



Учредители:

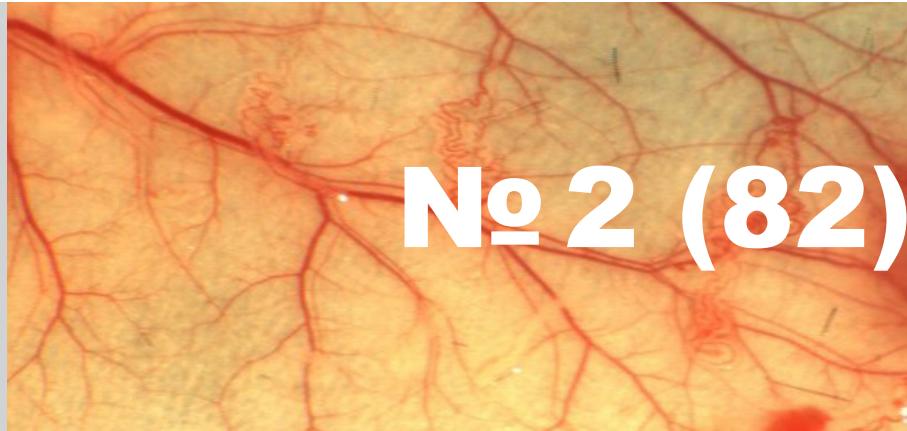
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
ООО «СП Минимакс»

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 21

2022



Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д.

Дисфункция эндотелия как типовое
патологическое состояние

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Кузнецов А. А., Маль Г. С.

Возможности применения ингибиторов PCSK9
у больных ишемической болезнью сердца
в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

**Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В.,
Лапин С. В., Холопова И. В., Блинова Т. В.,
Мазинг А. В., Галкина О. В., Анпилова А. О.,
Трофимов В. И., Власов Т. Д.**

Влияние гипертонической болезни
на микроциркуляторные нарушения у пациентов
с ревматоидным артритом

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

**Криштоп В. В., Румянцева Т. А.,
Никонорова В. Г., Пожилов Д. А.**

Особенности экспрессии nNOS и NeuN в коре
головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных
способностей при церебральной гипоперфузии
с кратковременной физической нагрузкой

4 Vlasova T. I., Petrishchev N. N., Vlasov T. D.

Endothelial dysfunction as the typical pathological
state

Original articles (clinical investigations)

16 Kuznetsov A. A., Mal G. S.

Application possibilities of PCSK9 inhibitors
in patients with coronary heart disease
in combination with type 2 diabetes mellitus

**26 Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V.,
Lapin S. V., Kholopova I. V., Blinova T. V.,
Mazing A. V., Galkina O. V., Anpilova A. O.,
Trophimov V. I., Vlasov T. D.**

Effect of hypertension on microcirculatory disorders
in patients with rheumatoid arthritis

Original articles (experimental investigations)

**37 Chrishtop V. V., Rumyantseva T. A.,
Nikonorova V. G., Pozhilov D. A.**

The nNOS and NeuN expression aspects
in the cerebral cortex of rats with different cognitive
abilities in cerebral hypoperfusion with short-term
physical exercise

<p>Кириязи Т. С., Ермаков А. В., Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Степанова Т. В., Лойко Д. Д., Кузнецова Н. А., Иванов А. Н. Влияние микрокамерных раневых покрытий на динамику микроциркуляторных реакций в зоне полнослойного дефекта кожи у белых крыс</p> <p>Васютина М. Л., Петрова А. Е., Бойкова В. В., Бойков Л. В., Скопичев В. Г., Королев Д. В. Исследование микроциркуляции сосудов брыжейки и кишечника крыс микроскопическим методом на оригинальной установке локальной абдоминальной декомпрессии</p> <p>Андреева И. В., Телия В. Д., Устарова М. Г. Особенности гемодинамики каудальной полой вены крыс в различные возрастные периоды</p>	<p>43 Kiriiazi T. S., Ermakov A. V., Savkina A. A., Lengert E. V., Stepanova T. V., Loiko D. D., Kuznetsova N. A., Ivanov A. N. The microchamber wound coatings effect on the microcirculatory reactions dynamics in the full-thickness skin defect area in white rats</p> <p>51 Vasutina M. L., Petrova A. E., Boykova V. V., Boykov L. V., Skopichev V. G., Korolev D. V. Laboratory rats mesenteric vessel and intestine microcirculation intravital microscopy using original local abdominal decompression unit</p> <p>64 Andreeva I. V., Telya V. D., Ustarova M. G. Rats caudal vena cava hemodynamics features in different age periods</p>
<p>Краткие сообщения</p> <p>Крылов В. В. Нетипичный случай ишемической митральной недостаточности: патогенетически обоснованное лечение</p> <p>Шаповалов А. С., Кебряков А. В., Гамзатов Т. Х., Светликов А. В., Горбунов Г. Н., Кащенко В. А., Ратников В. А. Применение локального катетерного тромболизиса в комплексном лечении артериального ковид- ассоциированного тромбоза</p>	
<p>72 Krylov V. V. Atypical case of ischemic mitral regurgitation: pathogenetically based treatment</p> <p>80 Shapovalov A. S., Kebriakov A. V., Gamzatov T. Kh., Svetlikov A. V., Gorbunov G. N., Ratnikov V. A., Kashchenko V. A. The management of COVID-associated thrombosis by local arterial thrombolysis</p>	
<p>Правила для авторов 86 Author guidelines</p>	

