостей (ГПВП) применительно к асистолическим донорам в настоящее время известен и изредка применяется преимущественно для сохранения почек в варианте перфузии брюшной полости, применительно к сердцу такой метод ранее описан не был.

Цель исследования – разработать, апробировать и исследовать кардиопротективную эффективность метода перфузии висцеральных полостей животного охлажденным физиологическим раствором после необратимой остановки кровообращения.

Задачи исследования:

1) в эксперименте установить зависимость кардиопротективной эффективности холодовой перфузии висцеральных полостей после необратимой остановки кровообращения от длительности проведения такой перфузии;

2) установить максимальную продолжительность периода холодовой перфузии висцеральных полостей после необратимой остановки кровообращения, при которой отсутствует значимое необратимое повреждение миокарда.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на крысах-самцах массой 200–250 г. Эксперименты были одобрены Биотической комиссией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 20–10). До выполнения эксперимента животные имели свободный доступ к корму и воде и содержались в условиях 12-часового светового дня.

Моделирование необратимой остановки кровообращения осуществляли по ранее примененной методике [9]: после наркотизации животного газовой смесью с 5 %-м объемным содержанием изофлюрана выполняли цервикальную дислокацию. При этом момент дислокации считался моментом начала периода остановки кровообращения, т. е. точкой наступления биологической смерти. После этого животные находились в воздушной термостатируемой камере при температуре +37 °С в течение 10 мин. Температуру ядра тела в ходе всего периода нормотермической асистолии мониторировали с использованием ректального датчика. По прошествии 10-минутного периода осуществлялась установка перфузионных канюль в плевральную и брюшную полости животных (по 2 в каждую полость). Охлажденный до +5 °С физиологический раствор через систему для внутривенных инфузий под давлением около 100 мм рт. ст. поступал в канюли, установленные в плевральную и брюшную полости, а отток физиологического раствора происходил свободно через контрканюли, установленные в тех же полостях. В качестве канюль использовали периферические венозные катетеры диаметром 12G.

Все животные были случайным образом рандомизированы на пять экспериментальных групп (n=8 в каждой группе):

1-я группа – контрольная (холодовая перфузия висцеральных полостей в этой группе не осуществлялась, установка перфузионных канюль также не осуществлялась);

2-я группа – опытная (продолжительность холодовой перфузии висцеральных полостей составила 30 мин);

3-я группа – опытная (продолжительность холодовой перфузии висцеральных полостей составила 60 мин);

4-я группа – опытная (продолжительность холодовой перфузии висцеральных полостей составила 90 мин);

5-я группа – опытная (продолжительность холодовой перфузии висцеральных полостей составила 120 мин).

По окончании проведения холодовой перфузии висцеральных полостей в опытных группах (и по окончании периода 10-минутной нормотермической асистолии в контрольной группе) выполнялась широкая торакотомия, сердца эксплантировали и

Размер некроза в экспериментальных группах

Necrosis size in experimental groups

Группа	Размер некроза, %
Контроль (10 мин НА)	4,1±0,6
10 мин НА + 30 мин ГПВП	13,4±3,6*
10 мин НА + 60 мин ГПВП	10,3±4,4*
10 мин НА + 90 мин ГПВП	14,1±3,4*
10 мин НА + 120 мин ГПВП	24,2±7,1*, #

Примечание: НА – нормотермическая асистолия; ГПВП – гипотермическая перфузия висцеральных полостей; * – $P < 0,05$ в сравнении с контролем; # – $P < 0,05$ в сравнении с группой 10 мин НА + 90 мин ГПВП.

подключали к модифицированному аппарату Лангендорфа для осуществления ретроградной перфузии в течение 90 мин общепринятым способом [9, 10]. Для перфузии использовался модифицированный буферный раствор Кребса – Хенселейта. После окончания реперфузии проводилось гистохимическое исследование объема необратимо измененного миокарда путем окрашивания срезов сердца 1 %-м раствором трифенилтетразолия хлорида в течение 15 мин при температуре 37 °С с последующим фотографированием срезов и компьютерной обработкой изображений. Использовали стереомикроскоп (SMZ18; Nikon, Япония), снабженный цифровой камерой (DS-Fi2; Nikon, Япония). Фотографии обрабатывали с помощью графического редактора «Photoshop CS 6» (Adobe, США). Объем некроза выражался в процентах от общего объема миокарда. Статистическая достоверность различий функциональных данных в каждой временной точке, а также размера зоны некроза оценивались с помощью программного пакета «SPSS» (ANOVA, тест Шеффе). Все функциональные данные выражали в виде «среднее ± стандартное отклонение». Значения P менее чем 0,05 рассматривали как достоверные.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе ранее проведенных исследований [9] было установлено, что при нахождении крысы в условиях нормотермической асистолии ректальная температура крысы, тело которой находилось в термостатируемой камере, изначально составляла $37,3 \pm 0,2$ °С и в дальнейшем снижалась со скоростью $1,0 \pm 0,1$ °С в час, что соответствует скорости снижения температуры трупа человека, находящегося в обычных условиях при комнатной температуре. В настоящей работе к 10-й минуте асистолии температура ядра тела крысы составляла $37,2 \pm 0,3$ °С.

В данных экспериментах установка баллона в полость левого желудочка изолированного сердца во время перфузии на аппарате Лангендорфа в целях измерения внутрилевожелудочкового давления не осуществлялась по следующим причинам.

1. Установка баллона в исходно компрометированное сердце не позволяет измерить истинное давление внутри полости левого желудочка, возможно лишь измерение величины пульсового давления [9, 10].

2. По результатам предыдущего исследования [9] было показано, что после остановки кровообращения

в сердце, подключенном к аппарату Лангендорфа, нарушения сократительной функции левого желудочка по тяжести не в полной мере соответствуют объему необратимо поврежденного миокарда. Вероятно, это объясняется стanniрованием части миокарда. При этом объем необратимо поврежденного миокарда становится более весомым прогностическим признаком, так как сократительная дисфункция жизнеспособного миокарда потенциально обратима, в отличие от необратимо поврежденных кардиомиоцитов, которые в любом случае будут замещены рубцовой тканью, и инициировать их восстановление невозможно.

Результаты в контрольной группе экспериментов показали, что после 10-минутной нормотермической асистолии без последующей холодной перфузии полостей и каких-либо других дополнительных воздействий объем необратимого повреждения миокарда был минимальным и составил всего $4,1 \pm 0,6$ %. В то же время, согласно предыдущим результатам, полученным нами, размер некроза миокарда в тех же условиях, но при установке в полость левого желудочка баллона для измерения давления, составлял 13 % [9]. В настоящем исследовании баллон не устанавливали и получили существенно меньший размер некроза. Это еще раз указывает на то, что установка баллона в левый желудочек может сама по себе увеличивать размер некроза, вероятно, за счет механического сдавления субэндокардиальных слоев миокарда. Вероятно, в данной ситуации факт наличия баллона в полости левого желудочка оказал настолько значимое влияние на размер некроза из-за того, что на момент установки баллона миокард уже был скомпрометирован ишемически-реперфузионным повреждением, а истинное диастолическое давление в полости левого желудочка было неизвестно. Возможно, при наполнении баллона с целью создания преднагрузки левый желудочек оказался перерастянут. Это увеличило повреждение миокарда, в том числе за счет развития субэндокардиальной ишемии за счет непосредственного сдавления глубоких слоев миокарда баллоном. В случаях же, когда баллон, как и полагается, устанавливается в интактное сердце и давление в нем соответствует истинному диастолическому давлению, влияние баллона на размер некроза минимально или отсутствует.

Проанализировав данный факт, было решено все серии экспериментов выполнять без установки баллона. При использовании ГПВП продолжительно-

стью 30–90 мин размер некроза увеличивается не более чем на 10 % от общего объема миокарда, а при дальнейшем увеличении длительности ГПВП размер некроза резко возрастает (таблица). К сожалению, методика ГПВП не смогла полностью предотвратить прогрессирование необратимого повреждения миокарда даже при небольшой продолжительности (30 мин), однако конечный размер некроза при ее сроках до 90 мин еще можно считать условно приемлемым для того, чтобы рассматривать такое сердце в качестве потенциального донорского.

Инфаркт миокарда вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий в случае замещения соединительной тканью 10–15 % объема миокарда левого желудочка обычно не приводит к тяжелой хронической сердечной недостаточности. В некоторых экспериментальных работах, посвященных исследованию сравнительной эффективности различных кардиоплегических растворов, в случае формирования размера некроза в 10–15 %, при этом сократимость миокарда была хорошей и практически не отличалась от интактных сердец. Однако, как сообщалось ранее, в случае с сердцами от асистолических доноров возможно несоответствие в виде неудовлетворительной сократимости при сравнительно небольшом размере некроза, вероятно, вследствие стanniрования. Кроме того, наличие в трансплантированном сердце очага некроза указанного объема хотя и не критично, но все же не позволяет считать его оптимальным для пересадки. Следует также учитывать, что после применения описанных методов сохранения трансплантата необходимо выполнение стандартной консервации и его холодого хранения во время транспортировки, что может привести к дополнительному увеличению размера необратимого повреждения.

В работе показано, что гипотермическая перфузия полостей в течение 90 мин не приводит к значимому увеличению размера некроза миокарда. Данная находка носит феноменологический характер. Полученные результаты невозможно сравнить с аналогичными исследованиями ввиду отсутствия экспериментальных и клинических работ по трансплантации сердца от асистолических доноров 4-й и 5-й категорий по Маастрихтской классификации. Механизмы резкого ускорения процесса формирования некроза после 90 мин гипотермической перфузии в разработанной экспериментальной модели требуют дальнейшего изучения. При экстраполяции полученных данных в область клинической практики можно полагать, что в течение указанного периода времени трансплантационная бригада может осуществить подключение ЭКМО или обеспечить выполнение стандартной фармакохолодовой консервации донорского сердца от асистолического донора. Полученные экспериментальные данные должны учитываться при разработке протокола подготовки асистолического донора сердца в клинике. Представленные результаты дают надежду на возможность использования таких донорских сердец в клинической практике. Однако данные экспериментов следует переносить на клиническую ситуацию с некоторыми оговорками, а именно:

1) устойчивость миокарда к ишемии у крысы и у человека может быть неодинакова. Теоретически, метаболизм тканей крысы в целом более интенсивный, чем у человека, и возможные приемлемые сроки сохранения жизнеспособности миокарда у человека могут оказаться более длительными, чем у крысы. Тем не менее данное предположение не должно приводить к возможному удлинению сроков тепловой асистолии и продолжительности холодовой перфузии у донора в клинике;

2) в силу различных размеров органов крысы и человека общая скорость и равномерность охлаждения человеческого сердца при использовании холодовой перфузии висцеральных полостей будут заведомо ниже, чем сердца крысы, а субэндокардиальные слои, вероятно, вообще не охладятся до уровня приведенной в эксперименте температуры. Это может значительно уменьшить кардиопротективный потенциал предложенного метода;

3) сроки тепловой асистолической ишемии и продолжительность холодовой перфузии висцеральных полостей до момента начала ЭКМО или непосредственно эксплантации сердца с одновременной фармакохолодовой консервацией должны быть минимизированы.

Заключение

Холодовая перфузия висцеральных полостей оказывает достаточно выраженное кардиопротективное действие у органных асистолических доноров сердца в эксперименте. ГПВП наиболее эффективна при проведении в течение 30–90 мин, так как статистически значимого прироста размера некроза в период 0–90 мин ГПВП не происходит. При увеличении периода холодовой перфузии свыше 90 мин происходит резкое ухудшение состояния миокарда.

Финансирование / Funding Acknowledgements

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 20-015-00552 А «Исследование механизмов влияния гипотермического кондиционирования на состояние миокарда и микроциркуляторного русла донорского сердца, полученного от асистолического донора». / The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation № 20-015-00552 А «Investigation of the mechanisms of the influence of hypothermic conditioning on the state of the myocardium and the microcirculation of the donor heart, obtained from an asystolic donor».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература

1. Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, Frizell R, Edwards L, Pietra B, Campbell D; Denver Children's Pediatric Heart Transplant Team. Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death // *N Engl J Med*. 2008; 359(7): 709–714. Doi: 10.1056/NEJMoa0800660. PMID: 18703473.

2. Smith M, Dominguez-Gil B, Greer DM, Manara AR, Souter MJ. Organ donation after circulatory death: current status and future potential // *Intensive Care Med.* 2019; 45(3):310–321. Doi: 10.1007/s00134-019-05533-0. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30725134.

3. Галагудза М.М., Процак Е.С., Борщев Ю.Ю. и др. Патологические аспекты донорства сердца от асистолических доноров // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 4–11. [Galagudza MM, Protsak ES, Borshev YuYu, Minasian SM, Poleschenko YI, Kutenkov AA, Druzhininsky DA, Uskov IS. Pathophysiological aspects of heart donation from asystolic donors // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(4):4–11. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-4-11

4. Brant SM, Cobert ML, West LM, Shelton JM, Jessen ME, Peltz M. Characterizing cardiac donation after circulatory death: implications for perfusion preservation // *Ann Thorac Surg.* 2014;98(6):2107–2113/Doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.091. PMID: 25443014.

5. Longnus SL, Mathys V, Dornbierer M, Dick F, Carrel TP, Tevaearai HT. Heart transplantation with donation after circulatory determination of death // *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(6):354–363. Doi: 10.1038/nrcardio.2014.45. PMID: 24736758.

6. Page A, Messer S, Large SR. Heart transplantation from donation after circulatory determined death // *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(1):75–81. Doi: 10.21037/acs.2018.01.08. PMID: 29492385; PMCID: PMC5827117.

7. Минасян С. М., Галагудза М. М., Дмитриев Ю. В. и др. Консервация донорского сердца: история и современность с позиции трансляционной медицины // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 4–16. [Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YuV, Karпов AA, Bobrova EA, Krasichkov AS, Grigoriev EB, Vlasov TD. Donor heart preservation: history and current status in terms of translational medicine // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2014;13(3):4–16. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-4-16.

8. Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction // *Basic Res Cardiol.* 1998;93(5):372–383. Doi: 10.1007/s003950050105. PMID: 9833149.

9. Процак Е. С., Галагудза М. М., Борщев Ю. Ю. и др. Оценка пригодности донорского сердца для трансплантации после различных периодов асистолии в эксперименте // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 70–75. [Protsak ES, Galagudza MM, Borshchev YuYu, Minasian SM, Uskov IS, Druzhininsky DA, Poleschenko YI. Evaluation of the suitability of a donor heart for transplantation after various asystole periods in experiment. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2020;19(4):70–75. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-70-75.

10. Минасян С. М., Галагудза М. М., Сонин Д. Л. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2009. – Т. 8, № 4 (32). – С. 54–59. [Minasian SM, Galagudza MM,

Sonin DL, Bobrova EA, Zverev DA, Korolev DV, Dmitriev YuV, Vasilieva MS, Grigorieva YuN, Vlasov OD. The technique of isolated rat heart perfusion. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2009; 8(4):54–59. (In Russ.)].

Информация об авторах

Галагудза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ИЭМ, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, профессор ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Процак Егор Сергеевич – лаборант-исследователь, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: egorprotsak@yandex.ru.

Борщев Юрий Юрьевич – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией токсикологии, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: niscon@mail.ru.

Минасян Саркис Минасович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: carkis@yandex.ru.

Полешенко Яна Игоревна – ординатор, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Кутенков Алексей Анатольевич – зав. хирургическим отделением ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kutenkov@inbox.ru.

Дружининский Дмитрий Алексеевич – студент ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Сонин Дмитрий Леонидович – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией метаболизма миокарда и микроциркуляции, НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, старший научный сотрудник ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors information

Galagoudza Michael M. – Dr. of Sci. (Med.), professor, Director, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru.

Protsak Egor S. – laboratory assistant Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: egorprotsak@yandex.ru.

Borshchev Yuri Yu. – Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Department of toxicology, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: niscon@mail.ru.

Sarkis Minasian M. – Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Office, Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: carkis@yandex.ru.

Poleschenko Yana I. – resident physician, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yana.poleschenko@gmail.com.

Kutenkov Alexey A. – chief of surgery department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kutenkov@inbox.ru.

Druzhininsky Dmitry A. – student Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: druzhininsky98@yandex.ru.

Sonin Dmitry L. – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of cardiac metabolism and microcirculation, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

УДК 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77

И. В. АНДРЕЕВА, А. А. ВИНОГРАДОВ, В. Д. ТЕЛИЯ,
Р. Ю. СИМАКОВ

Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия
390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7
E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.09.21 г.; принята к печати 14.01.22 г.

Резюме

Введение. Одним из перспективных направлений исследования микроциркуляции печени является изучение возрастных особенностей ее микрогемодинамики и поиск первых маркеров патологических изменений. **Цель** – изучить показатели микроциркуляции в печени животных различного пола и возраста при пищевом нагрузочном тесте. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В I группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяц, во II – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев и в III – 20 крыс в возрасте более 18–24 месяцев. Изучение микроциркуляции печени выполняли с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 (Россия) под золетил-ксилазиновым наркозом. Затем крысам *per os* вводили смесь для энтерального питания Nutridrink (Nutricia) в соотношении 5 мг/кг массы. Через 15 мин вновь определяли показатели микроциркуляции. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. **Результаты.** В печени крыс показатели микроциркуляции были незначительно выше у самок по сравнению с самцами: на 8,22 % ($R=0,31$) в I, на 8,66 % ($R=0,05$) во II и на 1,19 % ($R=0,48$) в III возрастной группе. С увеличением возраста животных показатели микроциркуляции уменьшались. После нагрузочного теста в печени крыс отмечено увеличение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах: на 45,13 % ($R=0,82$) в I, на 27,99 % ($R=0,64$) во II и на 15,88 % ($R=0,91$) в III возрастной группе. **Заключение.** Не выявлено статистически значимой зависимости показателей микроциркуляции в печени крыс от пола животных. С увеличением возраста крыс показатели микроциркуляции уменьшались. После пищевого нагрузочного теста в печени крыс отмечено статистически значимое увеличение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах. С увеличением возраста животных прирост показателей микроциркуляции после пищевой нагрузки значительно снизился.

Ключевые слова: печень, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия, крысы различного пола и возраста

Для цитирования: Андреева И. В., Виноградов А. А., Телия В. Д., Симakov Р. Ю. Влияние пищевого нагрузочного теста на показатели микроциркуляции в печени крыс различного пола и возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):71–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77.