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

Т. Д. Власов (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),
N. Sh. Zagidullin (Ufa, Russia),
O. G. Zverev (Saint-Petersburg, Russia),
A. N. Ivanov (Saratov, Russia),
A. S. Izmaylov (Saint-Petersburg, Russia),
V. B. Koshelev (Moscow, Russia),
A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),
G. I. Lobov (Saint-Petersburg, Russia),
L. N. Maslov (Tomsk, Russia),
V. E. Milyukov (Moscow, Russia),
Nodar Mitagvaria (Tbilisi, Georgia),
K. M. Morozov (Moscow, Russia),
V. S. Nikiforov (Saint-Petersburg, Russia),
Axel Pries (Berlin, Germany),
Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal),
D. A. Starchik (Saint-Petersburg, Russia),
S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),
S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),
A. N. Shishkin (Saint-Petersburg, Russia)

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 Брилль А. Г. (Бирмингем, Великобритания),
профессор Бааге 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 Загидуллин Н. Ш. (Уфа),
д. м. н., профессор Зверев О. Г. (Санкт-Петербург),
д. м. н., доцент Иванов А. Н. (Саратов),
д. м. н., доцент Измайлова А. С. (Санкт-Петербург),
д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д. м. н., профессор 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 Карлotta (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: АП № 000141 от 08 апреля 1999 г.
Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-9025

Подписано в печать: 30.05.2022 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 189.

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15

Т. И. ВЛАСОВА¹, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ², Т. Д. ВЛАСОВ²

Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия 430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68

² 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 06.04.22 г.; принята к печати 21.05.22 г.

Резюме

В обзоре рассмотрены следующие проблемы: механизмы формирования физиологического и патологического фенотипов эндотелия, участие эндотелия в гематоваскулярном гомеостазе, иммунных процессах, воспалении, системной воспалительной реакции. Обсуждается вопрос об обратимости эндотелиальной дисфункции, участии в гематоваскулярном гомеостазе, иммунных процессах воспаления, системной воспалительной реакции и т. д. Анализируется обоснованность широкого использования термина «эндотелиит» при описании дисфункции эндотелия при различных заболеваниях, в том числе при COVID-19. Современные данные дают основание полагать, что эндотелиальная дисфункция – это своеобразное патологическое состояние, которое имеет как общие черты при многих заболеваниях, так и некоторые особенности в зависимости от доминирования того или иного фенотипа (при сепсисе, гиповолемическом шоке и т. д.). Обосновывается положение о дисфункции эндотелия как одном из универсальных механизмов эндогенезации и генерализации патологического процесса. Разработка методов целенаправленного влияния на фенотип и механизмы ремоделирования эндотелия – перспективное направление научных исследований.

Ключевые слова: эндотелий, фенотипы эндотелия, дисфункция эндотелия, эндотелиит**Для цитирования:** Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):4–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15

T. I. VLASOVA¹, N. N. PETRISHCHEV², T. D. VLASOV²

Endothelial dysfunction as the typical pathological state

¹ N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

68, Bol'shevistskaya str., Saransk, Russia, 430000

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

E-mail: tvlasov@yandex.ru

Received 06.04.22; accepted 21.05.22

Summary

The problems considered in the review are: mechanisms of formation of physiological and pathological endothelium phenotypes, endothelium involvement in hematovascular homeostasis, immune processes, inflammation, systemic inflammatory response. The reversibility of endothelial dysfunction, participation in hematovascular homeostasis, immune processes, inflammation, systemic inflammatory reaction, etc. are discussed. The validity conventional term «endotheliitis» for endothelial dysfunction in various diseases, including COVID-19 is analysed. We accept that endothelial dysfunction is a kind of pathological condition having both common features in many diseases and some features depending on the dominance of a particular phenotype (in sepsis, hypovolemic shock, etc.). The concept of endothelial dysfunction as the universal mechanism of endogenization and generalization of pathological process is proved. The development of methods affected on the phenotype and mechanisms of endothelial remodeling is a promising area of scientific research.

Keywords: endothelium, endothelial phenotypes, endothelial dysfunction, endotheliitis**For citation:** Vlasova T. I., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(2):4–15. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

Введение

Эволюция нашего понимания жизненно важных функций сосудистого эндотелия и различных проявлений его дисфункции в контексте развития большого числа заболеваний, основой патогенеза которых является как непосредственное повреждение анатомических структур сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и т. д.), так и опосредованное острое и хроническое нарушение микроциркуляции, формирует осознание фундаментальной роли клеток внутренней выстилки сосудов в физиологии и патологии.

Сосудистый эндотелий представляет собой клеточный монослой, покрывающий внутренние стени артерий, капилляров и вен и вместе с базальной пластинкой составляющий интиму сосудов, образуя гемосовместимую поверхность, оцениваемую в $3000\text{--}6000\text{ м}^2$ в организме человека, включающую в себя от 1 до $6\cdot10^{13}$ клеток [1].

С момента первого описания в 1865 г. и до начала 1970-х гг. эндотелий был охарактеризован как обширная, избирательно проницаемая поверхность, разделяющая сосудистые и интерстициальные компартменты тела и служащая в качестве барьера, регулирующего транспорт жидкости и макромолекул через сложную систему трансцеллюлярных везикул и межклеточных комплексов [2–6].

Активное изучение морфологии и физиологии сосудистой системы выявило неоднородность клеточной структуры эндотелия в зависимости от топографии и функциональных особенностей (различия в проницаемости сосудов от чрезвычайно низкой – гематоэнцефалический барьер – до высокой – клубочки почек, синусоидальные сосуды селезенки, печени, костного мозга) [7, 8]. Гетерогенность ЭК способствует их морфологическому и физиологическому разнообразию по всему сосудистому дереву [9].