UDC 612.1:612.35+314.422

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77

I. V. ANDREEVA, A. A. VINOGRADOV, V. D. TELIA,
R. Yu. SIMAKOV

Impact of food load test on microcirculation parameters in the liver of rats of different gender and age

Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia
7, Vysokovoltynaya str., Ryazan, Russia, 390026
E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Received 21.09.21; accepted 14.01.22

Summary

Introduction. One of the promising directions of studying liver microcirculation is searching for age-related features of its hemodynamics and early markers of pathological changes. **Objective** – to study the parameters of microcirculation in the liver of animals of different sex and age during a load test. **Materials and methods.** The study was conducted on 60 mongrel rats of both sexes weighing 120–270 g, divided into three age groups. The first group included 20 rats aged 1 month, the second – 20 rats aged 6–12 months and the third – 20 rats aged more than 18–24 months. The study of microcirculation was performed using a laser Doppler flowmeter LAKK-02 (Russia) under zoletil-xylazine anesthesia. Then, the rats were injected *per os* with mixture for enteral nutrition Nutridrink (Nutricia) in a ratio of 5 mg/kg of body weight. After 15 minutes the microcirculation parameters were

determined again. Digital data were processed by methods of variation statistics. *Results.* In the liver of rats, the basic parameters of microcirculation were slightly higher in females compared to males: by 8.22 % ($R=0.31$) in the I, by 8.66 % ($R=0.05$) in the II and by 1.19 % ($R=0.48$) in the III age group. With an increase in the age of the animals, the microcirculation indicators decreased. After the load test, an increase in microcirculation indexes was noted in the liver of rats in all age groups: by 45.13 % ($R=0.82$) in the I, by 27.99 % ($R=0.64$) in the II and by 15.88 % ($R=0.91$) in the III age group. *Conclusion.* There was no statistically significant dependence of the parameters of microcirculation in the liver of rats on the sex of the animals. With an increase in the rat's age, the microcirculation rates decreased. After a food load test in the liver of rats, a statistically significant increase of the parameters of microcirculation was noted in all age groups. With an increase in the age of animals, the increase in microcirculation rates after a food load test significantly decreased.

Keywords: liver, microcirculation, laser Doppler flowmetry, rats of different gender and age

For citation: Andreeva I. V., Vinogradov A. A., Telia V. D., Simakov R. Yu. Impact of food load test on microcirculation parameters in the liver of rats of different gender and age. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(1):71–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-71-77.

Введение

Наиболее доступными и объективными методиками диагностики расстройств микроциркуляции являются неинвазивные методы исследования: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), определение транскутанного напряжения кислорода, компьютерная ТВ-капиллярометрия кожи, кожная термометрия [1–5].

ЛДФ является на сегодняшний день единственным методом, позволяющим анализировать капиллярную гемодинамику в реальном масштабе времени [6, 7]. Принцип работы ЛДФ основан на отражении сигнала гелий-неонового лазерного луча с длиной волны 632,8 нм от движущихся эритроцитов с изменением частоты отраженного сигнала согласно эффекту Доплера [8]. На выходе анализатора формируется сигнал – показатель микроциркуляции, который характеризует изменение потока крови в системе микроциркуляции за единицу времени (перфузионные единицы). ЛДФ дает возможность получить данные о капиллярном кровообращении на глубине 1 мм [7, 9].

Регистрируемый при ЛДФ сигнал характеризует кровоток в микрососудах в объеме несколько более 1 мм³ ткани, что дает интегральную информацию по подвижности очень большого числа эритроцитов, одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани. Подвижность эритроцитов является усредненной величиной, так как осуществляется одновременное зондирование эритроцитов, движущихся с различной скоростью и различных направлениях по микрососудам разного типа и диаметра [10]. Наибольшее число эритроцитов присутствует в посткапиллярных сосудах [11], поэтому примерно половина величины ЛДФ-сигнала формируется за счет тех эритроцитов, которые находятся в посткапиллярно-венулярном звене микроциркуляторного русла. В последнее время при прямой биомикроскопической регистрации кровотока в капиллярах и интегральной оценке перфузии методом ЛДФ [12] получены важные экспериментальные доказательства тесной связи между природой сигнала ЛДФ с объективными физиологическими характеристиками капиллярного кровотока в коже.

Печеночный кровоток является основным буферным регуляторным механизмом поддержания адекватного функционирования и метаболического гомеостаза печени [13]. При этом интенсивность тотального печеночного кровотока у человека в норме составляет 100 мл/мин 100 г ткани печени [14]. Нарушения печеночной гемодинамики могут наблю-

даться не только при заболеваниях печени, но и при болезнях других органов пищеварения, включенных в систему портального кровотока [15]. С ростом доступности современных технологий накапливаются доказательства того, что изменения структуры и функции микрососудистого русла можно увидеть задолго до наступления явной манифестной патологии, а микроангиопатии являются не только следствием поражения крупных сосудов, но и могут быть патогенетической основой разных заболеваний [16]. Одним из перспективных направлений исследования микроциркуляции печени является исследование возрастных особенностей ее микрогемодинамики и поиск первых маркеров патологических изменений, которые, в свою очередь, могут отражать первые признаки старения, развития атеросклероза, метаболического синдрома и других состояний.

Исследование микроциркуляции у экспериментальных животных методом ЛДФ используется достаточно широко [17–19]. Однако данные исследований противоречивы. У крыс с циррозом печени, вызванным четыреххлористым углеродом, микроциркуляция в печени была достоверно снижена по сравнению с группой интактных животных [17]. Напротив, при прижизненной микроскопии у крыс с циррозом печени кровоток на поверхности печени был достоверно выше по сравнению с контрольной группой, что связывают с внутрипеченочным шунтированием крови [18]. У крыс, получавших четыреххлористый углерод, в слизистой оболочке кишечника возникает венозная гиперемия после еды. Существует взаимосвязь между портальным кровотоком и портально-системным шунтированием [17]. При этом остаются недостаточно изученными вопросы влияния пола, возраста и пищевой нагрузки на состояние кровотока в сосудистых системах печени и микроциркуляторное звено.

Цель исследования – изучить показатели микроциркуляции в печени животных различного пола и возраста при нагрузочном тесте методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В I группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяц, во II – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев и в III – 20 крыс в возрасте более 18–24 месяцев. Учитывая среднюю продолжительность жизни

беспородных крыс в лабораторных условиях, возраст крыс в I группе соответствовал юношескому возрасту у людей, во II группе – зрелому возрасту, в III группе – пожилому возрасту. В каждой возрастной группе было поровну самцов и самок. Содержание крыс и уход за животными осуществляли в условиях вивария с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных», которые используются для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986 г.), «Принципов надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ № 33044-2014, введен с 01.08.2015 г.), приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», «Санитарно-эпидемиологических требований к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218-14). Эвтаназию животных осуществляли передозировкой золетила. Получено положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального Этического комитета № 25 Рязанского государственного медицинского университета от 12.02.2021 г.

Исследование микроциркуляции у крыс выполняли с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-02 (Россия). Под золетил-ксилазиновым наркозом (золетил 20–40 мг/кг массы, ксилазин 5–10 мг/кг массы животного внутривенно) выполняли срединную лапаротомию. Датчик для определения микроциркуляции помещали на висцеральную поверхность печени животного. Записывали ЛДФ-грамму в течение 2 мин. С помощью программного обеспечения флоуметра получали базовые показатели микроциркуляции: среднее арифметическое показателя микроциркуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (K_v) [20]. Постоянная составляющая M показателя микроциркуляции (ПМ) – это средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени. Переменная составляющая σ обусловлена факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, т. е. связана с обстоятельствами, изменяющими величину скорости и концентрации эритроцитов. Характер изменения величины σ определяется вариациями во времени как просветами сосудов, их внутренними диаметрами, которые контролируются активными механизмами, так и пассивными факторами в системе микроциркуляции [7].

После записи показателей кровотока у интактных животных натошак последним *per os* с помощью изогнутой иглы вводили стандартный завтрак в виде смеси для энтерального питания Nutridrink (*Nutricia*). Препарат представляет собой стандартную полимерную сбалансированную смесь для энтерального питания, содержащую белки, жиры, углеводы, макро- и микроэлементы, калорийностью (500 ккал/100 г). Для этого в 100 мл теплой кипяченой воды разводили необходимое количество смеси в соотношении 5 мг/кг массы животного. Через 15 мин после введения смеси для энтерального пита-

ния вновь определяли показатели микроциркуляции, так как на 15 мин исследования у людей и у крыс происходит максимальное повышение показателей портальной гемодинамики.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программы «StatSoft Statistica 13.0» (США, номер лицензии AXA003J115213FAACD-X, Statsoft.ru) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Определяли среднюю арифметическую выборки (M); ошибку средней арифметической выборки (m); вероятность ошибки (P); квартиль – отношение медианы к максимальному и минимальному показателям выборки (δ), t -критерий Стьюдента. Характер распределения полученных данных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. При распределении данных, отличном от нормального, в независимых выборках статистическую значимость различий оценивали по U -критерию Манна – Уитни. Наличие связи между исследуемыми группами определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (R).

Результаты исследования и их обсуждение

В I возрастной группе ПМ колебался от 16,47 до 40,99 мл/мин/100 г, составляя в среднем $25,30 \pm 5,27$ мл/мин/100 г. Показатель у самцов ($24,22 \pm 5,88$ мл/мин/100 г) был на 8,22 % меньше, чем у самок ($26,39 \pm 4,03$ мл/мин/100 г) ($R=0,31$). Показатель σ колебался от 3,60 до 12,17, составляя в среднем $7,46 \pm 1,65$. Показатели σ у самцов ($7,46 \pm 2,10$) и самок ($7,46 \pm 1,20$) практически не различались ($R=0,23$). Показатель K_v колебался от 14,10 до 54,61, составляя в среднем $29,74 \pm 7,28$. У самцов показатель K_v ($32,36 \pm 8,62$) был на 16,13 % больше, чем у самок ($27,14 \pm 5,77$) ($R=0,15$).

Во II возрастной группе ПМ колебался от 19,88 до 36,56 мл/мин/100 г, составляя в среднем $27,66 \pm 4,44$ мл/мин/100 г. Показатель у самцов ($26,56 \pm 3,77$ мл/мин/100 г) был на 7,62 % меньше, чем у самок ($28,75 \pm 5,09$ мл/мин/100 г) ($R=0,05$). Показатель σ колебался от 5,54 до 13,25, составляя в среднем $8,22 \pm 1,39$. У самцов показатель σ ($7,39 \pm 1,33$) был на 18,25 % меньше, чем у самок ($9,04 \pm 1,31$) ($R=0,21$). Показатель K_v колебался от 13,78 до 45,26, составляя в среднем $26,23 \pm 7,12$. У самцов показатель K_v ($28,21 \pm 6,56$) был на 14,04 % больше, чем у самок ($24,25 \pm 8,01$) ($R=0,17$).

В III возрастной группе ПМ колебался от 16,67 до 29,37 мл/мин/100 г, составляя в среднем $21,87 \pm 2,63$ мл/мин/100 г. Показатель у самцов ($21,74 \pm 2,65$ мл/мин/100 г) был на 1,18 % меньше, чем у самок ($22,00 \pm 2,61$ мл/мин/100 г) ($R=0,48$). Показатель σ колебался от 3,24 до 9,94, составляя в среднем $6,29 \pm 1,20$. У самцов показатель σ ($5,55 \pm 1,16$) был на 21,05 % меньше, чем у самок ($7,03 \pm 1,05$) ($R=0,48$). Показатель K_v колебался от 12,36 до 45,26, составляя в среднем $24,23 \pm 5,87$. У самцов показатель K_v ($25,25 \pm 6,11$) был на 8,04 % больше, чем у самок ($23,22 \pm 5,43$) ($R=0,09$).

При увеличении возраста крыс ПМ в печени возрастал на 8,53 % ($R=0,70$) между I и II возрастными группами, уменьшился на 13,56 % ($R=0,52$) между I и

Статистические критерии различий показателей микроциркуляции в печени крыс различных возрастных групп

Table 1

Statistical criteria of differences in microcirculation rates in the rat's liver of different age groups

Статистический критерий	Показатель микроциркуляции		
	ПМ	σ	Kv
t-критерий (группы I и II)	0,34	0,35	0,34
P (группы I и II)	0,73	0,73	0,73
t кр	2,02		
U-критерий (группы I и II)	147	157	156
U кр	114–138		
R (группы I и III)	0,70	0,44	0,50
t-критерий (группы I и III)	0,58	0,57	0,59
P (группы I и III)	0,56	0,57	0,56
t кр	2,02		
U-критерий (группы I и III)	136,50	128,00	122,50
U кр	114–138		
R (группы I и III)	0,52	0,16	0,03

III возрастными группами. Показатель σ увеличился на 9,25 % ($R=0,44$) между I и II возрастными группами, уменьшился на 15,68 % ($R=0,16$) между I и III возрастными группами. Показатель Kv уменьшился на 11,80 % ($R=0,50$) между I и II возрастными группами, на 57,98 % ($R=0,61$) между I и III возрастными группами (табл. 1).

После нагрузочного теста в I возрастной группе ПМ ($46,11 \pm 8,93$ мл/мин/100 г) увеличился на 45,13 % по сравнению с интактными животными ($25,30 \pm 5,27$ мл/мин/100 г) ($R=0,82$). Показатель σ после нагрузочного теста ($14,89 \pm 3,93$) увеличился на 84,42 % по сравнению с интактными животными ($7,46 \pm 1,65$) ($R=0,32$). Показатель Kv после нагрузочного теста ($30,64 \pm 6,97$) увеличился на 2,94 % по сравнению с интактными животными ($29,74 \pm 7,28$) ($R=0,54$) (табл. 2).

Во II возрастной группе ПМ после нагрузочного теста ($38,41 \pm 5,33$ мл/мин/100 г) увеличился на 27,99 % по сравнению с интактными животными ($27,66 \pm 4,44$ мл/мин/100 г) ($R=0,64$). Показатель σ после нагрузочного теста ($9,54 \pm 1,68$) увеличился на 13,84 % по сравнению с интактными животными ($8,22 \pm 1,39$) ($R=0,01$). Показатель Kv после нагрузочного теста ($25,10 \pm 4,55$) уменьшился на 4,31 % по сравнению с интактными животными ($26,23 \pm 7,12$) ($R=0,78$) (табл. 2).

В III возрастной группе ПМ после нагрузочного теста ($26,00 \pm 2,97$ мл/мин/100 г) увеличился на 15,88 % по сравнению с интактными животными ($21,87 \pm 2,63$ мл/мин/100 г) ($R=0,91$). Показатель σ после нагрузочного теста ($7,77 \pm 1,33$) увеличился на 19,05 % по сравнению с интактными животными ($6,29 \pm 1,20$) ($R=0,20$). Показатель Kv после нагрузочного теста ($23,18 \pm 4,24$) уменьшился на 4,33 % по сравнению с интактными животными ($24,23 \pm 6,16$). Различия показателя Kv между животными до и по-

сле нагрузки по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,29$) (табл. 2).

В целом в печени крыс ПМ был несколько выше у самок по сравнению с самцами. В I возрастной группе это различие составило 8,22 % ($R=0,31$), во II – 8,66 % ($R=0,05$), в III – 1,19 % ($R=0,48$). Показатель σ в I возрастной группе у самцов и самок практически не различался, во II возрастной группе он был больше у самок, чем у самцов, на 18,25 % ($R=0,21$), в III показатель также был больше у самок – на 21,05 % ($R=0,48$). Показатель Kv в I возрастной группе был больше у самцов, чем у самок, на 16,11 % ($R=0,15$), во II – на 14,04 % ($R=0,12$), в III – на 8,04 % ($R=0,09$). Это позволяет думать, что у самок сохранение механизмов регуляции микроциркуляторного звена сохраняется дольше, чем у самцов.

С увеличением возраста животных показатели микроциркуляции уменьшились. Так, ПМ уменьшился на 13,56 % ($R=0,52$) между I и III возрастными группами. Показатель σ уменьшился на 15,68 % ($R=0,16$) между I и III возрастными группами. Показатель Kv уменьшился на 11,80 % ($R=0,50$) между I и II возрастными группами и на 57,98 % ($R=0,61$) между I и III возрастными группами. Вероятно, с увеличением возраста происходит нарушение механизмов активного и пассивного контроля за системой микроциркуляции. По мнению А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова (2005), амплитуда пульсовой волны, приносящейся в микроциркуляторное русло со стороны артерий, является параметром, который изменяется в зависимости от состояния тонуса резистивных сосудов. При снижении сосудистого тонуса увеличивается объем притока артериальной крови в микроциркуляторное русло, модулированной пульсовой волной [7]. Соответственно, снижение амплитуды пульсовой волны, косвенно отражающей уменьшение ПМ, является

Статистические критерии различий показателей микроциркуляции в печени крыс до и после нагрузочного теста

Table 2

Statistical criteria of differences in microcirculation parameters in the rat's liver before and after the load test

Статистический критерий (до и после нагрузки)	Показатель микроциркуляции		
	ПМ	σ	Kv
<i>I возрастная группа</i>			
t-критерий	2,01	1,74	0,09
P	0,05	0,09	0,93
t кр	2,02		
U-критерий	18	40	175
U кр	114–138		
R	0,82	0,32	0,54
<i>II возрастная группа</i>			
t-критерий	1,55	0,61	0,13
P	0,13	0,55	0,89
t кр	2,02		
U-критерий	38	117	192
U кр	114–138		
R	0,64	0,01	0,78
<i>III возрастная группа</i>			
t-критерий	1,04	0,83	0,16
P	0,31	0,42	0,87
t кр	2,02		
U-критерий	84	99	195
U кр	114–138		
R	0,91	0,20	0,29

проявлением повышения сосудистого тонуса у животных среднего и пожилого возраста. Кроме того, величина амплитуды пульсовой волны может быть положительно связана с функционированием нейрогенного и миогенного механизмов, от которых зависят диаметры просвета артериол и артериовенулярных анастомозов [7].

Природа колебательных процессов в системе микроциркуляции достаточно сложна [10]. На сегодняшний момент установлено, что спонтанные колебания кровотока в тканях преимущественно обусловлены вазомоциями [21]. Ритмическая структура флуксуций есть интегральный результат суперпозиции различных ритмов, обусловленных миогенной природой, а также нейрогенными, дыхательными, сердечными и другими влияниями на подвижность эритроцитов в микрососудах [10].

Снижение базовых показателей микроциркуляции у животных среднего и пожилого возраста, вероятно, связано с нарушением вазомоторного (миогенного) ритма, отражающего сократительную активность гладких миоцитов в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла. В исследовании колебательных процессов в микрососудистом русле кожи человека на фоне физиологического старения организма

убедительно показано, что в результате системных заболеваний происходит снижение вазомоторного и нейрогенного ритмов при возрастании кардиогенного [22], а при легочной патологии имеет место усиление респираторных колебаний [23].

После нагрузочного теста в печени крыс отмечено увеличение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах. ПМ увеличился на 45,13 % ($R=0,82$) в I, на 27,99 % ($R=0,64$) во II и на 15,88 % ($R=0,91$) в III возрастной группе. Показатель σ увеличился на 84,42 % ($R=0,32$) в I, на 13,84 % ($R=0,01$) во II и на 19,05 % ($R=0,20$) в III возрастной группе. Показатель Kv увеличился на 2,94 % ($R=0,54$) в I, уменьшился на 4,31 % ($R=0,78$) во II и на 4,33 % ($R=0,29$) в III возрастной группе. Увеличение ПМ в печени после нагрузочного теста свидетельствует об увеличении притока крови к печени и другим органам пищеварительной системы. При этом наибольший прирост показателя выявлен у молодых животных. Однако с увеличением возраста животных прирост ПМ после нагрузки значительно снизился. Поэтому уменьшение реакции микроциркуляторного русла на пищевую нагрузку также свидетельствует о возрастных изменениях регуляции системы микрососудов печени.

В нашем исследовании показатели σ и K_v отличались большим диапазоном колебаний. По данным А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова (2005), показатель σ (переменная составляющая показателя микроциркуляции, среднее квадратичное отклонение, флукс) обусловлен факторами, влияющими на постоянство потока крови в микроциркуляторном русле, т. е. связан с обстоятельствами, изменяющими величину скорости и концентрации эритроцитов. Характер изменения величины $\sigma_{ПМ}$ определяется вариациями во времени как просветов сосудов, их внутренних параметров, которые контролируются активными механизмами, так и пассивными факторами. Чем выше флукс, тем лучше функционируют механизмы модуляции тканевого кровотока. Снижение величины флукса обычно свидетельствует об угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока или преобладании в регуляции тонических симпатических влияний [7]. Поэтому можно полагать, что уменьшение показателя σ у пожилых животных связано с возрастным снижением модуляции тканевого кровотока.

Заключение

Базовые показатели микроциркуляции в печени крыс не зависели от пола животных. С увеличением возраста животных показатели микроциркуляции уменьшались. После нагрузочного теста в печени крыс отмечено статистически значимое увеличение показателей микроциркуляции во всех возрастных группах. С увеличением возраста животных прирост ПМ после пищевой нагрузки значительно снизился. Поэтому уменьшение реакции микроциркуляторного русла на пищевую нагрузку свидетельствовало о возрастных изменениях регуляции системы микрососудов печени, связанных, вероятно, с нарушением вазомоторного (миогенного) ритма, отражающего сократительную активность гладких миоцитов в прекапиллярном звене микроциркуляторного русла, а также с нарушением влиянием нейрогенных, дыхательных, сердечных и других ритмов на подвижность эритроцитов в микрососудах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М. Сравнительный анализ экспериментальных показателей внутрикожного напряжения кислорода с параметрами микроциркуляции // Якут. мед. журн. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 14–16. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Zhestkova TM, Kalina NV, Simakov RYu, Simakova ES, Grigoriev AS, Svyativoda RV. A comparative analysis of the experimental parameters of transcutaneous oxygen tension with the microcirculation parameters // Yakut medical journal. 2019;65(1):14–16. (In Russ.)]. Doi: 10.25789/YMJ.2019.65.04.

2. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях // Дальневосточ. мед. журн. – 2019. – № 2. – С. 54–58. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Zhestkova TM, Kalina NV, Simakov RYu,

Simakova ES, Grigoriev AS, Svyativoda RV. Modern options of hemodynamics studies in experimental researches. Far Eastern Medical Journal. 2019;2:54–58. (In Russ.)]. Doi: 10.35177/1994-5191-2019-1-54-58.

3. Андреева И. В., Виноградов А. А. Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях // Наука молодых. – 2015. – № 4 – С. 59–69. [Andreeva IV, Vinogradov AA. The perspectives of usage of modern visualization methods in morphological and experimental researches // Nauka molodyh. 2015;4:59–69. (In Russ.)].

4. Покровский А. В., Головиук А. П. Что изменилось в терапии сосудистых больных (роль статинов и бета-адреноблокаторов) // Ангиология и сосуд. хир. – 2010. – № 2 (16). – С. 7–12. [Pokrovskiy AV, Goloviuk AP. What changes in treatment of vascular patients (role of statins and beta-adrenoblockers). Angiology and vascular surgery. 2010;2(16):7–12. (In Russ.)].

5. Kashyap VS, Gilani R, Bena JF, Bannazadeh M, Sarac TP. Endovascular therapy for acute limb ischemia // J. Vasc. Surg. 2011;(53):340–346. Doi: 10.1016/j.jvs.2010.08.064.

6. Козлов В. И., Корси Л. В., Соколов В. Г. Анализ флюктуаций капиллярного кровотока у человека методом лазерной доплеровской флоуметрии // Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике: Материалы I Всерос. симп. М., 1996. – С. 38–47. [Kozlov VI, Korsi LV, Sokolov VG. Analiz fluktuatsiy kapillyarnogo krvotoka u cheloveka metodom lazernoy dopplerovskoy floumetrii // Primenenie lazernoy dopplerovskoy floumetrii v meditsinskoy praktike: Materialy I Vserossiyskogo simpoziuma. Moscow. 1996:38–47. (In Russ.)].

7. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – С. 256. [Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. / pod red. Krupatkin AI, Sidorov VV. Moscow, Medicine, 2005;256. (In Russ.)].

8. Рогаткин Д. А. Физические основы современных оптических методов исследования микрогемодинамики in vivo // Мед. физика. – 2017. – № 4. – С. 75–93. [Rogatkin DA. Fizicheskie osnovy sovremennykh opticheskikh metodov issledovaniya mikrohemodinamiki in vivo // Medical physics. 2017;(4):75–93. (In Russ.)].

9. Сухарев И. И., Радзиковский А. П., Гуч А. А. Регионарная гемодинамика и микроциркуляция при патологии сосудов нижних конечностей. – Киев: Феникс, 2000. – С. 40. [Sukharev II, Radzikhovskiy AP, Guch AA. Regionarnaya gemodinamika i mikrotsirkulyatsiya pri patologii sudov nizhnih konechnostey. Kiev, Feniks, 2000:40].

10. Оценка состояния микроциркуляции у детей 6–7 лет по данным лазерной доплеровской флоуметрии / В. И. Козлов, В. Н. Сахаров, О. А. Гурова, В. В. Сидоров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 46–53. [Kozlov VI, Sakharov VN, Gurova OA, Sidorov VV. Laser doppler flowmetry assessment of microcirculation in children of 6–7 years old // Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(3):46–53. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53.

11. Козлов В. И. Развитие системы микроциркуляции. М.: Изд-во РУДН, 2012. [Kozlov VI. Razvitie sistemy mikrotsirkulyatsii. Moscow, RUDN Publ., 2012. (In Russ.)].

12. Dremín V, Kozlov I, Volkov M, Margaryants N, Potemkin A, Zherebtsov E, Dunaev A, Gurov I. Dynamic evaluation of blood flow microcirculation by combined use of the laser Doppler flowmetry and high-speed videocapillaroscopy methods // J. Biophotonics. 2019;12(6): E201800317. Doi: 10.1002/jbio.201800317.

13. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited // *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(48):6046–6057. Doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6046.

14. Lautt WW. Regulatory process interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction // *Hepatol. Res.* 2007;(37): 891–903.

15. Farell GC, Teon NC, McCuskey RS. Hepatic microcirculation in fatty liver disease // *The anatomical record*. 2008;(291):684–692. Doi:10.1111/j.1872-034x.2007.00148.x.

16. Бельских А. Н., Пятченков М. О., Тыренко В. В. Динамика показателей регионарной гемодинамики и микрососудистой реактивности на фоне использования модифицированных методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных подагрой // *Методы исследования микроциркуляции в клинике: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. / под ред. проф. Н. Н. Петрищева. – СПб.: СП Минимакс, 2014. – С. 41–54. [Bel'skih AN, Pyatchenkov MO, Tyrenko VV, Bologov SG, Tishko VV. Dinamika pokazateley regionarnoy gemodinamiki i mikrososudistoy reaktivnosti na fone ispol'zovaniya modifitsirovannykh metodov ekstrakorporal'noy gemokorreksii u bol'nykh podagroy // Metody issledovaniya mikrotsirkulyatsii v klinike: sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod red. Prof. Petrishchev NN. SPb., SP Minimacs, 2014:41–54. (In Russ.)].*

17. Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Iliadis S. Hepatic tissue microcirculation, oxygenation and energy charge in ischemia-reperfusion subjected cirrhotic rat liver // *Hepatogastroenterology*. 1997;44(16):1187–1192. Doi: 10.1016/j.hepres.1997.04.002.

18. Nakata M, Nakamura K, Koda Y. Hemodynamics in the microvasculature of thioacetamide-induced cirrhotic rat livers // *Hepatogastroenterology*. 2002;49(45):652–656.

19. Суковатых Б. С., Фейзи́ев Э. Э., Суковатых М. Б. Влияние аутологичной фракции костного мозга и симва-статина на микроциркуляцию мышц голени при экспериментальной критической ишемии нижних конечностей // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – № 20 (2). – С. 65–69. [Sukovatykh BS, Feyzиеv EE, Sukovatykh MB. Influence of autologous bone marrow fraction and simvastatin on microcirculation of leg muscles in experimental critical ischemia of the lower limbs. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(2):65–67. (In Russ.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2021-20-2-65-69.*

20. Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови // *Методическое пособие для врачей. – М.: Изд-во РУДН. – 2012. – С. 32. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroystv mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow, Edition of RUDN. 2012:32. (In Russ.)].*

21. Intaglietta M. Capillary flow motion and vasomotion // *J. Microcirculation*. 1994;14(1):3.

22. Тихонова И. В. Возрастные изменения в системе колебательных процессов в микрососудистом русле кожи человека в норме и при сосудистых патологиях // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 42–57. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-42-57. [Tikhonova IV. Age-dependent changes of oscillation processes of human skin microcirculation in normal and vascular pathologies // Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):42–57. (In Russ.)].*

23. Долгова Е. В., Федорович А. А., Мартынюк Т. М. Состояние микроциркуляторного русла кожи у больных с легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3 – С. 65–70. [Dolgova EV, Fedorovich AA, Martynyuk TM, Rogoza AN, Chazova IE. The state of the microcirculation of the skin in patients with pulmonary hypertension due to congenital heart defects // Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):65–70. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-65-70.*

Информация об авторах

Андреева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней, РязГМУ; зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУ Рязанской области «ГКБСМП»; руководитель НИР «Влияние физиологических факторов на функциональную адаптацию центральной, портальной и органной гемодинамики», г. Рязань, Россия, e-mail: prof.andreeva.alina.2012@yandex.ru.

Виноградов Александр Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии, РязГМУ, г. Рязань, Россия, e-mail: alexanvin@yandex.ru.

Телия Владимир Демурьевич – соискатель кафедры физиологии, РязГМУ, г. Рязань, Россия; врач – ортопед-травматолог, врач ультразвуковой диагностики травматологического и приемного отделения ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия, e-mail: stroncy_872@mail.ru.

Симаков Роман Юрьевич – соискатель кафедры физиологии, РязГМУ; врач-хирург, врач ультразвуковой диагностики Областная клиническая больница, г. Рязань, Россия, e-mail: simakovryazan@gmail.com.

Authors information

Andreeva Irina V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Urology with a course of surgical diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: prof.andreeva.alina.2012@yandex.ru.

Vinogradov Alexander A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: alexanvin@yandex.ru.

Teliya Vladimir D. – Graduate student of the Department of Physiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: stroncy_872@mail.ru.

Simakov Roman Yu. – Graduate student of the Department of Physiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, e-mail: simakovryazan@gmail.com.

УДК 61.616.005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86

Т. Д. ВЛАСОВ, С. М. ЯШИН

Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова?

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

Статья поступила в редакцию 10.01.22 г.; принята к печати 11.02.22 г.

Резюме

Несмотря на успехи консервативного и оперативного лечения сосудистых заболеваний, задача профилактики артериальных и венозных тромбозов остается чрезвычайно актуальной. Более ста лет для объяснения механизма тромбообразования используется так называемая «триада Вирхова»: 1 – замедление кровотока; 2 – гиперкоагуляция; 3 – повреждение сосудистой стенки. Однако в полной мере сочетание этих факторов применимо для объяснения развития венозных тромбозов; для артерий классическая триада Вирхова имеет ограниченное значение. Общепринятой стратегией профилактики венозных тромбозов является применение антикоагулянтов, в то время как для артериальных – антиагрегантов. В последние годы появились данные о механизмах образования тромбов при высоких скоростях кровотока в областях артериального стеноза, а также о роли тромбоцитов и фактора фон Виллебранда в этом процессе. В представленном обзоре разбираются детали механизма тромбообразования в артериях; вводится понятие «артериальная триада», включающая в себя: 1 – стеноз артерии (ускорение кровотока); 2 – тромбоциты (их активация и взаимодействие с фактором фон Виллебранда); 3 – повреждение сосудистой стенки. Артериальная триада описывает механизмы развития тромбоза в артериях на фоне их стенозирования (как правило, вследствие атеросклероза). Понимание общности классической триады Вирхова и артериальной, как и различий между ними, позволит лучше оценить факторы риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и выработать оптимальные способы их профилактики.

Ключевые слова: артериальный тромбоз, венозный тромбоз, триада Вирхова, артериальная триада, профилактика тромбоза, патогенез, скорость сдвига, напряжение сдвига

Для цитирования: Власов Т. Д., Яшин С. М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова?. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):78–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.

UDC 61.616.005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86

T. D. VLASOV, S. M. YASHIN

Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid?

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 10.01.22; accepted 11.02.22

Summary

Despite the success of conservative and surgical treatment of vascular diseases, the prevention of arterial and venous thrombosis remains extremely actual. For more than a hundred years, the so-called «Virchow's triad» has been used to explain the mechanism of thrombosis: 1–slowing of blood flow; 2–hypercoagulation; 3 – damage to the vascular wall. However, the combination of these factors is fully applicable only for venous thrombosis and limited for arterial thrombosis. The generally accepted strategy for the prevention of venous thrombosis is the use of anticoagulants, while for arterial thrombosis – antiaggregants. In recent years the mechanisms of blood clot formation at high blood flow rates in the areas of arterial stenosis, as well as the role of platelets and von Willebrand factor in this process, were investigated. In the presented review, the details of the mechanisms of thrombosis in the arteries are analyzed and the concept of «arterial triad» is introduced. Arterial triad includes: 1 – arterial stenosis (increase in shear rate); 2 – platelets (their activation and interaction with von Willebrand factor); 3 – damage of the vascular wall. The arterial triad describes the mechanisms of thrombosis in the presence of artery stenosis (usually due to atherosclerosis). Understanding similarities and differences between Virchow's and arterial triads, will allow us to estimate the risk factors in patients with cardiovascular pathology and develop optimal methods of their prevention.

Keywords: arterial thrombosis, venous thrombosis, Virchow's triad, arterial triad, thrombosis prevention, pathogenesis, shear rate, shear stress

For citation: Vlasov T. D., Yashin S. M. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid?. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):78–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.

Введение

Венозные или артериальные тромбозы являются причинами четверти всех смертей в мире. Сосудистые осложнения атеросклероза до настоящего времени остаются наиболее частой причиной инвалидности и смертности. Атеросклеротические бляшки обычно развиваются в течение нескольких лет или десятилетий. Напротив, тромботические осложнения возникают внезапно и часто «без предупреждения». Представление о том, что острая ишемия развивается в результате разрыва или поверхностной эрозии атеросклеротической бляшки, является несколько упрощенным представлением о процессе, на который влияет активность воспаления, состояние системы гемостаза и особенности заживления. Наиболее частыми последствиями артериальных тромбозов являются инфаркты миокарда, ишемические инсульты и ишемия нижних конечностей.

Венозные тромбозы имеют другую этиологию, но не менее опасны. Основным и нередко жизнеугрожающим последствием флеботромбоза является тромбоэмболия легочной артерии, при этом источник образования эмбола не всегда очевиден. Ежегодная частота венозных тромбоэмболий составляет до 133 случаев на 100 000 населения; у трети пациентов в течение 10 лет возникают рецидивы. Независимыми предикторами рецидива являются пожилой возраст, избыточный вес, мужской пол, активная форма онкологического заболевания и неврологические заболевания, сопровождающиеся парезом ног [1].

Популяционные стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний оказались довольно успешными в последние десятилетия, однако мы все еще далеки от реального решения проблемы стратификации риска и выработки индивидуальной тактики профилактики [2].

Традиционно для описания условий образования тромбов используется классическая триада Вирхова: гиперкоагуляция, замедление кровотока (стаз) и повреждение стенки (эндотелия) [3]. Однако тромбообразование в сосудах различается в зависимости от условий кровотока (давления крови, скорости кровотока) и регионарных особенностей эндотелия.

Тромбы делятся на так называемые *красные* и *белые*. В красных тромбах основу составляют нити фибрина, пространство между которыми заполнено эритроцитами. В белых тромбах основой являются тромбоциты. Очевидно, что в каждом тромбе присутствуют как тромбоциты, так и фибрин, различие только в их соотношении [4].

Триада Вирхова и венозный тромбоз

Гиперкоагуляция – один из наиболее важных элементов развития венозных тромбозов, которые развиваются при активации коагуляционного гемостаза и состоят преимущественно из фибриновых нитей. Агрегаты тромбоцитов обнаруживаются главным образом на внешней границе тромба и способствуют его росту [5]. Факторы повышения свертываемости крови можно разделить на врожденные (генетически детерминированные) и приобретенные (табл. 1). У пациентов с тромбозами глубоких вен мутации ге-

нов, определяющих функцию факторов свертывающей системы, встречаются достоверно чаще, чем в целом в популяции. Например, мутация протромбина 20210А выявляется в группе больных с тромбозом глубоких вен в 2–8 раз чаще. Лейденовская мутация V фактора выявляется в 30–50 % случаев флеботромбозов [6, 7].

Гиперкоагуляция на фоне сопутствующей патологии, приема препаратов или травм носит персональный и нередко сочетанный характер. Например, описанная в 1865 г. Armand Trousseau связь между флеботромбозом и злокачественными опухолями является классическим примером приобретенной гиперкоагуляции. Хирургические операции, аутоиммунные заболевания, прием гормональных препаратов могут способствовать развитию венозного тромбоза, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Замедление тока крови (стаз) и повреждение эндотелия. Несмотря на большое число клинических наблюдений, остается неясной связь замедления кровотока с развитием флеботромбоза. Существует предположение, что снижение скорости потока способствует накоплению прокоагулянтных белков, например, тромбина [8]. Повышение венозного давления и гипоксия могут вызвать воспалительные изменения в эндотелии, увеличивать образование активных форм кислорода и экспрессию молекул адгезии [9, 10]. Например, гипоксия эндотелия приводит к целому комплексу нарушений, связанных со снижением образования и биодоступности оксида азота [11]. В то же время, поскольку активация свертывания крови в сосудах происходит, главным образом, при высвобождении тканевого фактора, механизм образования фибрина при отсутствии грубого повреждения эндотелия до конца не ясен. Известно, что под влиянием сильного воздействия на клетки эндотелия (например, бактериального эндотоксина) возможна экспрессия тканевого фактора на их поверхности, кроме того, тканевой фактор также обнаруживается на эндотелии сосудов опухоли. Однако доказательств экспрессии на эндотелии тканевого фактора только при замедлении кровотока в венозном русле не получено [12]. Поэтому большинство исследователей придают активации эндотелия особое значение в патогенезе венозного тромбоза [13, 14].

Гипоксия, повышение венозного давления, уменьшение скорости кровотока и напряжения сдвига сопровождаются экспрессией P-селектина, а также высвобождением фактора фон Виллебранда из телец Вайбеля – Паладе эндотелиоцитов.