Данные исследования продемонстрировали несостоительность научного восприятия эндотелия как простого инертного барьера, отделяющего клетки крови от окружающей ткани.

Важным концептуальным достижением в области сосудистой клеточной биологии стала демонстрация того, что эндотелиальная выстилка является источником различных биологически активных веществ, которые могут влиять на поведение других типов клеток в стенке сосуда (перициты, гладкие мышцы) и в циркулирующей крови (тромбоциты и лейкоциты).

Исследования классической биохимии и фармакологии, а также разработка надежных методов культивирования эндотелиальных клеток *in vitro* расширили представления о метаболических функциях эндотелия, включая биосинтез и деградацию вазоактивных медиаторов и активных форм кислорода, различных факторов роста, цитокинов и гормоноподобных веществ, транспорт и метаболизм липопротеинов, участие в ремоделировании компонентов внеклеточного матрикса [10–16].

Последние десятилетия функции ЭК активно изучаются с позиций иммунологии сосудистого гомеостаза. Известно, что иммунные функции присущи не только гемопоэтическим клеткам; многие

другие типы клеток могут демонстрировать базовые механизмы защиты от патогенов, в том числе и эндотелиальные. ЭК способны участвовать в иммунном ответе через эпигеномные механизмы, поэтому могут быстро реагировать на иммунологические вызовы. T. Krausgruber et al. [17] выявили сложную активность и регуляцию иммунных генов в структурных клетках, которую авторы предложили назвать «структурным иммунитетом». Наблюдаемые паттерны являются строго органоспецифичными и, по-видимому, модулируют обширные взаимодействия между структурными клетками и гемопоэтическими иммунными клетками [17, 18].

Реализация большого количества функций и эффективный контроль гомеостаза системы кровообращения базируется на гетерогенности ЭК. Важные фенотипические и физиологические различия между ЭК в разных частях артериального дерева, а также между артериями и венами оптимально поддерживают их заданные функции в этих сосудистых областях [1].

Высокая степень функциональной и фенотипической пластиичности ЭК контролируется как их пецифическими и физиологическими различиями между ЭК в разных частях артериального дерева, а также между артериями и венами оптимально поддерживают их заданные функции в этих сосудистых областях [1].

В частности, синтез NO может стимулироваться рецептор-зависимыми агонистами (ацетилхолин, брадикинин), рецептор-независимыми агонистами (кальциевые ионофоры), а также колебаниями кровотока [23–24]. При увеличении напряжения сдвига выделение NO увеличивается за счет быстрой активации eNOS с усилением экспрессии гена eNOS при активации транскрипции промотора eNOS [25].

Особый интерес вызывает способность ЭК преобразовывать механические стимулы во внутреклеточные сигналы, влияющие на клеточные функции, например, на пролиферацию, апоптоз, миграцию, проницаемость и ремоделирование [26]. Исследования механизмов механотрансдукции напряжения сдвига и циклической деформации показали, что несколько важных, с физиологической точки зрения, генов активируются при ненарушенном ламинарном потоке, в отличие от ситуации с низкоскоростным потоком. К ним относятся гены ЦОГ-2 (индуцируемая изоформа циклооксигеназы), eNOS и марганецзависимой супероксиддисмутазы — ферментов, участвующих в реализации антитромботических, антиадгезивных, противовоспалительных и антиоксидантных характеристик эндотелия [27].

По данным S. S. Banerjee et al. [28], односторонний ламинарный поток индуцирует активацию ключевых факторов транскрипции (KLF2, KLF4, Nrf2), что приводит к многофункциональному вазопротекторному фенотипу; напротив, нарушение нормальной скорости кровотока способствует усиленной экспрессии фактора транскрипции NFκB, что определяет экспрессию генов провоспалительного фенотипа.

Таким образом, в настоящее время эндотелий описывается как активный эндокринный орган, динамически поддерживающий гемоваскулярный гомеостаз и реагирующий на химические и физические стимулы

изменением метаболизма и экспрессией определенных генов. Сложная система вне- и внутриклеточного сигналинга ЭК, определяющая формирование физиологического или патологического фенотипа с включением различных программ клеточного поведения, нуждается в дальнейшем изучении. Ежегодно публикуется более 20 000 результатов научных исследований (по данным PubMed), посвященных физиологии и патофизиологии эндотелия. Учитывая большой научный интерес, важными проблемами остаются отсутствие четких определений ряда патологических состояний эндотелия и терминологическая неточность в представлении результатов исследований, что оказывает существенное негативное влияние на восприятие новых данных, как членами научного сообщества, так и практическими специалистами. Зачастую термины «активация эндотелия», «эндотелиальная дисфункция», «эндотелиит», «васкулит», «эндотелиопатия», «васкулопатия» используются как синонимы, что, по нашему мнению, не является верным и не дает возможности восприятия концепции повреждения эндотелия как патофизиологического явления, лежащего в основе развития огромного числа патологических состояний и нозологических форм, по сути, являющегося универсальным механизмом эндогенезации любого тяжелого острого и хронического воспалительного процесса, а также, вероятно, вносящего существенный вклад в старение организма в целом.

Эндотелий – ведомый или ведущий?

(Роль эндотелия в воспалении.

Понятие эндотелиита)

Определяя важнейшую роль эндотелия в поддержании гемоваскулярного гомеостаза, следует отметить, что ЭК обладают определенным физиологическим лимитом адаптивной реакции на действие стимулов различной природы, превышение которого неизбежно будет сопряжено с повреждением эндотелия.