Процесс свертывания крови при венозном застое, по-видимому, запускается тканевым фактором, который присутствует на мембране микровезикул крови (рис. 1). Хотя в крови присутствуют микровезикулы всех лейкоцитов и эндотелия, экспрессия тканевого фактора под воздействием различных стимулов производится преимущественно моноцитами [12]. Тканевой фактор микровезикул, образуемых моноцитами, фиксируется на P-селектине и запускает коагуляционный гемостаз с образованием фибрина. Кроме эндотелия, P-селектин экспрессируется на мембране

Наиболее значимые причины гиперкоагуляции при флеботромбозах

Table 1

The most significant causes of hypercoagulation in phlebothrombosis

Врожденные	Приобретенные
Дефицит антитромбина III	Хирургическая операция или травма
Дефицит протеина С	Онкологические заболевания
Дефицит протеина S	Аутоиммунные заболевания (образование волчаночного антикоагулянта)
Мутация фактора V (Leiden) (rs6025)	Прием гормональных контрацептивов
Мутация протромбина 20210A	Длительный постельный режим

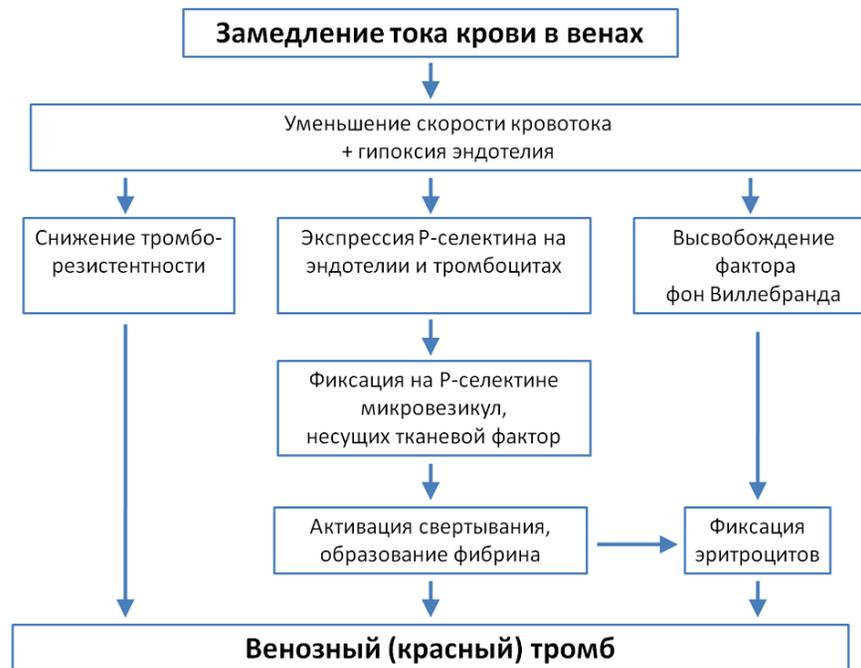


Рис. 1. Механизмы образования тромба при замедлении скорости тока крови по венам

Fig. 1. Mechanisms of thrombus formation during the slowing of venous blood flow

тромбоцитов, что также способствует фиксации микровезикул с тканевым фактором и активации процесса свертывания крови. В последнее время внимание исследователей привлекает фактор фон Виллебранда, который усиливает фиксацию эритроцитов на нитях фибрина при замедлении кровотока [15].

Таким образом, триада Вирхова полностью подходит для описания механизма флеботромбоза, который по своей структуре относится к так называемому красному тромбу и состоит преимущественно из фибрина и эритроцитов [16].

Триада Вирхова и артериальный тромбоз

Согласно традиционным представлениям, артериальные тромбы формируются преимущественно из тромбоцитов и относятся к так называемым белым тромбам. Однако это представление далеко не всегда находит подтверждение в реальной жизни. Существует зависимость структуры артериальных тромбов от условий их формирования. К. Mizuno et al. в 1992 г. [17], используя метод ангиоскопии, установили, что при одинаково высокой частоте артериотромбоза (более 90 %) у больных с нестабильной стенокар-

дией и инфарктом миокарда существуют отличия в структуре тромбов. При нестабильной стенокардии у 70 % пациентов образуются белые (тромбоцитарные) тромбы, у 15 % – смешанные и у 15 % – красные. Напротив, при остром инфаркте миокарда более чем у 70 % больных выявлены смешанные тромбы, а у 30 % – красные, при полном отсутствии белых (тромбоцитарных). По мнению авторов, именно условия и сроки образования тромбов определяют их структуру. Кроме того, при инфаркте миокарда тромбы почти всегда закрывали просвет артерии, в отличие от случаев нестабильной стенокардии.

Как правило, при описании патофизиологии артериального тромбоза триада Вирхова либо не упоминается, либо ее трактовка отличается от первоначального смысла. Например, вместо определения «замедление кровотока или стаз» используется более широкое понятие «нарушение кровотока» [18]. Очевидно, необходима модификация классической триады Вирхова для описания механизма артериального тромбоза.

Гиперкоагуляция для артериального тромбоза является гораздо менее значимым фактором, чем для венозного. Так, при исследовании роли наследствен-

Скорость сдвига в зависимости от типа артерии и характера патологии

Table 2

The shear rate dependence of vessel type and pathological process

Тип сосуда		Скорость сдвига, с ⁻¹	Ссылка
Артерии		300–800	[27]
Вены		15–200	
Артериолы		500–1600	
Сужение коронарной артерии	длина стеноза – 4 мм, степень стеноза – 75 %	270 000	[28]
	длина стеноза – 4 мм, степень стеноза – 98 %	425 000	
	длина стеноза – 16 мм, степень стеноза – 93 %	125 000	
Коронарный стент		0–11 000	[29]

ных коагулопатий было показано, что мутация гена протромбина 20210А не влияет на риск артериального тромбоза, хотя ассоциирована с риском развития инфаркта миокарда и осложнениями беременности [19]. Лейденская мутация фактора V незначительно влияет на вероятность возникновения инфаркта миокарда или ишемического инсульта [7]. Хотя наличие так называемых *тромбофилических мутаций* увеличивает риск рестеноза и окклюзии стентов и сосудов после восстановления кровотока в различных органах [20–22].

Повреждения эндотелия капсулы атеросклеротической бляшки, как правило, приводит к тромбозу артерии; важное значение в этом процессе имеют тромбоциты и тканевой фактор, который запускает коагуляционный гемостаз [23]. В отличие от венозного тромба, при котором повреждение эндотелия часто минимально и связано с гипоксией, повреждение поверхности атеросклеротической бляшки приводит к адгезии и активации тромбоцитов за счет контакта с субэндотелиальным коллагеном и фактором фон Виллебранда, а также к высвобождению тканевого фактора. Образовавшийся при запуске коагуляционного гемостаза тромбин дополнительно активирует тромбоциты на поврежденном эндотелии с образованием смешанного (как тромбоцитарного, так и фибринового) тромба [24, 25].

Скорость кровотока при стенозе, вызванном атеросклеротической бляшкой, имеет решающее значение в патофизиологии артериального тромбоза.

Для оценки влияния скорости кровотока на тромбообразование используют две физические величины – напряжение и скорость сдвига.

Скорость сдвига – это скорость, с которой соседние слои жидкости перемещаются относительно друг друга. Этот показатель прямо пропорционален скорости кровотока и обратно пропорционален диаметру сосуда. Таким образом, чем выше скорость и меньше диаметр сосуда, тем больше значение скорости сдвига. Этот показатель измеряется в секундах⁻¹ (с⁻¹).

Напряжение сдвига – это сила трения, образуемая током крови на поверхности эндотелия и направленная тангенциально (вдоль) потока крови. Напряжение сдвига измеряется в динах/см² (дин/см²). Напряжение сдвига пропорционально вязкости крови и скорости

сдвига; при экспериментальном измерении напряжения и скорости сдвига обе величины почти пропорциональны при различных скоростях движения жидкости [26]. Понятие «напряжение сдвига» применяют для описания воздействия крови на эндотелий, в то время как «скорость сдвига» используется для элементов крови в потоке.

При расчетах учитываются различные параметры: диаметр и геометрия сосудов, динамика давления, вязкость крови, характер стеноза, толщина интимы и др. Нередко оценка напряжения сдвига при различной анатомии и турбулентном кровотоке требует применения сложного математического анализа.

Стеноз артериальных сосудов сопровождается выраженным увеличением скорости кровотока в зоне сужения; скорость и напряжение сдвига в этом случае значительно возрастают. В табл. 2 приведены данные о скорости сдвига в зависимости от типа сосуда и характера его патологии.

Как следует из данных табл. 2, при сужении артерии наблюдается резкое возрастание скорости сдвига, что приводит к активации тромбоцитарного гемостаза и способствует развитию *белого* тромба. Увеличение агрегации тромбоцитов под действием высокой скорости сдвига происходит за счет особых свойств фактора фон Виллебранда. Фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) синтезируется в клетках эндотелия и накапливается в тельцах Вайбеля – Паладе в виде сверхкрупных мультимеров (до 20 000 кДа), способных взаимодействовать с тромбоцитами [30]. vWF, циркулирующий в крови, в норме не вызывает активации тромбоцитов. Одним из таких механизмов торможения избыточной активации тромбоцитов в норме является *разрезание* фактора фон Виллебранда в области домена А2 особым ферментом ADAMTS-13 (*A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*) на фрагменты разной массы. Укорочение vWF уменьшает его способность связываться с тромбоцитами и их последующей активации. При недостаточном количестве фермента ADAMTS-13 возникает риск образования тромбоцитарных тромбов; применение этого пептида рассматривается как перспективный способ лечения ишемического инсульта, особенно в случаях неэффективного фибринолиза [31].

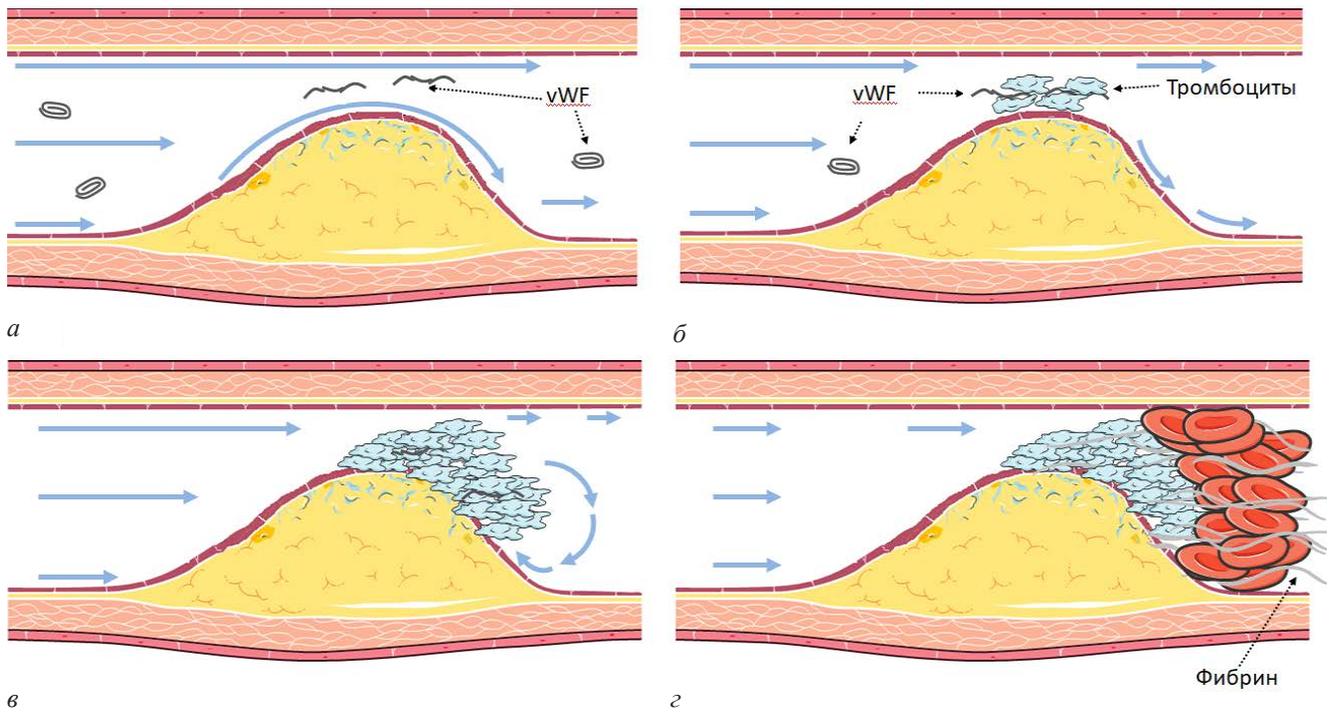


Рис. 2. Формирование тромба при стенозе артерии: *а* – сужение просвета артерии приводит к повышению скорости кровотока, следовательно, к увеличению скорости и напряжения сдвига (показаны голубыми стрелками). Фактор фон Виллебранда (vWF) приобретает расправленную форму при высоких скоростях сдвига и возвращается в глобулярную при низких; *б* – адгезия тромбоцитов к расправленному фактору фон Виллебранда; *в* – формирование тромбоцитарного тромба в месте стеноза артерии; *г* – образование тромбоцитарного тромба приводит к критическому сужению сосуда и замедлению скорости кровотока ниже области стеноза, что сопровождается активацией свертывания крови и ростом фибринового тромба, заполненного эритроцитами

Fig. 2. The thrombus formation in presence of artery stenosis: *a* – narrowing of the artery leads to an increase in blood flow velocity, hence to an increase in the shear rate and shear stress (shown by blue arrows). Von Willebrand factor (vWF) converted into a straightened form at high shear rates and returns to a globular form at low; *б* – platelet adhesion to the straightened von Willebrand factor; *в* – formation of a platelet thrombus at the site of artery stenosis; *г* – the formation of a platelet thrombus leads to a critical narrowing of the vessel and slowing of the shear rate below the stenosis, which is accompanied by activation of blood coagulation and the growth of a fibrin thrombus filled with erythrocytes

Кроме того, фактор фон Виллебранда обладает уникальным свойством менять свою форму под действием внешних гидродинамических сил (рис. 2, *а, б*).

Мультимеры vWF, циркулирующие в крови, свернуты в компактную глобулярную форму, поэтому области связывания с рецепторами тромбоцитов в обычном состоянии закрыты. При высоких скоростях сдвига $>5000 \text{ с}^{-1}$ (что соответствует напряжению сдвига $>100 \text{ дин/см}^2$) геометрия белка меняется – мультимер принимают растянутую форму, с формированием нитей до 15 мкм в длину [32]. При этой трансформации открываются контактные участки (A1, A2, A3, C4) для связывания vWF с различными структурами. A1-домен связывается с тромбоцитами (через GPIb-рецептор), A2 – с ферментом ADAMTS-13, A3 – с коллагеном субэндотелия, а C4 – с GPIIb/IIIa-рецептором тромбоцитов [33]. При разворачивании фактора фон Виллебранда число взаимодействующих с тромбоцитами A1 доменов увеличивается в тысячу раз. Таким образом, высокие скорости потока приводят к связыванию vWF с рецепторами тромбоцитов, с последующей их активацией и агрегацией [34]. Кроме того, в условиях высоких скоростей сдвига фактор фон Виллебранда способен к так называемой *самоассоциации*, процессу связывания мультимеров белка друг с другом [35]. Механизм этого явления до конца не изучен. По данным Zhang C. et al. (2019) [36], самоассоциация фактора фон Виллебранда происходит вследствие раскрытия A2-домена, который

одновременно служит местом воздействия фермента ADAMTS-13. Самоассоциация vWF приводит к формированию волокон, которые организуются в структуру, похожую на паутину, представляющую собой идеальное место для прикрепления тромбоцитов и их дальнейшей агрегации. При высоких скоростях сдвига агрегация тромбоцитов усиливается за счет связывания C4-домена фактора фон Виллебранда с GPIIb/IIIa-рецептором тромбоцитов (который при низких скоростях связывается с фибриногеном). Важной особенностью является способность тромбоцитов соединяться с фактором фон Виллебранда без предварительной активации при скоростях сдвига выше 10000 с^{-1} (что соответствует напряжению сдвига 400 дин/см^2). Однако эти комплексы нестабильны и становятся способными к формированию ядра тромба лишь при возрастании скорости сдвига до $20\,000 \text{ с}^{-1}$ (что соответствует напряжению сдвига 800 дин/см^2) [37].

В большинстве случаев при выраженном стенозе артерии ниже места сужения наблюдается уменьшение напряжения сдвига; что в значительной степени является результатом турбулентности и падения давления [38]. Эти изменения кровотока активируют систему коагуляционного гемостаза, в результате чего тромбоцитарный (белый) тромб дополняется фибриновым сгустком и становится смешанным (рис. 2, *г*). Замедление скорости кровотока и уменьшение напряжения сдвига в артериальных сосудах приводят к нарушению функции эндотелия и способствуют

прогрессированию атеросклероза [39, 40]. В этом процессе доказана роль активации провоспалительных клеточных сигнальных систем: митоген-активируемых протеинкиназ (*mitogen-activated protein kinase, MAPK*) и ядерного фактора транскрипции (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB*) [41]. Однако замедление скорости не является критическим для кровотока в артерии; именно образование тромба приводит к полной окклюзии сосуда, а не наоборот.

Таким образом, условия образования артериальных тромбов не соответствуют классической триаде Вирхова. Для описания механизма тромбоза в данном случае были предложены новые понятия: «тромбоз высоких скоростей сдвига», или «триада высоких скоростей сдвига», в которую входят: 1 – наличие патологически высокой скорости сдвига (стеноза артерии); 2 – наличие протромботической поверхности (повреждение эндотелия); 3 – протромботические изменения (активация тромбоцитов и фактора фон Виллебранда) [42].

Однако для более простого понимания причин и условий формирования тромбов в артериях мы считаем целесообразным введение понятия «артериальная триада», которая состоит из трех элементов: 1 – стеноз артерии (высокая скорость сдвига); 2 – тромбоциты (их активация и взаимодействие с фактором фон Виллебранда); 3 – повреждение эндотелия (рис. 2).

Артериальную триаду объединяет с классической триадой Вирхова наличие повреждения эндотелия. Тромбоциты, как третий элемент артериальной триады, является аналогом гиперкоагуляции в триаде Вирхова. Но, в отличие от венозного тромбоза, при котором наличие гиперкоагуляции является важнейшим условием, для артериального не требуется исходно высокой активности тромбоцитов. Тромбоциты активируются за счет высокой скорости сдвига, которая является важнейшим условием развития тромбоза артерии при стенозировании. Стоит отметить, что количество тромбоцитов также имеет значение. В исследовании, проведенном в общей популяции Копенгагена, риск артериального тромбоза мозговых сосудов возрастал в 1,8 раз при уровне тромбоцитов крови $>398 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом количество тромбоцитов крови не оказывало никакого влияния на частоту развития венозных тромбозов [43].

Таким образом, «артериальная триада» описывает механизмы формирования артериального тромба, наряду с классической триадой Вирхова, которая остается актуальной для флеботромбоза.

Направления профилактики тромбозов

Различие механизмов развития артериальных и венозных тромбов определяет выбор способа профилактики. Как описано выше, существует общий элемент триады Вирхова (венозной) и артериальной триады – нарушение функции или повреждение эндотелия. Однако причины этих нарушений различны. Атеросклероз является ведущей патологией артерий, но никогда не встречается в венах, за исключением случаев перерождения венозных кондуитов после операций реваскуляризации миокарда. Вероятной при-

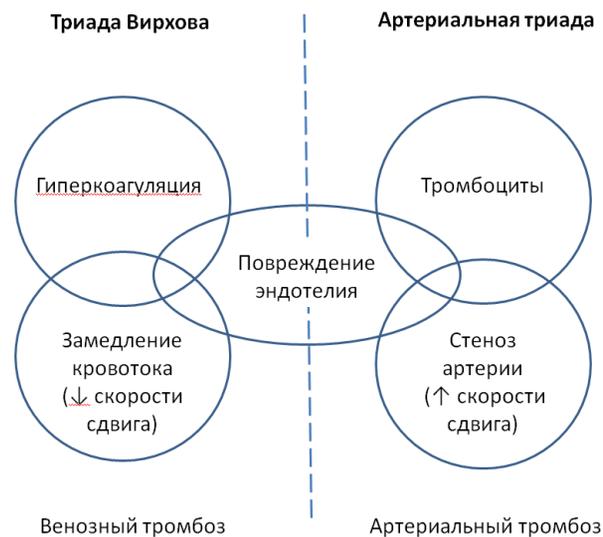


Рис. 3. Триада Вирхова и артериальная триада

Fig. 3. Virchow's triad and arterial triad

чиной этого является различие в степени давления в артериальном и венозном русле и градиента диффузии липидов крови в сосудистую стенку. Соответственно, и механизмы профилактики повреждений эндотелия различны: для артерий – это предупреждение и лечение атеросклероза (коррекция дислипидемии, гипергликемии, контроль артериального давления, отказ от курения и повышение физической активности); для вен – устранение факторов повышения давления и улучшение венозного тонуса (в том числе с помощью использования компрессионного трикотажа).

Все тромбы состоят из агрегированных тромбоцитов, фибрина и клеток крови, но соотношение этих компонентов различается в артериях и венах. Тромбоциты преобладают в артериальных тромбах, которые образуются в условиях высокой скорости кровотока, тогда как фибрин является основным компонентом венозного, при меньшей скорости потока. Различия в структуре тромбов определяют специфику лечения: антитромбоцитарные препараты используются для профилактики артериальных тромбозов, в то время как антикоагулянты в основном используются при венозной патологии.

Аспирин – наиболее известное средство при сердечно-сосудистой патологии; результаты многих исследований доказали его эффективность при вторичной профилактике. Назначение препарата для первичной профилактики также оправдано; применение аспирина ассоциируется со значимым снижением риска инфаркта миокарда и инсульта. Помимо антитромбоцитарного действия, эффективность аспирина обусловлена его противовоспалительным эффектом. У более селективных антитромбоцитарных препаратов, таких как Клопидогрел, Прасугрел и Тикагрелор, также выявлены противовоспалительные и противотромботические эффекты. Однако клинические исследования ингибиторов рецепторов тромбоцитов для предотвращения прогрессирования атеросклероза не показали достоверного снижения частоты развития бляшек в артериях.

Активация тромбоцитов и образование тромбов над областью разрыва или эрозии атеросклеротической

бляшки играют ключевую роль в патофизиологии острого коронарного синдрома. Раннее подавление функции тромбоцитов снижает риск повторных событий после инфаркта миокарда. В клинической практике доступны две группы пероральных антагонистов рецепторов P2Y₁₂: необратимо действующие тиенопиридины – Клопидогрел и Прасугрел – и не-тиенопиридиновый пероральный ингибитор Тикагрелор обратимого действия. По сравнению с Клопидогрелем, Прасугрел и Тикагрелор проявляют более быстрое начало действия, а также подавляют агрегацию тромбоцитов на более длительный период времени. Однако желаемый антитромбоцитарный эффект пероральных антагонистов рецептора P2Y₁₂ у пациентов с инфарктом миокарда может наступать позже ожидаемого; скорее всего, из-за замедленного всасывания на фоне нарушений гемодинамики. Опиоиды, часто назначаемые пациентам в случаях выраженного болевого синдрома, еще больше увеличивают задержку развития антитромбоцитарного эффекта. Кангрелор – обратимый внутривенный антагонист рецептора P2Y₁₂ короткого действия, требует непрерывного введения и используется только во время чрескожных коронарных вмешательств. Следовательно, существует потребность в антагонисте рецептора P2Y₁₂ с быстрым началом действия, который можно было бы использовать на догоспитальном этапе, в отделениях скорой или неотложной помощи [44].

Селатогрел (Selatogrel) представляет собой новый класс обратимо связывающего антагониста рецептора P2Y₁₂ с очень быстрым началом действия. Препарат в форме инъектора для самостоятельного введения может быть использован в самом начале развития острого инфаркта миокарда; однократная доза подкожного препарата приводит к быстрому и эффективному подавлению агрегации тромбоцитов [45].

Пероральные антикоагулянты используются многие годы в клинической практике. Исследования гепарина и антагонистов витамина К показали, что кратковременное применение этих препаратов не оказывает существенного влияния на хронические заболевания, такие как атеросклероз. Длительный прием антагонистов витамина К не оказывал видимого влияния на изменения в коронарных артериях пациентов, перенесших коронарное шунтирование, по данным ангиографии. Можно предположить, что этот эффект, по крайней мере, частично, опосредован влиянием антагонистов витамина К на фенотип атеросклеротической бляшки. В то же время основным побочным эффектом длительного приема препарата является ускоренная кальцификация артерий.

Новые возможности появились с внедрением в клиническую практику прямых пероральных антикоагулянтов (ингибиторов фактора Ха и тромбина), которые представляют собой небольшие молекулы, способные проникать в стенку сосуда. Это может повлиять не только на свертываемость крови, но и, возможно, на процесс образования атеросклеротических бляшек.

Кровотечение является основным побочным эффектом антитромботической терапии. Риск серьез-

ного кровотечения в 1,8 раза выше при двойной антитромбоцитарной терапии при сочетании аспирина с Клопидогрелем [46]. Аналогичным образом риск увеличивается, по меньшей мере, в 2 раза при совместном применении аспирина и антикоагулянтов [47]. Хотя прямые пероральные антикоагулянты (Дабигатран, Апиксабан, Эдоксабан и Ривароксабан) связаны с меньшим числом серьезных кровотечений, чем антагонисты витамина К (варфарин), риск почти удваивается при использовании этих препаратов в сочетании с аспирином [48–50]. Комбинация антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств, например, показана при лечении острого артериального тромбоза у пациентов с клапанными протезами сердца. Сложную дилемму для врача представляет наличие сочетанной патологии, требующей различной антикоагулянтной терапии. Примерами являются фибрилляция предсердий при наличии коронарного стента (особенно в случаях острого коронарного синдрома); патология клапанов на фоне ишемической болезни сердца; острый коронарный синдром в сочетании с выраженной сердечной недостаточностью; тромбоз глубоких вен с легочной эмболией при наличии текущего острого инфаркта миокарда и др. Целью антикоагулянтной терапии является снижение риска тромбоза без нарушения гемостаза и минимизации риска кровотечения. И хотя прямые пероральные антикоагулянты ближе к этой цели, чем антагонисты витамина К, риск осложнений сохраняется; например, ежегодная частота значимых кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий колеблется от 2 до 3 %, а внутричерепных – от 0,3 до 0,5 % [51].

Прямые пероральные антикоагулянты ингибируют фактор Ха или тромбин. Однако в настоящее время интерес исследователей сместился к XII и XI факторам свертывания крови, которые являются важными элементами в процессе образования тромбов, но в меньшей степени имеют значение при гемостазе; это делает их перспективными в целях разработки более безопасных антикоагулянтов. В настоящее время изучается несколько стратегий ингибирования XI фактора [52]. К ним относятся ASO (AntiSense Oligonucleotide), моноклональные антитела, аптамеры, и так называемые малые молекулы. Олигонуклеотиды, антитела и аптамеры требуют парентерального введения, в то время как малые молекулы могут быть использованы и перорально. Требуется от 3 до 4 недель лечения ASO, чтобы снизить уровни фактора XI до терапевтического диапазона, что ограничивает использование этих препаратов в экстренных случаях. Напротив, антитела, аптамеры и малые молекулы обладают быстрым началом действия. Длительный период полувыведения антител и ASO может осложнить процесс гемостаза при развитии кровотечения в результате травмы или операции. Таким образом, каждая группа препаратов имеет сильные и слабые стороны для клинического применения.

Заключение

Различия в механизмах образования артериальных и венозных тромбозов определяют выбор препаратов для профилактики. До настоящего времени

не существует оптимальных схем; в многочисленных клинических исследованиях используются различные комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов. Введение понятия «артериальная триада», наряду с «триадой Вирхова», позволяет лучше понять патогенетические различия между артериальными и венозными тромбозами и направления их профилактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

- Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009) // *Am. J. Med.* 2014;(127):829–839.e5.
- Raskob GE, Anghaisuksiri P, Blanco AN et al. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;(34):2363–2371. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution // *Brit. J. Haematology.* 2008;143(2):180–190. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x
- Lippi G, Favaloro EJ. Venous and Arterial Thromboses: Two Sides of the Same Coin? // *Semin // Thromb. Hemost.* 2018; 44(03):239–248. Doi: 10.1055/s-0037-1607202.
- Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins // *J. Clin. Pathol.* 1974;27(7):517–528. Doi: 10.1136/jcp.27.7.517.
- Jadaon MM. Epidemiology of Prothrombin G20210A Mutation in the Mediterranean Region // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011054. Doi: 10.4084/MJHID.2011.054
- Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia // *Genet. Med.* 2011;13(1):1–16. Doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fa0f2.
- Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis // *J Clin. Invest.* 2012; 122(7):2331–2336. Doi: 10.1172/JCI60229.
- Bovill EG, van der Vliet A. Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link? // *Annu Rev Physiol.* 2011;(73):527–545. Doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142305.
- Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease // *Ann. Vasc. Surgery.* 2018; (46):380–393. Doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
- Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Ploska A et al. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia – The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability // *Biomolecules.* 2021;11 (7):982. Doi: 10.3390/biom11070982.
- Osterud B, Bjorklid E. Tissue factor in blood cells and endothelial cells // *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;(4):289–299. Doi: 10.2741/376.
- Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis // *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;(15):130. Doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.
- Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis // *Angiology.* 2018;69(7):564–567. Doi: 10.1177/0003319717732238.
- Smeets MWJ, Mourik MJ, Niessen HWM, Hordijk PL. Stasis Promotes Erythrocyte Adhesion to von Willebrand Factor // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37(9):1618–1627. Doi: 10.1161/atvbaha.117.309885
- Лобастов К. В., Дементьева Г. И., Лаберко Л. А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // *Флебология.* – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227–235. [Lobastov KV, Dement'eva GI, Laberko LA. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze vенозного tromboza: pereosmyslenie triady Virhova // *Flebologiya.* 2019;13(3):227–235. (In Russ.).J. Doi: 10.17116/flebo201913031227.
- Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 1992;326(5):287–291. Doi: 10.1056/NEJM199201303260502.
- Bennett PC, Silverman SH, Gill PS, Lip GY. Peripheral arterial disease and Virchow's triad // *Thromb. Haemost.* 2009;101(6):1032–1040. Doi: 10.1160/TH08-08-0518.
- Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study // *Arch Intern Med.* 2004;164(17):1932–1937. Doi: 10.1001/archinte.164.17.1932.
- Sampram ES, Lindblad B. The impact of factor V mutation on the risk for occlusion in patients undergoing peripheral vascular reconstructions // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001;22 (2):134–138. Doi: 10.1053/ejvs.2001.1420.
- Kuruville A, Norris GM, Manjila S et al. Factor v leiden mutation in reocclusion after intra-arterial thrombolysis // *Stroke.* 2009;40(2):660–662. Doi: 10.1161/STROKEAHA.108.522771.
- Massoudy P, Thielmann M, Müller-Beissenhirtz H et al. Thrombophilia in cardiac surgery-patients with symptomatic factor V Leiden // *J. Card. Surg.* 2009;24(4):379–382. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2008.00761.x.
- Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture // *J. Intern. Med.* 2014; 276(6):618–632. Doi: 10.1111/joim.12296.
- Palasubramaniam J, Wang X, Peter K. Myocardial Infarction-From Atherosclerosis to Thrombosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):E176–E185. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312578.
- Satoh K, Satoh T, Yaoita N, Shimokawa H. Recent Advances in the Understanding of Thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019;39(6):E159–E165. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312003.
- Abdelhalim MA. The effects of size and period of administration of gold nanoparticles on rheological parameters of blood plasma of rats over a wide range of shear rates: in vivo // *Lipids Health. Dis.* 2011;(10):191. Doi: 10.1186/1476-511X-10-191.
- Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV et al. Platelets and shear stress // *Blood.* 1996;88(5): 1525–1541. Doi: 10.1182/blood.V88.5.1525.1525.
- Bark DL Jr, Ku DN. Wall shear over high degree stenoses pertinent to atherothrombosis // *J Biomech.* 2010;43(15):2970–2977. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2010.07.011.
- Foin N, Gutierrez-Chico JL, Nakatani S et al. Incomplete stent apposition causes high shear flow disturbances and delay in neointimal coverage as a function of strut to wall detachment distance // *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2014;7(2):180–189. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000931.
- Stockschlaeder M, Schneppenheim R, Budde U. Update on von Willebrand factor multimers: focus on high-molecular-weight multimers and their role in hemostasis // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2014;25(3):206–216. Doi: 10.1097/MBC.0000000000000065.
- Chen X, Cheng X, Zhang S, Wu D. ADAMTS13: An Emerging Target in Stroke Therapy // *Front. Neurol.* 2019; (10):772. Doi: 10.3389/fneur.2019.00772.
- Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A et al. Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor

- fibers // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(19):7899–7903. Doi: 10.1073/pnas.0608422104.
33. Xu ER, von Bülow S, Chen PC et al. Structure and dynamics of the platelet integrin-binding C4 domain of von Willebrand factor // *Blood*. 2019;133(4):366–376. Doi: 10.1182/blood-2018-04-843615.
34. Wellings PJ, Ku DN. Mechanisms of Platelet Capture Under Very High Shear // *Cardiovasc. Engin. Technol*. 2012; 3(2):161–170. Doi: 10.1007/s13239-012-0086-6.
35. Shankaran H, Alexandridis P, Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension // *Blood*. 2003;101(7):2637–2645. Doi: 10.1182/blood-2002-05-1550.
36. Zhang C, Kelkar A, Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain // *Blood Adv*. 2019;3(7):957–968. Doi: 10.1182/bloodadvances.2018030122/
37. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R et al. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress // *Blood*. 2006;108(6):1903–1910. Doi: 10.1182/blood-2006-04-011551.
38. Ku DN. Blood flow in arteries // *Annual Review of Fluid Mechanics*. 1997;(29):399–434. Doi: 10.1146/annurev.fluid.29.1.399
39. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;49(25):2379–2393. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.
40. Yamamoto E, Siasos G, Zarmoytidou M et al. Low Endothelial Shear Stress Predicts Evolution to High-Risk Coronary Plaque Phenotype in the Future: A Serial Optical Coherence Tomography and Computational Fluid Dynamics Study // *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2017;10(8): e005455. Doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005455.
41. Bryan MT, Duckles H, Feng S et al. Mechanoresponsive networks controlling vascular inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol*. 2014;34(10):2199–2205. Doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303424.
42. Kim D, Bresette C, Liu Z, Ku D.N. Occlusive thrombosis in arteries // *APL Bioeng*. 2019;3 (4):041502. Doi: 10.1063/1.5115554.
43. Warny M, Helby J, Birgens HS et al. Arterial and venous thrombosis by high platelet count and high hematocrit: 108 521 individuals from the Copenhagen General Population Study // *J. Thromb. Haemost*. 2019;17(11):1898–1911. Doi: 10.1111/jth.14574.
44. Juif PE, Boehler M, Dobrow M et al. Clinical Pharmacology of the Reversible and Potent P2Y12 Receptor Antagonist ACT-246475 After Single Subcutaneous Administration in Healthy Male Subjects // *J. Clin. Pharmacol*. 2019;59(1):123–130. Doi: 10.1002/jcph.1296.
45. Sinnaeve P, Fahrni G, Schelfaut D, Spirito A, Mueller C et al. Subcutaneous Selatogrel Inhibits Platelet Aggregation in Patients With Acute Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol* 2020;(75):2588–2597
46. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events // *Am. J. Cardiol*. 2008;(101):960–966. Doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.057
47. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit // *Ann Intern Med*. 2005;143(4):241–250. Doi: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00005.
48. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial // *Circulation*. 2013;(127):634–640. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
49. Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker et al. ROCK-ET AF Steering Committee Investigators. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: findings from the ROCKET AF trial // *Am. Heart. J*. 2016;(179):77–86. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.019.
50. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP et al. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial // *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5(2):E002587. Doi: 10.1161/JAHA.115.002587.
51. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // *Lancet*. 2014;383(9921):955–962. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
52. Weitz JI, Chan NC. Advances in Antithrombotic Therapy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;(39):7–12. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310960.

Информация об авторах

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Яшин Сергей М. – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: smyashin@mail.ru.

Authors information

Vlasov Timur D. – Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

Yashin Sergey M. – Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the department of hospital surgery № 2 with clinics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: smyashin@mail.ru.

УДК 616-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94

А. Л. АКОПОВ, А. А. ИЛЬИН, Э. В. СИДЕЛЬНИКОВА

Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы

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

Статья поступила в редакцию 20.01.22 г.; принята к печати 25.02.22 г.

Резюме

Трахея является одним из самых сложных органов для трансплантации, поскольку ее сегментарное кровоснабжение обеспечивается сосудами, имеющими слишком малый диаметр для микрососудистого анастомоза. Именно сохранение адекватного кровоснабжения и, соответственно, микроциркуляции является ключевым моментом успеха трансплантации этого органа. Возможность использования биопротезов для замены трахеи находится в стадии исследований. Всего несколько групп исследователей в мире разрабатывали собственные варианты техники трансплантации трахеи, однако говорить о решении проблемы в настоящее время не приходится. В статье описаны предпринятые и текущие направления исследований в области трансплантации и реконструкции трахеи.

Ключевые слова: трахея, трансплантация, васкуляризация, микроциркуляция, тканевая инженерия

Для цитирования: Акопов А. Л., Ильин А. А., Сидельникова Э. В. Трансплантация и реконструкция трахеи: состояние проблемы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(1):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94.

UDC 616-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94

А. Л. АКОПОВ, А. А. ИЛИН, Е. В. СИДЕЛНИКОВА

Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: akopovand@mail.ru

Received 20.01.22; accepted 25.02.22

Summary

Trachea is one of the most difficult organs for transplantation because of its segmental blood supply is provided by vessels which are too small for microvascular anastomosis. An effective vascular supply and, respectively, microcirculation is fundamental for successful transplantation of this organ. The possibility of using bioprosthesis for tracheal replacement is under investigation. Only few groups of researchers over the world have developed their own techniques of tracheal transplantation, but at present time the problem is not resolved. This review describes past and current researches in the field of tracheal transplantation and reconstruction.

Keywords: trachea, transplantation, vascularization, microcirculation, tissue engineering

For citation: Akopov A. L., Ilin A. A., Sidelnikova E. V. Tracheal transplantation and reconstruction: state of the problem. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(1):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-87-94.

Введение

Резекция сегмента трахеи с последующим анастомозом «конец в конец» – «золотой стандарт» лечения стенозов трахеи как опухолевой, так и неопухолевой этиологии, особенно в тех случаях, когда длина стенотического участка не более 50 % длины трахеи [1]. Но даже такие операции остаются уделом достаточно узкого круга специалистов. При поражении трахеи большей протяженности радикальное лечение практически невозможно, а попытки резекции пораженной части в большом проценте случаев сопровождаются развитием тяжелых жизнеугрожающих осложнений, несостоятельности трахеального анастомоза, рецидивами стеноза, кровотечениями, параличом гортани, трахеопищеводным свищом [2].