В данном аспекте принципиальным представляется рассмотрение роли эндотелия в воспалении. Эндотелиальные клетки являются основными участниками и регуляторами воспалительных реакций.

При воспалении решающую роль играют различные изменения активности эндотелия. Эти изменения включают в себя увеличение проницаемости, расширение сосудов, усиление экстравазации лейкоцитов и повышение коагуляции и тромбообразования.

С момента описания J. Cohnheim (1889) классических сосудистых явлений в очаге острого воспаления было неоднократно продемонстрировано, что эндотелиальные клетки являются основными важнейшими участниками и регуляторами воспалительных реакций [5, 29].

Действие повреждающих факторов различной природы (гипоксия, токсические вещества, механическое гемодинамическое повреждение, молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами (PAMP), продуктов их действия (молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP)), а также медиаторов воспаления вызывают стимуляцию эндотелия, или активацию I типа. Данная реакция опосредуется рецепторами, связанными с G-белком (GPCR), она

проходящая, спонтанно прекращающаяся в течение 10–20 мин, не приводит к устойчивым морфологическим или функциональным изменениям.

Механизм стимуляции эндотелия зависит от триггерного агента и, как правило, сопряжен с выбросом ряда медиаторов воспаления и мобилизацией содержимого гранул ЭК на клеточную поверхность [17, 30]. Сущность активации I типа сводится к увеличению кровотока в очаге воспаления, повышению сосудистой проницаемости, снижению тромборезистентности эндотелия. Биологическая роль данного ответа эндотелия с позиции защитно-приспособительных явлений определяется необходимостью привлечения достаточного количества иммунокомпетентных клеток, создания условий для их активности, а также ограничению повреждения очагом воспаления.

Необходимость более длительной и эффективной регуляции воспалительного процесса приводит к реализации следующей стадии эндотелиального ответа, регулируемой цитокинами (IL1, TNF, интерфероном-гамма и др.) – активации эндотелия II типа [31]. Отличительной чертой этой формы ответа ЭК является большая продолжительность по времени (часы) и включение скоординированной программы генетической регуляции состояния ЭК.

Основным механизмом данного вида ответа эндотелия является цитокин-зависимая активация плейотропных факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-каппа-В (NF_κB), приводящая к изменению экспрессии генов и синтезу белков. Первоначально данные белки были описаны как «антигены активации эндотелия» [32]. Впоследствии данные белки были обнаружены и идентифицированы в экспериментах на культурах эндотелиальных клеток человека *in vitro* после их инкубации с цитокинами, эти эффекторные белки включают основные антигены гистосовместимости класса II, участвующие в презентации антигена, индуцируемые эндотелиально-лейкоцитарные молекулы адгезии (ELAM-1 и VCAM-1), прокоагулянтные молекулы, такие как тканевой фактор, и секретируемые эндотелием цитокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1). Отдельного внимания заслуживает интенсификация свободнорадикальных процессов и продукция активных форм кислорода (АФК) как механизм реализации ряда реакций врожденного иммунитета и активации ЭК [33]. С одной стороны, АФК активно участвуют в активации ЭК, но при неконтролируемой прогрессии свободнорадикального окисления и несостоительности компенсаторных систем могут способствовать повреждению эндотелия [34].

Таким образом, действие патогенных факторов и медиаторов воспаления стимулирует локализованный, скоординированный во времени двухфазный ответ эндотелиальных клеток с модуляцией функциональной активности, запуском транскрипции ряда генов и последующей экспрессией белков «проводникового эндотелиального фенотипа», играющих важную роль в регуляции локального воспалительного процесса [35, 36].

Особое значение имеет обратимость указанных изменений: при прекращении действия триггерного агента ЭК способны ингибировать транскрипционные факторы «провоспалительных» генов и активировать экспрессию «вазопротекторных» генов, восстанавливая свой физиологический фенотип.

Таким образом, активация эндотелия как вариант его клеточного ответа, предположительно, не является повреждением, выступая в качестве варианта адаптивного изменения на действие патогенных факторов [37, 38].

Другая ситуация складывается при чрезмерной выраженности флогогенного фактора, распространенному повреждению тканей и дисрегуляции иммунологического ответа с преобладанием провоспалительной стимуляции (гиперцитокинемией).

Классическим примером такого состояния является сепсис. Согласно одному из последних определений, сепсис представляет собой угрожающую жизни дисфункцию органов вследствие нерегулируемой реакции организма на инфекцию, включающую множественные патологические процессы, такие как системное воспаление, коагулопатию и системную дисрегуляцию сосудистого тонуса, приводящие к полиорганной недостаточности [39].

Из определения следует, что активация эндотелия сосудов является важным компонентом патогенеза сепсиса, который, вероятно, играет ключевую роль [40].

Принимая во внимание рассмотренное выше физиологическое адаптационное значение активации эндотелия, следует отметить, что данный ответ ЭК в ситуации сепсиса также является «попыткой» организма контролировать течение воспалительного процесса [41]. Но учитывая выраженность тканевого повреждения, уровень циркулирующих PAMP, DAMP и цитокинов, вовлеченность фактически всех ЭК организма, данный ответ эндотелия, безусловно, не является достаточным для регуляции воспаления на системном уровне. Это приводит к срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и системному повреждению эндотелия с последующей гибелью большого количества ЭК, что сопровождается дисрегуляцией сосудистого тонуса, процессов гемостаза и потерей базовой барьера функции. Роль ЭК как регуляторов сосудистого тонуса утрачивается из-за нарушения функционирования механотрансдукторной системы, iNOS-опосредованного перепроизводства NO на этапе системной активации и потери межклеточных щелевых соединений, необходимых для интегративного контроля тонуса сосудов [40].