Кажущаяся простота функции трахеи способствовала экспериментальному и клиническому исследованию замещения пораженной трахеи трубчатыми заменителями, включая ауто- и аллотрансплантаты, а также биосинтетические и тканеинженерные конструкции. В прошлое ушли попытки восстановления участков или всей трахеи всякого рода пластмассовыми, силиконовыми, полиэтиленовыми и другими синтетическими протезами, а также конструкциями из поллой кости, стенки мочевого пузыря, фасции, мышцы, участка кишки и др. Сегодня можно констатировать, что результаты всех этих операций признаны неудовлетворительными [3, 4]. Большинство попыток замещения органа трупной трахеей также нельзя считать абсолютно адекватными. В последние

годы, несмотря на бурное развитие клеточных технологий, техник девитализации и формирования тканевых инженерных конструкций, к значимому прогрессу применительно к реконструкции трахеи это также не привело.

Характеристики идеального заменителя трахеи включают в себя боковую жесткость и продольную гибкость, наличие реснитчатого респираторного эпителия на слизистой оболочке. Имплантат должен быть также воздухонепроницаемым, не вызывать хронического воспаления, роста грануляционной ткани, инфекционных осложнений, на нем не должны формироваться эрозии и свищи [4]. Важны и такие свойства, как биосовместимость, нетоксичность, неканцерогенность и, желательна, неиммуногенность. Большая часть этих требований может быть выполнена адекватной васкуляризацией трансплантированной трахеи [5].

При трансплантации деваскуляризированной трахеи восстановление кровообращения и микроциркуляции, если и имеет место, занимает несколько дней или недель, что в условиях тепловой ишемии неизбежно приводит к некрозу слизистой и возможной потере хрящевого каркаса [6]. Эти проблемы усугубляются наличием в просвете дыхательных путей микрофлоры, вызывающей развитие воспалительного процесса, роста грануляционной ткани, несостоятельности анастомозов и др.

Кровоснабжение здоровой трахеи обеспечивается сетью мелких кровеносных сосудов, проникающих в трахею между хрящевыми кольцами. Изоляция значимого по длине сегмента трахеи от окружающих тканей неизбежно приводит к нарушению его кровоснабжения [7]. Так, если иссечение и последующая аутоимплантация сегмента трахеи кролика длиной 1 см приводила к полному восстановлению микроциркуляции в этом сегменте в течение, максимум, 7 суток, то при иссечении и имплантации сегмента трахеи длиной 2 см восстановления микроциркуляции не отмечено, все животные погибли от некроза сегмента трахеи [7]. Оценка микроциркуляции осуществлялась с помощью технологии инфракрасной флуоресцентной визуализации.

Таким образом, успешная трансплантация требует восстановления адекватного кровоснабжения, что является чрезвычайно сложной и не решенной в настоящее время проблемой, так как малый диаметр сосудов трахеи и их многочисленность затрудняют наложение сосудистых анастомозов.

Задняя (перепончатая) стенка трахеи образована тонким слоем гладкой мышечной ткани, препятствующей, как считается, прорастанию сосудов из окружающих тканей [8]. Достаточно сложно устроена и слизистая оболочка трахеи и выстилающий ее изнутри – многослойный цилиндрический реснитчатый эпителий, содержащий железистые клетки. Между слизистой и хрящевыми полукольцами находится подслизистая основа, которая является матриксом для кровеносных сосудов и нервов, она также выполняет функцию «поддержки» для экзокринных желез – источника слизи и жидкости. Адекватное функционирование всех слоев трансплантированной

трахеальной стенки – важное условие надежного функционирования любого трахеального протеза.

В статье рассмотрен опыт в области трансплантации и реконструкции трахеи с использованием аллогенных (трупных) материалов, аутоканей, а также конструкций трахеи, полученных с помощью тканевой инженерии и клеточных технологий.

Алло-трансплантация трахеи

Трахеальные аллотрансплантаты. Мировой клинический опыт аллотрансплантации трахеи, к сожалению, представлен только единичными операциями. В первую очередь, это связано со сложностью восстановления кровоснабжения. Как показывает клинический опыт, именно несостоятельность васкуляризации и микроциркуляции трахеальной стенки приводит к развитию лизиса трахеи, потере каркасности и развитию рестенозов. Поэтому большая часть опубликованных работ посвящена именно техническим особенностям проведения операции и, в лучшем случае, раннему послеоперационному периоду. Об отдаленных результатах большинства операций можно только догадываться. Следует также отметить, что опубликованные клинические наблюдения, по-видимому, расценивались авторами как успешные или частично успешные на момент публикации. Известны и другие единичные операции замещения патологически измененной трахеи, завершившиеся плохим исходом в ранние сроки после операции – такие наблюдения обычно не публиковались в открытой печати.

Ранний опыт аллотрансплантации трахеи свидетельствовал об отторжении трансплантата [9, 10] при отсутствии иммуносупрессивной терапии. Попытки агрессивного химического или физического (радиоактивное облучение) воздействия на трансплантируемый орган также не привели к успеху [11]. Например, высокодозное облучение аллотрансплантатов, хоть и может позволить избежать иммуносупрессии, но необратимо травмирует микроциркуляторное русло трахеи [12]. Фиксация трупных аллотрансплантатов формалином позволяет существенно снизить иммуногенность, но сопровождается обильным ростом грануляционной ткани после трансплантации и выраженной трахеомалиацией (размягчением) [13]. Криоконсервирование эффективно способствует снижению антигенности, но вызывает необратимые изменения в хрящевой ткани [14].

Первое клиническое применение аллотрансплантации трахеи, судя по всему, описано в 1979 г. [15]. Хирурги попытались достичь реваскуляризации донорской трахеи, трансплантировав ее в гетеротопическую позицию, в грудино-ключично-сосцевидную мышцу реципиента. Через 3 недели трансплантат вместе с окружающей его мышечной тканью на сосудистой ножке был перемещен в ортотопическое положение. Реципиенту не проводилась иммуносупрессивная терапия. В оригинальной статье отмечено, что «аллотрансплантат трахеи был жизнеспособным и функционировал идеально в течение 9 недель без каких-либо признаков отторжения, ишемии или инфекции». К сожалению, информация об отдаленных результатах не публиковалась.

В 1993 г. первая, как принято считать, одноэтапная аллотрансплантации трахеи проведена в Санкт-Петербурге пациентке с фиброзирующим медиастинитом [16]. Реваскуляризация аллотрансплантата достигнута окутыванием его в ортотопическом положении прядью большого сальника на сосудистой ножке, проводилась и иммуносупрессивная терапия. В первые недели трансплантат оценивался как жизнеспособный, к концу 4-го месяца появились признаки его стеноза. В последующем трансплантированная трахея подверглась частичному лизису, был установлен силиконовый эндопротез. Больная прожила 7 лет с удовлетворительным качеством жизни и умерла от кровотечения из брахиоцефальной артерии (пролежень в зоне контакта стенки артерии со стентом).

В 2006 г. в Москве проведена аллотрансплантация трахеи с восстановлением ее кровоснабжения путем пересадки донорского тиреоидного комплекса с реваскуляризацией через сосуды щитовидной железы пациенту с тотальным рубцовым стенозом трахеи [17]. Судя по дальнейшим результатам, реваскуляризацию можно признать успешной, пациент жив в течение 15 лет после операции с удовлетворительным качеством жизни; через 5 лет после трансплантации сформировался трахеопищеводный свищ, явившийся показанием для установки силиконового эндопротеза трахеи. Более того, в последние годы пациент отказался от иммуносупрессивной терапии, что не привело к ухудшению его состояния.

К сожалению, о проведении других операций пересадки тиреоидного комплекса в медицинской литературе не сообщалось. Последующий опыт и современное понимание вопроса свидетельствуют о том, что даже при условии, что новая трахея будет окружена хорошо васкуляризированной тканью, прямая ортотопическая трансплантация трахеи, судя по всему, малоперспективна. При этом деваскуляризованные сегменты пересаживаемой трахеи могут стать реваскуляризованными в гетеротопическом положении, а затем перемещаться в ортотопическую позицию [18].

В 2008 г. группа исследователей из Бельгии столкнулась со сложным клиническим случаем субтотального рубцового стеноза трахеи. Была проведена аллотрансплантация трупной трахеи, состоящая из нескольких этапов: 1) гетеротопическая реваскуляризация хрящевой части трахеи на предплечье под защитой иммуносупрессивной терапии (мембранозная стенка полностью иссекалась, трансплантировалась только хрящевая часть); 2) замена респираторного эпителия донора слизистой оболочкой щеки реципиента; 3) отмена иммуносупрессивной терапии; 4) ортотопическая трансплантация комплекса с анастомозом лучевой сосудистой ножки с кровеносными сосудами шеи [19]. В последующем подобные операции проведены еще 5 больным. Сегодня это наибольший опыт аллотрансплантаций трахеи у одного медицинского коллектива, позволивший им сформулировать собственную концепцию аллотрансплантации трахеи [8]. Основным недостатком авторы считают длительный период реваскуляризации – от

2 до 3 месяцев. Более того, все края трансплантата подвержены риску некроза с потерей части окружности хрящевых полуколец трахеи. Основной нерешенный вопрос, по мнению самих авторов, заключается в восстановлении слизистой трансплантированной трахеи, что не достигается даже при многоэтапном лечении. Авторы отмечают также бесперспективность использования всей окружности донорской трахеи, включающей мембранозную стенку. К сожалению, информацию об отдаленных результатах операций нам обнаружить не удалось.

Последняя из аллотрансплантаций трахеи проведена в США в 2021 г., причем авторы опубликовали ее результаты уже через 6 месяцев, назвав операцию «первой успешной» [20]. К чести этой группы исследователей следует отметить, что их исследования в этой области длились около 30 лет, а основной акцент в разрабатываемой технике вмешательства они сделали именно на попытке адекватной реваскуляризации. Был трансплантирован комплекс трахеи, щитовидной железы и стенки пищевода, операция длилась 18 ч и прошла без осложнений. Пациентка получает иммуносупрессивную терапию, а контрольные биопсии слизистой в послеоперационном периоде подтверждают, по мнению авторов, надежность васкуляризации и полноценность слизистой. Но как показывает опыт предыдущих операций, для объективной оценки этих критериев необходим несколько больший срок наблюдения.

Аортальные трансплантаты. Несколько доклинических исследований, в том числе проведенных на овцах, показали возможность использования аллогенных сегментов брюшной аорты в качестве заменителей трахеи [21], причем каркас аорты может служить матрицей для образования в ее стенке хряща *de novo* при перемещении в ортотопическую позицию. Авторы объясняют это тем, что мезенхимальные стволовые клетки аорты играют роль в регенерации хрящевой ткани. В последующем аллогенная аорта применена в качестве донорского органа и в клинической практике у реципиентов с обширным поражением трахеи, проводились эти операции только во Франции [22, 23]. Криоконсервированные аллотрансплантаты аорты окутывали мышечным лоскутом на сосудистой ножке для стимуляции васкуляризации и профилактики несостоятельности анастомозов. С целью предупреждения сужения аорты сразу после имплантации в ее просвет устанавливались ригидные стенты, которые удаляли через 5–39 месяцев после трансплантации. Авторы показали наличие регенерации респираторного эпителия на внутренней поверхности аллотрансплантатов, а также появление хрящевых клеток реципиента в аллотрансплантатах аорты. Последняя клиническая работа датирована 2010 г., к тому времени оперированы 6 пациентов, почти у всех развились тяжелые осложнения, всем выжившим в отдаленном периоде вновь устанавливались эндопротезы [23].

Использование аутоканей

Трахеальный трансплантат, сконструированный из аутологичных тканей, мог бы быть идеальным

решением вопроса, так как отпадает необходимость иммуносупрессии и связанных с ней осложнений в послеоперационном периоде. Из очень ограниченного опыта клинического применения аутоотканей стоит остановиться только на одной серии операций, реализованной французскими хирургами и подробно описанной в 2018 г. [24]. В течение одного наркоза производилось удаление пораженной трахеи, иссечение нескольких реберных хрящей, выкраивание свободного кожнофасциального лоскута предплечья вместе с питающей его лучевой артерией, формирование цилиндра из этого лоскута на силиконовом стенде, введение в толщу стенки этого цилиндра участков хрящей циркулярно для придания ей каркасности (имитация хрящей трахеи), трансплантация сформированной конструкции в ортотопическую позицию, наложение артериальных (со щитовидными артериями) и венозных (с яремными венами) анастомозов. Общее время без кровоснабжения лоскута составляло около 1 ч. Стент удалялся из новой трахеи через 7 суток. С помощью такой техники оперированы 18 больных в течение 13 лет. 5-летняя выживаемость составила 65 %, большая часть больных живут без каких-либо дыхательных проблем. Авторы настаивают на успешности реваскуляризации сформированной конструкции у большинства оперированных больных, так как каркасность новой трахеи и качество слизистой выстилки позволяют достичь хорошего качества жизни выживших больных [24].

Такие удовлетворительные, по сравнению с другими работами, результаты должны были вызвать всплеск интереса к реконструкции трахеи с помощью аутоотканей. Парадоксально, но в литературе упоминаний о подобных операциях в последние годы нет.

Регенеративная медицина и тканевая инженерия

Регенеративная медицина – относительно новая и бурно развивающаяся междисциплинарная область исследований, направленная на восстановление, замену и регенерацию клеток, тканей или органов с целью компенсации их функций, поврежденных по любой причине, включая врожденные дефекты, заболевания и травмы [25]. Это направление включает в себя клеточную терапию и тканевую инженерию, под которой подразумевается создание тканей/органов *in vitro* для последующей трансплантации в виде полнофункциональных органов [26, 27]. Если для реализации технологии клеточной терапии не требуется использование биосовместимого/биоабсорбируемого каркаса (матрикс, скаффолд), то применение тканевой инженерии подразумевает наличие трехмерной биосовместимой/биоабсорбируемой структуры для поддержки регенерации поврежденной ткани [28]. В случае резорбируемых матриксов синтетическая ткань метаболизируется макрофагами, замещаясь новым, родным для организма реципиента, межклеточным веществом. Таким образом, это направление медицины включает в себя замещение (трансплантацию), экзогенную клеточную терапию и регенерацию тканей путем мобилизации эндогенных стволовых клеток [29].

Применение тканевых инженерных конструкций может стать альтернативой трансплантации донорских органов, нехватка которых нарастает во всем мире. Но главным преимуществом применения таких конструкций является возможность полного отказа от иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

В 2008 г. тканевой инженерный трансплантат трахеи (ТИГТ) впервые был имплантирован пациентке с тяжелым поствоспалительным стенозом левого главного бронха [30]. С тех пор опубликовано 9 сообщений о клиническом опыте имплантации ТИГТ, включающих 15 пациентов [19, 31–35]. К сожалению, первые блестящие результаты, о которых сообщили Macchiarelli et al., в последующем дополнены информацией о рецидивах стенозов и смерти большинства пациентов [36, 37].

Различные варианты тканевых инженерных конструкций находятся в стадии исследований [31]: инсеминация клеток на имплантированном каркасе; имплантация ткани, выращенной *in vitro* на каркасе; имплантация каркаса без клеток для поддержки регенерации ткани *in situ*.

Клеточная адгезия, пролиферация и дифференцировка сильно зависят от микроокружения, а также от размера, геометрии, плотности пор и свойств поверхности каркаса [38]. Для всех этих подходов каркас должен обеспечивать трехмерную структуру, которая будет поддерживать рост новой ткани с биологическими свойствами, сравнимыми со свойствами той ткани, которую необходимо заменить. Идеальный каркас должен быть цилиндрической, гибкой и неспадаемой конструкции с гибкими герметичными стенками, не приводить к маляции (размягчению, потере каркасности), не вызывать отторжения, предотвращать образование грануляционной и рубцовой ткани, интегрироваться с окружающими тканями, способствовать росту на внутренней поверхности эпителиальной выстилки (респираторного эпителия), обеспечивать длительную выживаемость и обновляемость клеточных структур. Каждое из этих условий может быть реализовано только при наличии адекватной васкуляризации и микроциркуляции в новой трахее, что на данный момент является не решенной задачей [28, 39].

Разрабатываемые в настоящее время матриксы можно классифицировать как децеллюляризованные каркасы трахеи, биосинтетические конструкции и конструкции без каркасов.

Децеллюляризованный каркас трахеи. Основное теоретическое преимущество децеллюляризации аллогенной трахеи – удаление из имплантируемой структуры иммуногенного материала с оставлением неиммуногенного внеклеточного матрикса [40]. Существуют разные протоколы децеллюляризации, длительность процесса варьирует от 3 дней до 12 недель, обычно включает в себя механическую и химическую обработку (ионные растворы, ферменты, детергенты и др.). Цель децеллюляризации – разрушить клеточные мембраны и денатурировать белки, а затем удалить сформировавшийся «мусор» [41]. Механические свойства внеклеточного матрикса трахеи опре-

деляются составом коллагена, гликозаминогликанов и эластина, при этом децеллюляризованные трахеи сохраняют биомеханические свойства нативной трахеи. Показано, что на децеллюляризованном каркасе могут выживать хондроциты, формироваться эпителий, железы, образоваться мышечные и нервные волокна [42–44]. Корректные физико-химические характеристики децеллюляризованного каркаса способствуют реваскуляризации и неоангиогенезу. Так, в эксперименте на приматах установлено, что децеллюляризованный матрикс, имплантированный гетеротопически в широчайшую мышцу спины, через 60 суток после имплантации характеризуется четким наличием кровотока в межхрящевых сосудах независимо от предварительного засеивания мезенхимными стволовыми клетками. Макроскопически имплантат ничем не отличался от здоровой трахеи, а наличие микроциркуляции было доказано как путем инфракрасной флуоресцентной визуализации в реальном времени, так и при гистологическом исследовании матрикса [45].

Представленный в научной литературе опыт клинического применения децеллюляризованных матриксов очень ограничен. Q. Tan et al. [46] заменили участок левого бронха длиной около 5 см, удаленный по поводу опухоли, стентом из нитинола, покрытым децеллюляризованной свиной кожей. Имплантированный стент непрерывно орошали солевым раствором с добавлением факторов неоангиогенеза и антибиотиков. Пациент выжил и был выписан через месяц после имплантации, но дальнейшая судьба его неизвестна.

В Белоруссии группой исследователей в 2016 г. осуществлена двухэтапная трансплантация децеллюляризованной трахеи [47]. На первом этапе проведена имплантация хрящевой части трахеи в мышцу живота и кожу. Спустя месяц после операции выполнена имплантация аутологичных стволовых клеток, преддифференцированных в хондрогенном направлении, в перихондральные пространства каждого из хрящевых полуколец графта. Еще через 7 суток выполнен основной этап – верхняя лобэктомия справа с окончательной резекцией трахеи (длиной 5,5 см) и протезированием дефекта тканеинженерным протезом на мышечно-сосудистой ножке. В течение, как минимум, 1,5 года после операции функция трахеи была вполне удовлетворительной, с точки зрения как реваскуляризации, так и качества неослизистой.

Каркасы из синтетических полимеров. Несколько исследовательских групп сосредоточили свои усилия на каркасах из синтетических полимеров. Трехмерная печать позволяет изготавливать матрицы различного состава, размера и пористости конструкции [48]. Важным и инновационным аспектом в разработке и использовании таких синтетических материалов является возможность программирования резорбции и изменения характеристик биоматериала (молекулярная масса, пористость). Сополимеры полифатической и полигликолевой кислоты, а также полифатической кислоты и поликапролактона протестированы *in vitro* в качестве трубчатых каркасов для замены трахеи. Конструкции изначально были засеяны мезенхималь-

ными стволовыми клетками, подразумевалась полная резорбция протезного материала и формирование нового внеклеточного матрикса [49]. Исследованы в эксперименте и другие сополимеры и композитные матрицы, у каждого из них обнаружены свои преимущества и недостатки [50, 51]. Большинство экспериментов не достигли значимого успеха.

L. Huang et al. [52] использовали каркас на основе полигликолевой кислоты у 47-летней женщины с трахеомалацией трахеи. Для лучшей герметизации и васкуляризации каркаса его окутывали лоскутом плевры. В течение 3 месяцев после операции пациентке выполнялись бронхоскопии, позволившие продемонстрировать сохранение просвета трахеи. Дальнейшая судьба больной неизвестна. P. Jungebluth et al. [53] в 2011 г. опубликовали результаты трахеобронхиальной трансплантации, проведенной в экстренном порядке у 37-летнего мужчины с рецидивом карциномы. Каркас из полимера полиэдрического олигомерсилсесквиоксан, связанного с поли(-карбонат-мочевинной) уретаном, засеянный стволовыми клетками путем культивирования в биореакторе, был имплантирован для замещения бифуркации трахеи (6 см дистального отдела трахеи и 2 см проксимального отдела главных бронхов). Ранние результаты были хорошими, имела место частичная эпителиальная колонизация полимера, о чем свидетельствовали биопсии, проведенные во время бронхоскопического контроля. Данных об отдаленных результатах нет.

Бескаркасные конструкции. Основное отличие бескаркасных конструкций трахеи в том, что они не предполагают наличия экзогенной трехмерной структуры и засеивания клетками, а подразумевают «самоорганизацию» и «самосборку» протеза.

«Самоорганизация» достигается формированием новой ткани с помощью так называемой биопечати и клеточной инженерии [54]. Как пример, сфабрикованные хрящевые структуры, полученные из ушного хряща новозеландских белых кроликов, использовались в сочетании с мышечно-силиконовой конструкцией для создания неотрахеи, которую эктопически культивировали и ортотопически трансплантировали через 12–14 недель после первоначальной имплантации [55]. Хотя авторы показали механическую стабильность новой конструкции, все кролики умерли из-за обструкции/стеноза в сроки от 1 до 39 суток после операции.

«Самосборка» подразумевает образование новой ткани путем слипания друг с другом посеянных клеток. Сообщалось о «самосборке» в тканевой инженерной конструкции трахеи хрящевых колец, полученных из стволовых клеток человека [56], показавших сходные с нативной трахеей крысы биомеханические свойства.

О клиническом применении бескаркасных конструкций в научной литературе сведений нет.

Обсуждение

В отличие от органной трансплантации, подразумевающей полное отсутствие кровообращения в донорском органе, как минимум, на несколько часов, нарушение васкуляризации донорской трахеи или

даже аутогенной конструкции, замещающей трахею, обуславливает развитие необратимых изменений как в стенке органа, так и в слизистой. Более того, реваскуляризация трансплантата отличается от истинного ангиогенеза, не позволяя в большинстве случаев достичь эффективной микроциркуляции. Популярными в последние годы исследования в области клеточных технологий и создания тканевых инженерных конструкций также пока не позволяют говорить о значимом прогрессе, хотя отдельные, возможно, временные, успехи клинического применения технологий позволяют достичь лучшего понимания механизмов, лежащих в основе реваскуляризации и регенерации тканей трахеи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература

- Mathisen DJ. *Tracheal Resection and Reconstruction: How I Teach It* // *Ann. Thorac. Surg.* 2017;(103):1043–1048. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.057.
- Паршин В. Д., Порханов В. А. *Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии: монография.* – М.: Альди-Принт, 2010. – 480 с. [Parshin VD, Porkhanov VA. *Surgery of trachea with atlas of operative surgery: The monography.* Moscow, 2010:480. (In Russ.)].
- Toomes H, Mickisch G, Vogt-Moykopf I. *Experiences with prosthetic reconstruction of the trachea and bifurcation* // *Thorax.* 1985;(40):32–37. Doi: 10.1136/thx.40.1.32
- Delaere P, Vranckx J, Meulemans J et al. *Learning curve in tracheal allotransplantation* // *Am J Transpl.* 2012;(12):2538–2545. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04125.x.
- Abruzzo A, Fiorica C, Palumbo VD, Altomare R, Damiano G, Gioviale MC, Tomasello G, Licciardi M, Palumbo FS, Giammona G et al. *Using polymeric scaffolds for vascular tissue engineering* // *Int. J. Polym. Sci.* 2014;(2014). Doi: 10.1155/2014/689390.
- Паршин В. Д., Тарабрин Е. А., Русаков М. А. и др. *Клинико-экспериментальные исследования в трансплантации реваскуляризированной трахеи* // *Анналы пласт., реконструктив. и эстет. хир.* – 2016. – № 1. – С. 99–100. [Parshin VD, Tarabrin EA, Rusakov MA i dr. *Kliniko-jeksperimental'nye issledovanija v transplantacii revaskuljarizirovannoj trahei* // *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2016;(1):99–100. (In Russ.)].
- Акопов А. Л., Папаян Г. В., Ефимов А. Н. и др. *Инфракрасная флюоресцентная ангиография при трансплантации трахеи в эксперименте* // *Бюлл. эксперимент. биологии и мед.* – 2017. – Т. 164, № 10. – С. 525–528. [Akopov AL, Papayan GV, Yefimov AN, Nikityuk DB, Yaprintsev VO, Magruk MA. *Infrakrasnaya fluorestsentnaya angiografiya pri transplantatsii trakhei v eksperimente* // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;164(10):525–528. (In Russ.)].
- Delaere P, Lerut T, van Raemdonck D. *Tracheal Transplantation: State of the Art and Key Role of Blood Supply in Its Success* // *Thorac Surg Clin.* 2018;28(3):337–345. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.05.002.
- Ferguson DJ, Wild JJ, Wangenstein OH. *Experimental resection of the trachea* // *Surgery.* 1950;28(3):597–619.
- Pacheco CR, Rivero O, Porter JK. *Experimental reconstructive surgery of the trachea* // *J Thorac Surg.* 1954;27(6):554–564.
- Grillo HC. *Tracheal replacement: a critical review* // *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1995–2004. Doi:10.1016/s0003-4975(02)03564-6
- Yokomise H, Inui K, Wada H, Ueda M, Hitomi S. *Long-term cryopreservation can prevent rejection of canine tracheal allografts with preservation of graft viability* // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(5):930–934. Doi: 10.1016/s0022-5223(96)70366-5.
- Jacobs JP, Quintessenza JA, Andrews T et al. *Tracheal allograft reconstruction: the total North American and worldwide pediatric experiences* // *Ann Thorac Surg.* 1999;68(3):1043–1052. Doi:10.1016/s0003-4975(99)00878-4
- Niwaya K, Sakaguchi H, Kawachi K, Kitamura S. *Effect of warm ischemia and cryopreservation on cell viability of human allograft valves* // *Ann Thorac Surg.* 1995;60(2 Suppl):S114–S117. Doi: 10.1016/0003-4975(95)00204-x
- Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. *Tracheal allotransplantation in man* // *Lancet.* 1979;24;1(8113):433. Doi: 10.1016/s0140-6736(79)90902-4.
- Levashov YuN, Yablonsky PK, Cherny SM, Orlov SV, Shafirovsky BB, Kuznetsov IM. *One-stage allotransplantation of thoracic segment of the trachea in a patient with idiopathic fibrosing mediastinitis and marked tracheal stenosis* // *Eur J Cardiothorac Surg.* 1993;7(7):383–386. Doi: 10.1016/1010-7940(93)90071-i.
- Паршин В. Д., Ляндуп А. В., Тарабрин Е. А. и др. *Отдаленный результат трансплантации трахеи: успех и нерешенные проблемы* // *Хирургия: Журнал им. Н. И. Пирогова.* – 2018. – № 11. – С. 11–19. [Parshin VD, Lyundup AV, Tarabrin EA, Parshin VV. *Long-term outcomes of tracheal transplantation: success and unsolved problems.* // *Pirogov. Russian Journal of Surgery.* 2018; (11):11–19 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/hirurgia201811111.
- Jacobs JP, Elliott MJ, Haw MP, Bailey CM, Herberhold C. *Pediatric tracheal homograft reconstruction: a novel approach to complex tracheal stenoses in children* // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(6):1549–1558. Doi: 10.1016/S0022-5223(96)70014-4.
- Delaere P, Vranckx J, Verleden G, De Leyn P, van Raemdonck D. *Leuven Tracheal Transplant Group. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy* // *N Engl J Med.* 2010;362(2):138–145. Doi: 10.1056/NEJMoA0810653.
- Genden EM, Miles BA, Harkin TJ, DeMaria S, Kaufman AJ, Mayland E, Kaul VF, Florman SS. *Single-stage long-segment tracheal transplantation* // *Am J Transplant.* 2021;21(10):3421–3427. Doi: 10.1111/ajt.16752.
- Martinod E, Seguin A, Radu DM, Boddaert G, Chouahnia K, Fialaire-Legendre A, Dutau H, Vénissac N, Marquette CH, Baillard C, Valeyre D, Carpentier A; French Group for Airway Transplantation (FREGAT). *Airway transplantation: a challenge for regenerative medicine* // *Eur J Med Res.* 2013;18(1):25. Doi: 10.1186/2047-783X-18-25.
- Wurtz A, Porte H, Conti M, Desbordes J, Copin MC, Azorin J, Martinod E, Marquette CH. *Tracheal replacement with aortic allografts* // *N Engl J Med.* 2006;355(18):1938–1940. Doi: 10.1056/NEJMc066336
- Wurtz A, Porte H, Conti M, Dusson C, Desbordes J, Copin MC, Marquette CH. *Surgical technique and results of tracheal and carinal replacement with aortic allografts for salivary gland-type carcinoma* // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):387–393.e2. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.01.043.
- Mercier O, Kolb F, Darteville PG. *Autologous Tracheal Replacement: Surgical Technique and Outcomes* // *Thorac Surg Clin.* 2018;28(3):347–355. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.05.007
- Auchincloss HG, Wright CD. *Complications after tracheal resection and reconstruction: prevention and treatment* // *J Thorac Dis.* 2016;8(2):160–167. Doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.86.

26. Haseltine WA. Interview: commercial translation of cell-based therapies and regenerative medicine: learning by experience. Interview by Emily Culme-Seymour // *Regen Med*. 2011;6(4):431–435. Doi: 10.2217/rme.11.40.
27. Dhasmana A, Singh A, Rawal S. Biomedical grafts for tracheal tissue repairing and regeneration «Tracheal tissue engineering: an overview» // *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(5):653–672. Doi: 10.1002/term.3019
28. Damiano G, Palumbo VD, Fazzotta S, Curione F, Lo Monte G, Brucato VMB, Lo Monte AI. Current Strategies for Tracheal Replacement: A Review // *Life (Basel)*. 2021;11(7):618. Doi: 10.3390/life11070618.
29. Palumbo VD, Bruno A, Tomasello G, Damiano G, Lo Monte AI. Bioengineered vascular scaffolds: the state of the art // *Int J Artif Organs*. 2014;37(7):503–512. Doi: 10.5301/ijao.5000343. Epub 2014 Jul 4
30. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, Dodson A, Martorell J, Bellini S, Parnigotto PP, Dickinson SC, Hollander AP, Mantero S, Conconi MT, Birchall MA. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway // *Lancet*. 2008;372(9655):2023–2030. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)61598-6
31. Chiang T, Pepper V, Best C, Onwuka E, Breuer CK. Clinical Translation of Tissue Engineered Trachea Grafts // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(11):873–885. Doi: 10.1177/0003489416656646.
32. Gonfiotti A, Jaus MO, Barale D, Baiguera S, Comin C, Lavorini F, Fontana G, Sibila O, Rombola G, Jungebluth P, Macchiarini P. The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results // *Lancet*. 2014;383(9913):238–244. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)62033-4
33. Elliott MJ, De Coppi P, Spegginorin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, Crowley C, McLaren C, Fierens A, Vondryns D, Cochrane L, Jephson C, Janes S, Beaumont NJ, Cogan T, Bader A, Seifalian AM, Hsuan JJ, Lowdell MW, Birchall MA. Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: a 2-year follow-up study // *Lancet*. 2012;380(9846):994–1000. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60737-5.
34. Hamilton NJ, Kanani M, Roebuck DJ, Hewitt RJ, Cetto R, Culme-Seymour EJ, Toll E, Bates AJ, Comerford AP, McLaren CA, Butler CR, Crowley C, McIntyre D, Sebire NJ, Janes SM, O'Callaghan C, Mason C, De Coppi P, Lowdell MW, Elliott MJ, Birchall MA. Tissue-Engineered Tracheal Replacement in a Child: A 4-Year Follow-Up Study // *Am J Transplant*. 2015;15(10):2750–2757. Doi: 10.1111/ajt.13318
35. Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, Einarsson O, Gudbjartsson T, Le Guyader S, Henriksson G, Hermanson O, Juto JE, Leidner B, Lilja T, Liska J, Luedde T, Lundin V, Moll G, Roderburg C, Strömblad S, Sutlu T, Watz E, Seifalian A, Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study // *Lancet*. 2011;378(9808):1997–2004. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61715-7.
36. Claesson-Welsh L, Hansson GK; Royal Swedish Academy of Sciences. Tracheobronchial transplantation: The Royal Swedish Academy of Sciences' concerns // *Lancet*. 2016;387(10022):942. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00520-1
37. Teixeira da Silva JA. Ethical perspectives and ramifications of the Paolo Macchiarini case // *Indian J Med Ethics*. 2017;2(4):270–275. Doi: 10.20529/IJME.2017.048.
38. Lo Monte AI, Licciardi M, Bellavia M, Damiano G, Palumbo VD, Palumbo FS, Abruzzo A, Fiorica C, Pitarresi G, Cacciabaudo F et al. Biocompatibility and biodegradability of electrospun PHEA-PLA scaffolds: Our preliminary experience in a murine animal model // *Dig. J. Nanomat. Biostruct*. 2012;(7):841–851.
39. Александров В. Н., Калюжная-Земляная Л. И., Фирсанов Д. В. и др. Трансплантация тканеинженерной трахеи как альтернативы аллогенной трахеи // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*. 2017;176(4):110–114. [Aleksandrov VN, Kalyuzhnaya LI, Firsanov DV, Kriventsov AV, Kondratenko AA, Figurkina MA. Transplantation of tissue-engineering trachea as alternative to allogenic trachea. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2017;176(4):110–114. (In Russ.)].
40. Sun F, Pan S, Shi HC, Zhang FB, Zhang WD, Ye G, Liu XC, Zhang SQ, Zhong CH, Yuan XL. Structural integrity, immunogenicity and biomechanical evaluation of rabbit decellularized tracheal matrix // *J. Biomed. Mater. Res. Part A*. 2015;(103):1509–1519.
41. Batioglu-Karaaltin A, Karaaltin MV, Ovali E, Yigit O, Kongur M, Inan O, Bozkurt E, Cansiz H. In vivo tissue-engineered allogenic trachea transplantation in rabbits: a preliminary report // *Stem Cell Rev Rep*. 2015;11(2):347–356. Doi: 10.1007/s12015-014-9570-8
42. Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R, Vigolo S, Zanon GF, Parnigotto PP, Nussdorfer GG. Tracheal matrices, obtained by a detergent-enzymatic method, support in vitro the adhesion of chondrocytes and tracheal epithelial cells // *Transpl Int*. 2005;18(6):727–734. Doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00082.x.
43. Berg M, Ejnell H, Kovács A, Nayakawde N, Patil PB, Joshi M, Aziz L, Rådberg G, Hajizadeh S, Olausson M, Sumitran-Holgersson S. Replacement of a tracheal stenosis with a tissue-engineered human trachea using autologous stem cells: a case report // *Tissue Eng Part A*. 2014;20(1–2):389–397. Doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0514.
44. Гилевич И. В., Сотниченко А. С., Карал-Оглы Д. Д. и др. Исследование биологической совместимости тканеинженерной конструкции трахеи в эксперименте in vivo на лабораторных приматах // *Бюллетень эксперимент. биологии и мед.* – 2017. – Т. 164, № 12. – С. 744–748. [Gilevich IV, Sotnichenko AS, Karal-Ogly DD et al. Issledovaniye biologicheskoy sovместimosti tkaneinzhenernoy konstruktsiiy trakhei v eksperi_mente in vivo na laboratornykh primatakh // *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2017; 164(12):744–748. (In Russ.)].
45. Акопов А. Л., Папаян Г. В., Горбунков С. Д. и др. Возможности флуоресцентной визуализации в оценке реvascularизации гетеротопически трансплантированного сегмента трахеи приматов // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов.* – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 80–85. [Akovov AL, Papayan GV, Gorbunkov SD, Orlov SV, Karal-Ogly DD, Kaplanyan PA, Gubareva EA, Kuevda EV, Kuznetsova DM. Fluorescence imaging in evaluating the revascularization of heterotopically transplanted primate trachea segment // *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(2):80–85. (In Russ.)]. Doi 10.15825/1995-1191-2020-2-80-85.
46. Tan Q, Liu R, Chen X, Wu J, Pan Y, Lu S, Weder W, Luo Q. Clinic application of tissue engineered bronchus for lung cancer treatment // *J Thorac Dis*. 2017;9(1):22–29. Doi: 10.21037/jtd.2017.01.50
47. Демидчик Е. Ю., Жарков В. В., Подгайский В. Н. и др. Трансплантация тканеинженерной трахеи (случай из практики) // *Вопросы онкологии.* – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 283–286. [Demidchik EYu, Zharkov VV, Podgajskij VN, Isajkina JaI, Lavrinovich KJu. Trachea transplantation (case report) // *Problems in oncology*. 2019;65(2):283–286. (In Russ.)]. Doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-2-283-286.
48. Park HS, Park HJ, Lee J, Kim P, Lee JS, Lee YJ, Seo YB, Kim DY, Ajiteru O, Lee OJ, Park CH. A 4-Axis Technique for Three-Dimensional Printing of an Artificial Trachea // *Tissue Eng Regen Med*. 2018;15(4):415–425. Doi: 10.1007/s13770-018-0136-8.
49. Cannella V, Piccione G, Altomare R, Marino A, Di Marco P, Rusotto L, Di Bella S, Purpari G, Gucciardi F, Cassa-

ta G, Damiano G, Palumbo VD, Santoro A, Russo Lacerna C, Lo Monte AI, Guercio A. Differentiation and characterization of rat adipose tissue mesenchymal stem cells into endothelial-like cells // *Anat Histol Embryol*. 2018;47(1):11–20. Doi: 10.1111/ah.12318.