При сепсисе под действием провоспалительных факторов (АФК, цитокинов TNF- α , IL-1 β) активируются металлопротеиназы, гепариназа и гиалуронидаза, и системно разрушается гликокаликс ЭК. Деградация эндотелиального гликокаликса сосудов представляет собой один из самых ранних и наиболее значимых участков повреждения при сепсисе [42].

Коагулопатия как важный компонент нарушения микроциркуляции, инициируемая эндотелиальным ответом на системном уровне и повреждением ЭК, связана не только с усилением выработки прокоагу-

лянтных молекул (фактор фон Виллебранда (vWF), тканевой фактор (TF) и ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1)) [40], подавлением эндотелиальной экспрессии антикоагулянтов (тромбомодулина и рецептора протеина C) [43], но и увеличением выделения эндотелием микрочастиц, которые способны усиливать коагуляционный потенциал [44]. Прогрессирование эндотелиального повреждения, в конечном итоге, может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) у пациентов с сепсисом.

Указанные изменения приводят к нарушению перфузии тканей, развитию их гипоксического повреждения и последующей органной недостаточности. Соответственно, системная активация и повреждение эндотелия сосудов являются важнейшими компонентами патогенеза полиорганной дисфункции при сепсисе [45].

Отдельных комментариев заслуживает состояние эндотелия при критических несептических состояниях, характеризующихся гипотензией (кардиогенный, гиповолемический, анафилактический шоки с развитием микрососудистых изменений и полиорганной дисфункции с неблагоприятным исходом). Сложность и гетерогенность данных состояний, а также значение ЭК в регуляции микроциркуляции определяют необходимость исследования патогенеза эндотелиальных повреждений и их роли в прогрессировании патологии и развитии осложнений [46].

Изучение влияния снижения артериального давления (АД) как физического фактора показало угнетение реакции потокзависимого расширения периферических артерий, что может быть рациональным ответом для восстановления АД и (или) предотвращения дальнейшего снижения АД после острой гипотензии у здоровых людей [47].

При развитии гиповолемического шока эндотелиальные функции претерпевают существенные изменения под влиянием гипоксии ЭК и реперфузии (реанимационные мероприятия). Гипоксия в данном случае выступает важнейшим триггером к активации ЭК, приводя к высвобождению вазоактивных веществ, медиаторов воспаления и тромбообразования, увеличению митохондриальных активных форм кислорода и высвобождению апоптогенных белков [48]. Указанные процессы сопровождаются изменением цитоскелета ЭК и нарушением структуры гликокаликса эндотелия, что вызывает повреждение защитного эндотелиального барьера и приводит к увеличению сосудистой проницаемости [49, 50].

Иная патофизиологическая ситуация складывается при развитии анафилактического шока. В данном случае важнейшую роль играют тучные клетки, а основными триггерами для запуска процессов активации эндотелия выступают биологически активные вещества, высвобождаемые во время анафилаксии (TNF- α , IL-6, гистамин, РАФ, кинины и активные формы кислорода). Данные факторы вызывают быстрое ремоделирование актинового цитоскелета и дестабилизацию межклеточных соединений эндотелия, приводящую к образованию промежутков

между ЭК и результирующей гиперпроницаемости. Другой важнейший механизм действия медиаторов анафилаксии связан с активацией eNOS и массивным образованием NO через путь PI3Kinase-Akt, который воздействует на соседние гладкомышечные клетки, вызывая вазодилатацию [51]. Сочетание системного расширения сосудов микроциркуляторного русла и экстравазации жидкости, а также любой сопутствующей депрессии сердечной деятельности завершается картиной смешанного или распределительного шока при анафилаксии [52].

Интерес представляет тот факт, что при несептических критических состояниях, так же как и при сепсисе, процесс активации эндотелия запускается системно, что приводит к выраженным гемодинамическим нарушениям, а последующее повреждение ЭК их усугубляет, определяя прогрессирование гемостатических расстройств. Кроме того, актуальной проблемой современной реаниматологии является формирование «посттравматической эндотелиопатии», которая представляет собой системный ответ ЭК в ситуации гиповолемического шока, приводящий к нарушению целостности эндотелиального барьера с прогрессированием экстравазации жидкости и гиперкоагуляцией [53]. Клинически это проявляется прогрессирующим отеком и гипоксией тканей, что способствует развитию полиорганной дисфункции и летальному исходу [54]. Таким образом, состояние эндотелия при критических несептических состояниях также характеризуется как острое опосредованное системное повреждение ЭК с реализацией программы клеточного поведения «стимуляция – активация – повреждение (клеточная смерть)» на уровне всего организма.

Возвращаясь к вопросу о терминологии, следует отметить, что состояние эндотелия при критических состояниях разными авторами описывается как «дисфункция», «эндотелиит», «активация».

Безусловно, понятие «дисфункция» достаточно широко, если рассматривать его с позиции изменения функциональной активности, привычной для физиологических условий. Но возникает вопрос: закономерно и правильно ли ожидать физиологической активности от биологической структуры, находящейся в условиях острого повреждения? Будет ли это способствовать ее адаптации и адекватному ответу на действие патогенного фактора?

В частности, в условиях развития воспаления ЭК являются важнейшим регуляторами данного процесса, и понимание адаптивности/дезадаптивности микрососудистых изменений является не только важнейшей задачей для фундаментальной науки, но и имеет большое прикладное значение с позиции поиска терапевтических подходов.