50. Gustafsson Y, Haag J, Jungebluth P, Lundin V, Lim ML, Baiguera S, Ajallouei F, Del Gaudio C, Bianco A, Moll G, Sjöqvist S, Lemon G, Teixeira AI, Macchiarini P. Viability and proliferation of rat MSCs on adhesion protein-modified PET and PU scaffolds // *Biomaterials*. 2012;33(32):8094–8103. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.060.

51. Shi H, Wang W, Lu D, Li H, Chen L, Lu Y, Zeng Y. Cellular biocompatibility and biomechanical properties of N-carboxyethylchitosan/nanohydroxyapatite composites for tissue-engineered trachea // *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2012;40(1–2):120–124. Doi: 10.3109/10731199.2011.597760.

52. Huang L, Wang L, He J, Zhao J, Zhong D, Yang G, Guo T, Yan X, Zhang L, Li D, Cao T, Li X. Tracheal suspension by using 3-dimensional printed personalized scaffold in a patient with tracheomalacia // *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3323–3328. Doi: 10.21037/jtd.2016.10.53.

53. Huang L, Wang L, He J, Zhao J, Zhong D, Yang G, Guo T, Yan X, Zhang L, Li D, Cao T, Li X. Tracheal suspension by using 3-dimensional printed personalized scaffold in a patient with tracheomalacia // *J Thorac Dis*. 2016;8(11):3323–3328. Doi: 10.21037/jtd.2016.10.53.

54. Athanasiou KA, Eswaramoorthy R, Hadidi P, Hu JC. Self-organization and the self-assembling process in tissue engineering // *Annu Rev Biomed Eng*. 2013;(15):115–136. Doi: 10.1146/annurev-bioeng-071812-152423.

55. Go T, Jungebluth P, Baiguera S, Asnaghi A, Martorell J, Ostertag H, Mantero S, Birchall M, Bader A, Macchiarini P. Both epithelial cells and mesenchymal stem cell-derived chondrocytes contribute to the survival of tissue-engineered airway transplants in pigs // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):437–443. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.002.

56. Dikina AD, Strobel HA, Lai BP, Rolle MW, Alsberg E. Engineered cartilaginous tubes for tracheal tissue replacement via self-assembly and fusion of human mesenchymal stem cell constructs // *Biomaterials*. 2015;(52):452–462. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.073.

Информация об авторах

Акопов Андрей Леонидович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, зав. кафедрой клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М. Г. Привеса, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: akopovand@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8698-7018.

Ильин Андрей Андреевич – канд. мед. наук, врач – торакальный хирург НИИ хирургии и неотложной медицины, ассистент кафедры клинической анатомии и оперативной хирургии им. проф. М. Г. Привеса, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия,

Сидельникова Элина Валерьевна – студентка, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sidelnikova.ellina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1250-8763.

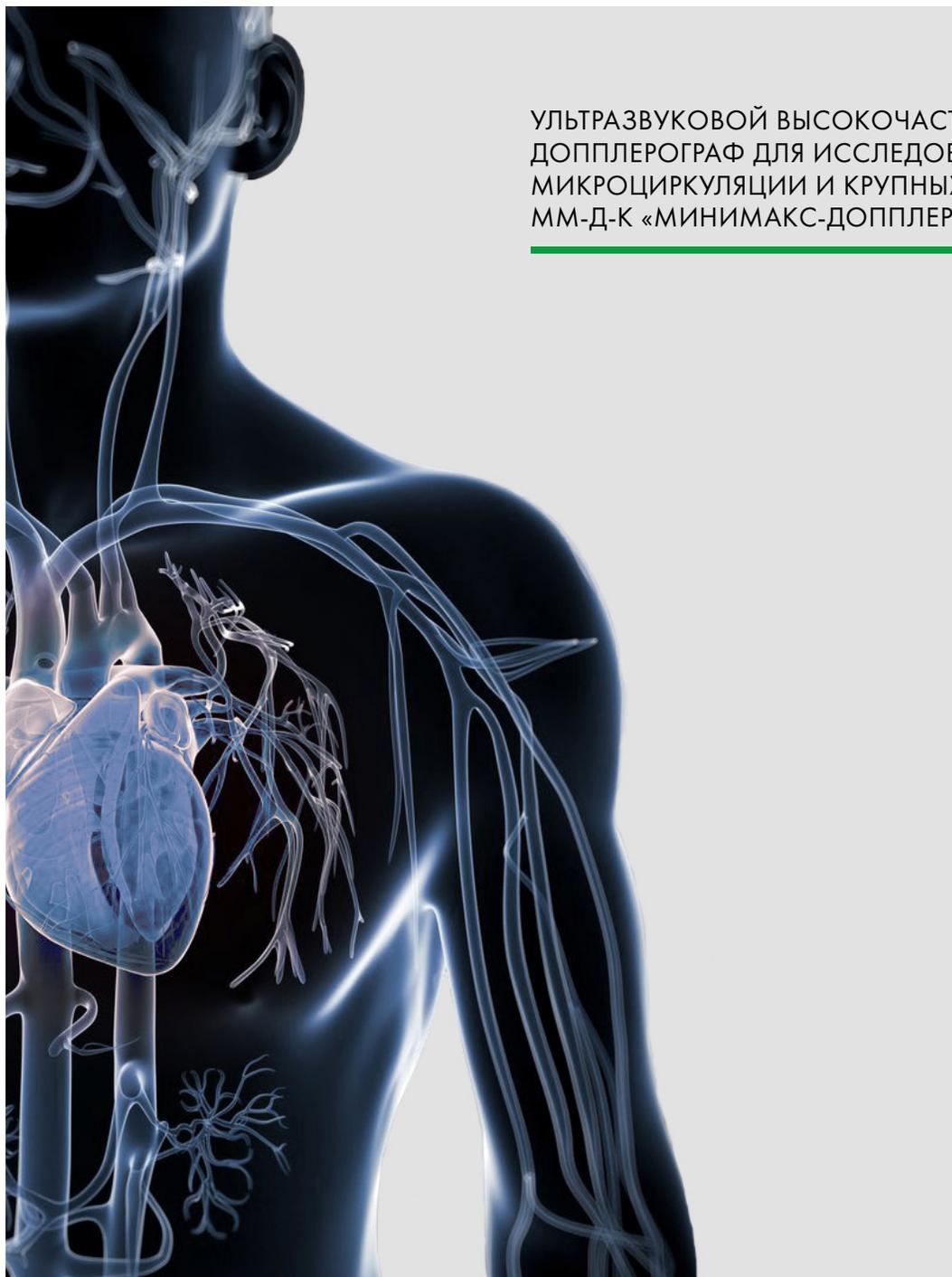
Authors information

Akopov Andrey L. – doctor of medical sciences, professor, Head of the department of thoracic surgery of institute of surgery and emergency medicine, Head of the department of clinical anatomy and operative Surgery named after professor M. G. Privesa, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: akopovand@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8698-7018.

Ilin Andrey A. – candidate of medical sciences, Thoracic surgeon of the department of thoracic surgery of institute of surgery and emergency medicine, Assistant of the department of clinical anatomy and operative Surgery named after professor M. G. Privesa, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: andrewilyin@icloud.com, ORCID: 0000-0002-3859-636X.

Sidelnikova Ellina V. – Student of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, e-mail: sidelnikova.ellina@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1250-8763.

ДИАГНОСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ОДНОВРЕМЕННО С ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИЕЙ



УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ
ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ
ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Россия, 197101, Санкт-Петербург,
Петроградская наб., д. 34, лит. Б

тел./факс: +7 (812) 234-38-95,
+7 (812) 702-19-46

<http://minimax.ru>
raziat_minimax@mail.ru





ООО «СП Минимакс»

Компания была образована в 1992 г. на базе НИИ Токов Высокой Частоты, НПО «Биофизприбор» и МНТК «Микрохирургия глаза». Миссия компании заключается в разработке новых медицинских технологий в различных направлениях медицины, позволяющих осуществлять скрининговую превентивную диагностику, индивидуально подбирать фармакологическое, физиотерапевтическое лечение, снижать до минимума риск послеоперационных осложнений, осуществлять индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации.

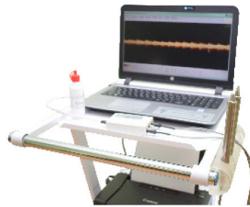
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Диагностика микроциркуляции одновременно с традиционной доплерографией.

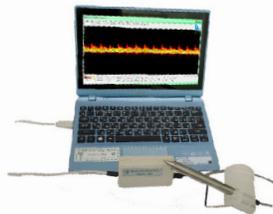
Исследование микроциркуляторного тканевого кровотока выводит общую диагностику кровоснабжения на иной качественный уровень, что дает врачам возможность коррекции фармакологического, физиотерапевтического, хирургического лечения, а также динамического контроля в условиях реанимации.



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К
(ММ-Д-К) КОМПЛЕКТАЦИЯ ЖК



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ НБ



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ НЕТ

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- терапия;
- кардиология;
- реаниматология;
- сосудистая хирургия;
- нейрохирургия;
- микрохирургия;
- травматология;
- неврология;
- эндокринология;
- физиотерапия, реабилитация;
- функциональная диагностика;
- челюстно-лицевая хирургия;
- стоматология;
- отоларингология;
- гинекология;
- урология;
- дерматология, косметология.

ВАРИАНТЫ ИСПОЛНЕНИЯ ДАТЧИКОВ



ТРАНСКУТАННЫЙ
КОМПЛЕКТ

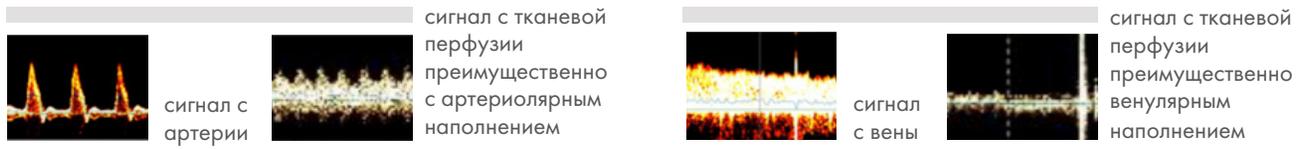


СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ



ХИРУРГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ

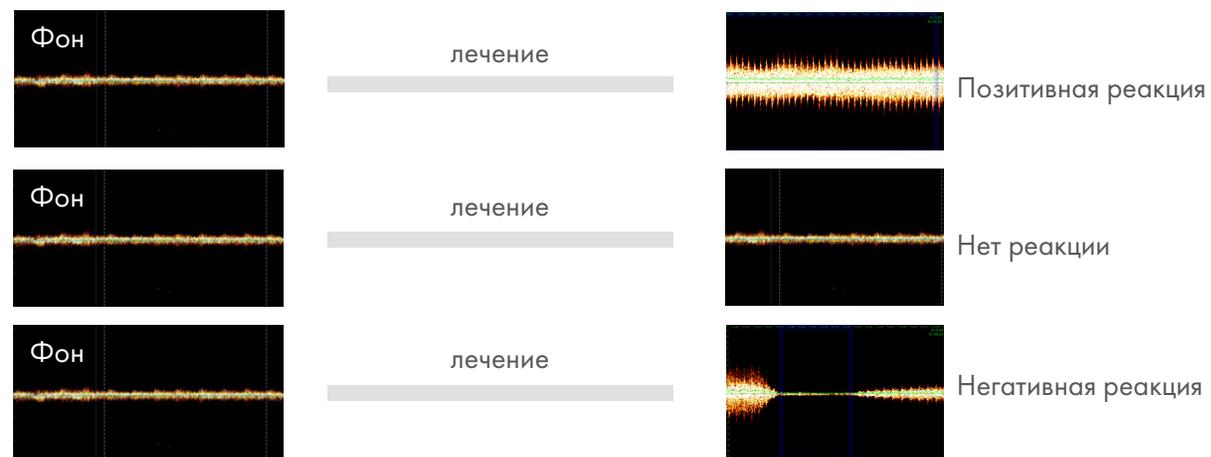
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГИ В ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ



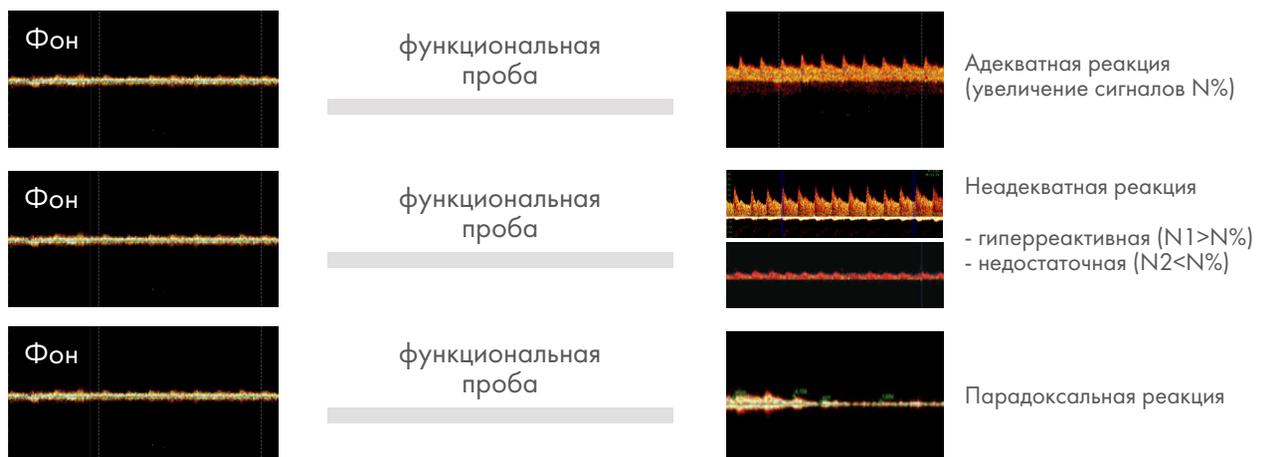
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, НЕ ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГОВ В ТРАДИЦИОННОЙ УЗДГ



КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ - ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



ДИАГНОСТИКА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Метод высокочастотной доплерографии (в дальнейшем ВЧД) в отличие от традиционной доплерографии позволяет оценивать тканевый кровоток одновременно с измерением скорости кровотока в крупных сосудах, что ставит общую диагностику на иной качественный уровень.

Микроциркуляторное русло наиболее динамично реагирует на фармакологические, физиотерапевтические и хирургические воздействия, что позволяет осуществлять индивидуальный скрининговый контроль и корректировку лечения.

Применения метода ВЧД по областям медицины:

- 1. Терапия, кардиология, дерматология, эндокринология, физиотерапия, реабилитация:** выявление локальных и системных нарушений микроциркуляции и дисфункции эндотелия. Скрининговый подбор и контроль медикаментозного, физиотерапевтического лечения повышает качество и сокращает сроки лечения.
- 2. Функциональные пробы,** оценивающие дисфункцию эндотелия с применением ВЧД чувствительнее традиционной пробы Целермайера, что в свою очередь позволяет диагностировать сосудистые нарушения, провести профилактические мероприятия и в итоге понизить число сосудистых осложнений.
- 3. В эндокринологии** ВЧД позволяет контролировать уровень тканевого кровотока при диабетической микро- и макроангиопатии, что очень важно для профилактики и лечения диабетической стопы.
- 4. Кардиохирургия** – интраоперационный контроль кровотока до, после и на момент шунтирования, измерение микроциркуляторного кровотока дистальнее анастомоза. Контроль формирования лимфо-венозных анастомозов позволяет оценить эффективность операции, значительно понизить риск послеоперационных осложнений.
- 5. Нейрохирургия** – интраоперационный контроль микроциркуляции при операциях на головном мозге и нервах, что позволяет контролировать эффективность проведенной операции, снижает уровень послеоперационных осложнений и сокращает период реабилитации.
- 6. Абдоминальная хирургия** – метод ВЧД позволяет интраоперационно определить границы зоны необратимой ишемии, уточнить объем опера-

ции, в результате минимизировать сроки реабилитации пациентов.

- 7. Травматология** – контроль жизнеспособности тканей, динамики заживления хронических язв. Транскутанный контроль кровоснабжения мышц и костного регенерата повышает качество и понижает сроки лечения.
- 8. Эфферентная терапия** – лечение больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при индивидуальном подборе плазмафереза - 50%-70% ускорение лечебного процесса.
- 9. Реаниматология** – индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации. Снижение процента летальных исходов при тяжелых случаях.
- 10. Гинекология, урология**
 - Использование метода ВЧД для контроля и коррекции лечения эректильной дисфункции
 - Контроль и коррекция PRP терапии при комплексном лечении гинекологических заболеваний.
 - Оценка эффективности лечения мочевого пузыря при различных заболеваниях - хронический цистит вне обострения, гиперактивность мочевого пузыря, диабетическая цистопатия, синдром хронической тазовой боли.
- 11. Психотерапия**
 - Контроль и коррекция фармакологического лечения различных нозологических форм неврологической патологии (например, стресс)
 - Контроль немедикаментозных способов устранения хронического стресса
 - Персонализированный медицинский контроль лицам испытывающим психо-эмоциональные перегрузки
- 12. Спортивная медицина**
 - Оценка качества адаптации к условиям внешней среды, смене часовых и климатических поясов. Анализ защитной реакции организма при перенапряжении, перетренированности, и так далее.
 - Ранняя диагностика критических состояний, оценка физического потенциала спортсмена в реальном режиме времени. Патологические или

защитные реакции сосудов, такие как спазмы, шунтирующий кровоток.

- Качество снабжения кислородом мышц, что позволит косвенно судить о газообмене. Качество кровоснабжения мышц, скорость капиллярного кровотока в зонах работы мышц, объемные и линейные скорости кровотока. Диагностика отеков в зоне кровоснабжения для ранней диагностики критических состояний и перетренированности.
 - Динамичный контроль и коррекция тренировочного процесса в реальном режиме времени.
- 13. Стоматология, ЧЛХ**
 - Исследование кровоснабжения тканей челюстно-лицевой области при пародонтитах различной степени тяжести, разработка показаний для оперативного метода их лечения, выявление патогенеза рецессии десневого края челюсти.
 - Исследование патологии пульпы зуба при диагностике и лечении кариеса зубов, контроль жизнеспособности мягких тканей лица в ране и определение показаний для метода хирургического лечения одонтогенных очагов инфекции, в том числе у больных с сердечно-сосудистой патологией.
 - Определение степени нарушения кровоснабжения пародонта и восстановлению кровоснабжения челюстей при их переломах в сравнительной оценке и определение показаний для различных методов фиксации отломков.
 - Определение значимости ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий развития при их хирургическом лечении.
 - Выявление риска развития кариозного процесса у детей с дисплазией соединительной ткани, в послеоперационном периоде у больных с анкилозами височно-нижнечелюстного сустава и разработка рекомендаций по оптимизации лечения этих групп больных.
 - Определение оптимальной высоты прикуса при зубном протезировании, а также влияния давления съемного зубного пластиночного протеза на протезное ложе, по кровоснабжению жевательных мышц.

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 подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

• *Фотографии* и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на изображении нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисунковую подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

• Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

• Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

- тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
- учебники, учебные пособия;
- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
- диссертации;
- авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. *Yonsei Med J.* 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A.A., Kokov A.N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2015;(1):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор *Т. Д. Власов*
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор *В. И. Амосов*
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 – *T. D. Vlasov*
Vice editor – *V. I. Amosov*
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