Можно предположить, что адаптивность и дезадаптивность зависят от контекста и времени. Согласно классическим представлениям о защитной роли воспаления как типового патологического процесса, и локальная вазодилатация, и повышенная сосудистая проницаемость, и активация коагуляции помогают предотвратить распространение инфекции и токсических продуктов тканевого повреждения и

ускорить заживление. Все вышеперечисленное определяет защитно-приспособительные черты данного процесса, вероятно, определяя активацию эндотелия как физиологический ответ.

Однако если активность или длительность действия флогогенного фактора высока и (или) возможности иммунологической резистентности не адекватны, происходит прогрессирование воспалительного процесса с его «выходом» на системный уровень и повсеместным вовлечением ЭК в последовательность процессов стимуляции-активации-повреждения с учетом гетерогенности их популяции. Принципиальным, на наш взгляд, является запуск программ клеточной смерти (апоптоза, некроза, анойкиса) как наиболее частого варианта поведения ЭК в условиях системного воспаления или критической гиповолемии [55, 56]. В данной ситуации вопрос функции/дисфункции сублетально поврежденных или погибших клеток, вероятно, неуместен. Важно отметить, что даже при наличии серьезных микроциркуляторных изменений, в частности, связанных с сепсисом, некоторые ЭК (с учетом их локализации) все еще могут быть функциональными с точки зрения их реакции на биологически активные вещества [57].

С позиции оценки функции эндотелия как целостного органа, при его системном повреждении происходит утрата его контролирующих влияний с формированием выраженного снижения сосудистого тонуса, диффузного изменения перфузии тканей, генерализованного повышения проницаемости и гиперкоагуляции. На этой стадии трудно представить какое-либо адаптивное преимущество данных реакций на организменном уровне.

Использование термина «эндотелиит» также нуждается в некоторых комментариях. Традиционно суффиксы -itis (лат.)/-ит (русс.) используются в терминах, обозначающих воспалительные заболевания. Термин для воспаления сосудистой стенки уже давно существует – это «васкулит».

Понятие васкулита и различных его форм от капиллярита до артерита надежно вошло в фундаментальную медицину и клиническую практику, в частности, в ревматологическую [58]. В настоящее время системные васкулиты рассматриваются как группа гетерогенных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалением кровеносных сосудов, обычно поражающим различные сосудистые бассейны и органы и гораздо реже проявляющимся локально, отражая ограниченное проявление системного васкулита [59]. Вопросы этиологии и патогенеза данных состояний активно обсуждаются до настоящего времени [60].

Общим для всех вариантов васкулита является аутоиммунное воспаление сосудистой стенки с последующими изменениями кровообращения и повреждением тканей. С данных позиций, васкулит – это, скорее, модель реакции на определенные триггеры, а не конкретная нозологическая единица [61].

Гетерогенность данной группы патологических состояний, а также наличие заболеваний, имитирующих клиническую картину васкулита [62], затрудняет изучение патогенеза и ограничивает ожидания

универсальности механизмов повреждения компонентов сосудистой стенки и окружающих тканей. Традиционно повреждение сосудистой стенки определяется прикреплением иммунных комплексов или антител к эндотелию сосудов и последующим запуском иммунологических механизмов повреждения тканей, как комплементзависимых, так и цитотоксических [63].

В отдельных литературных источниках «васкулит» и «эндотелиит» выступают как синонимы [64]. Но любое воспаление подразумевает процесс с вовлечением большого количества различных клеточных элементов, в том числе и ЭК. При рассмотрении эндотелия как органа следует отметить, что все его клетки, даже с учетом их гетерогенности, все-таки являются эндотелиоцитами. Восприятие воспаления как внутриклеточного процесса отдельных ЭК в принципе невозможно. С учетом возникающих, на первый взгляд, противоречий и осознания регуляторной роли ЭК в воспалении, имеется необходимость уточнения и пояснения данного термина.

Термин «эндотелиит» первоначально использовался для описания патологического процесса роговицы, который классически проявляется отеком роговицы, сопровождающимся воспалительными клеточными отложениями или преципитатами роговицы [65]. Вопрос этиологии данного процесса долгое время оставался не ясным: сообщалось о разных причинах эндотелиита, включая микробные, аутоиммунные, лекарственные и экологические воздействия. Более поздние исследования все более убедительно свидетельствуют о микробной этиологии [66, 67].

Новую востребованность данный термин получил с началом пандемии COVID-19. При анализе количества публикаций по ключевому слову «endotheliitis» в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed зарегистрировано увеличение числа публикаций с 26 в 2018 г. до 146 в 2021 г. Новые данные свидетельствуют о роли эндотелия сосудов в патогенезе коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) и связанных с ней осложнений. Большое число исследований подтверждают, что сосудистый эндотелиит при COVID-19 вызывает системное воспаление и коагулопатию, которые являются ключевыми факторами патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома [68–70]. Изучение механизмов ответа и повреждения ЭК при эндотелиите на фоне COVID-19, так же как и при более ранних упоминаниях данного термина, демонстрирует некую универсальность пути «стимуляция – активация – повреждение», но выявляет одну принципиально важную особенность.

ЭК в своем физиологическом состоянии активно экспрессируют рецептор интегрального мембранных белка ангиотензинпревращающего фермента-2, рецепторы сиаловой кислоты, трансмембранные сериновую протеазу 2 и индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса (CD147) [71], которые являются рецепторами для вируса, а следовательно, они могут быть напрямую инфицированы SARS-CoV-2.

Уже с начала пандемии были представлены доказательства инфицирования SARS-CoV-2 ЭК в нескольких органах и системной эндотелиальной активации и повреждения, включая апоптоз [72].

Несмотря на то, что первоначально в качестве основных механизмов эндотелиита при COVID-19 отмечались разрушение гликокаликса и запуск программ клеточной гибели на фоне гиперцитокинемии, гипоксии, большого количества циркулирующих DAMP (как и при сепсисе), невозможно игнорировать наличие инфекционного агента в ЭК и его возможности модулировать программы клеточного поведения.

Данное направление исследований показало, что влияние инфекции SARS-CoV-2 на клетки-мишени заключается в подавлении экспрессии клеточных генов, нарушении синтеза белка, работы внутриклеточных транспортных систем, что искажает адаптивный клеточный ответ [73, 74].

Изменения ЭК были зарегистрированы при их инфицировании другими вирусными агентами (вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типов, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, герпеса 6 типа), что определяется исследователями как способностью вируса к цитопатическому эффекту и тропностью к ЭК, так и влиянием продуктов деструкции тканей [75, 76].

Помимо COVID-19 и герпесвирусной инфекции, наиболее исследованным является поражение эндотелия при гриппе. ЭК являются мишенью для вируса гриппа. Установлено более 107 генов-мишеней, активность которых модулируется на фоне инфицирования вирусом гриппа А [77].

Подобные изменения характеризуются снижением активности натриевой помпы, повреждением межклеточных плотных контактов, активацией выработки цитокинов (TNF, IL6, TLR4, VEGFR, IL-10, IL-1 β и CXCL8) [77, 78], выраженным снижением экспрессии eNOS и модуляцией экспрессии PAI-1 [79]. Данные внутриклеточные изменения сопровождались значительным увеличением проницаемости эндотелиального барьера, активацией микротромбобобразования и тяжелым течением воспалительного процесса.

Следует отметить, что наличие инфекционного агента внутри клетки, с одной стороны, запускает программу клеточной гибели, а с другой, является стимулом иммунной системы, опосредуя комплементзависимые и цитотоксические механизмы разрушения клеток. Данный факт, безусловно, усугубляет повреждение ЭК при инфицировании вирусными агентами.

Таким образом, сосудистый эндотелиит предполагается рассматривать как иммунно-воспалительную реакцию ЭК на патогенные стимулы, характеризующуюся изменением функционирования генома на фоне инвазии инфекционного возбудителя. При этом невозможно рассматривать полноценное воспаление в монослое клеток, которым является эндотелий. Поэтому несмотря на «воспалительное» происхождение термина «эндотелиит», он имеет ограниченное применение и отражает воспалительные изменения эндотелия, но не воспаление как патологический процесс в целом.

Ее величество эндотелиальная дисфункция – ключ к пониманию эндогенеза заболеваний

Рассмотрев модуляцию функциональной активности эндотелия при различных ситуациях, связанных с острым воспалительным процессом, необходимо отметить огромный научный интерес к изменению функций эндотелия при различных хронических соматических заболеваниях.

Термин «эндотелиальная дисфункция» активно используется исследователями и практическими специалистами во всем мире более 30 лет.

Открытие нормальных гомеостатических функций ЭК легло в основу концепции эндотелиальной дисфункции, определяемой как неспособность ЭК выполнять свои обычные функции. До настоящего времени существует представление о дисфункции эндотелиальных клеток в самом широком ее понимании, которое включает в себя совокупность различных неадаптивных изменений функционального фенотипа, которые имеют важное значение для регуляции локального сосудистого тонуса и окислительно-восстановительного баланса, гемостаза и ангиогенеза, а также для координации острых и хронических воспалительных реакций в организме [11]. На основании представленного выше материала следует отметить, что в координации острых воспалительных процессов в ситуации локального повреждения ткани патогеном модуляция ЭК во многом носит адаптивный характер, направленный на ограничение данного повреждения и элиминацию патогена, что уже ограничивает восприятие данного явления как дисфункции.

Более точным представляется определение: «Дисфункция эндотелия – стойкое изменение структуры и (или) функциональной активности эндотелия, приводящее к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям» [37].

Исходя из определения, становится понятным, что существуют клинические ситуации, когда действие триггерных факторов в условиях определенного пространственно-временного континуума приводит к реализации клеточной программы «стимуляция – активация – ремоделирование». И именно функциональное ремоделирование можно рассматривать с позиции медленно реализующегося повреждения, которое приводит к длительному изменению функции клетки (рисунок).

Эволюцию взглядов на эндотелиальную дисфункцию возможно проследить на примере развития концепции атерогенеза. Ранние характеристики дисфункции эндотелия были даны R. Ross, J. A. Glomset как реакция интимы сосудов на травму, вызванную различными веществами (окисленным холестерином, компонентами сигаретного дыма, гипергомоцистемией, гипергликемией и т. д.) или измененными гемодинамическими силами [80]. В дальнейшем список патофизиологических стимулов эндотелия был существенно расширен [81, 82].

С открытием эндотелиальных молекул адгезии возникло предположение о наличии связи между программой воспалительной активации ЭК и дис-

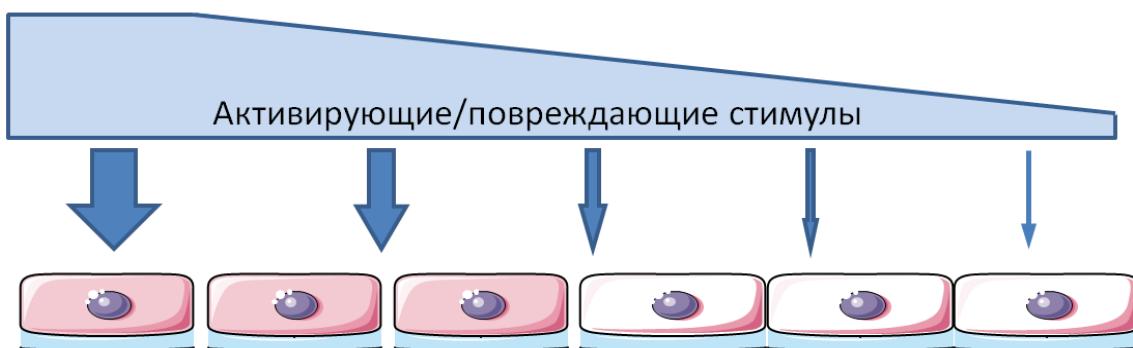
функцией эндотелия при атерогенезе [83], которое подтвердилось при открытии способности активированных сосудистых клеток (эндотелия, гладких мышц) секретировать цитокины, генерируя локализованные межклеточные аутокринные и паракринные взаимодействия внутри стенки сосуда, привлекая иммунокомпетентные клетки и формируя сложную иммунорегуляторную сеть [84].

Позднее было доказано, что различные патофизиологические стимулы запускают передачу внутриклеточных сигналов через NFкB [85].

Несмотря на системность модуляции программы клеточного поведения ЭК при их хронической стимуляции, нельзя не прокомментировать данные изменения в локальном контексте. Большое число исследований посвящено эндотелиальной дисфункции в конкретном органном или тканевом участке микроциркуляторного русла. Существует тесная связь между локальной эндотелиальной функцией и атеросклеротическим структурным ремоделированием, что свидетельствует о том, что при атеросклерозе периферических и коронарных артерий локальные факторы, в дополнение к системным механизмам, влияют на эндотелиальную функцию на местном уровне [86, 87].

Отдельного внимания заслуживает модуляция функции эндотелия при особом физиологическом состоянии – беременности – и ее нарушения с формированием тяжелых осложнений как для матери, так и для плода. Неспособность эндотелия демонстрировать нормальную адаптацию к состоянию беременности определяет развитие преэклампсии [88]. Этиологические факторы развития данного состояния активно обсуждаются. Неполное ремоделирование спиральных артерий провоцирует прогрессирующую нарушение кровоснабжения в системе «матер – плод». Возникающая в результате плацентарная ишемия приводит к активации ЭК и увеличению эндотелиальной продукции цитокинов, особое значение среди которых играют ангиогенные факторы (sFlt-1, sEng) [89]. Следует отметить, что при наличии выраженного локального контекста эндотелиальной дисфункции при преэклампсии системные нарушения эндотелиальной функции и гемодинамики материнского организма достигают критического уровня с запуском программы опосредованного системного эндотелиального повреждения [90, 91].

Таким образом, воспринимать варианты эндотелиальной дисфункции как локального явления, следует с определенной долей условности. Клинические проявления нарушения функции эндотелия в рамках определенного региона/ткани/органа определяются наличием дополнительного местного триггерного фактора активации эндотелия (например, гемодинамического), ускоряющего проявления эндотелиальной дисфункции именно в данном регионе. В действительности наличие локуса хронически действующего триггерного фактора для ЭК будет способствовать изменению их фенотипа и вторичной активации механизмов, запускающих процесс ремоделирования эндотелия на организменном уровне.



Активация эндотелия

Воспалительный фенотип:

- повышение адгезивности;
- повышение проницаемости;
- повышение тромбогенности.

Повреждение эндотелия

Значительные по силе активирующие, или даже повреждающие, стимулы вызывают активацию эндотелия, которая адекватна стимулу. При чрезмерном стимуле эта активация сопровождается повреждением эндотелия, что имеет негативный эффект. Длительная стимуляция эндотелия приводит к его функциональному ремоделированию и нарушению функциональных свойств, что и является основой его «дисфункции»

Significant activating or injuring stimuli cause activation of the endothelium adequate to the stimulus. With an excessive stimulus this activation is accompanied by endothelium damage making negative effect. Prolonged stimulation of the endothelium leads to its functional remodeling and functional properties change making the basis of its «dysfunction»

Системный контекст эндотелиальной дисфункции и ее роль в эндогенезии заболеваний можно продемонстрировать на примере взаимосвязи сахарного диабета II типа, резистентности к инсулину, метаболического синдрома и риска развития сердечно-сосудистой патологии. Одним из важных патогенетических звеньев, вероятно, является способность загруженных липидами адипоцитов генерировать провоспалительные цитокины и адипокины (длительно действующий триггерный фактор), которые могут локально и системно стимулировать NF κ B-зависимые пути в других клетках-мишениях, включая ЭК, особенно в регионах с турбулентными гемодинамическими потоками (дополнительный местный фактор активации ЭК) [92].

Другой вероятный механизм утраты физиологического состояния ЭК при хронических заболеваниях, старении – дефицит эндотелиальных клеток-предшественников, индуцированный действием тех же патофизиологических триггерных факторов (конечных продуктов усиленного гликирования, активных форм кислорода, цитокинов, бактериальных эндотоксинов и т. д.) [93].

Таким образом, длительное действие триггерных патофизиологических стимулов на ЭК запускает в них программу провоспалительной активации с изменением регуляции генома и последующим ремоделированием, что приводит к развитию дисфункции эндотелия с хроническим нарушением регуляции микроциркуляции органов и тканей и развитием осложнений.

В заключение следует отметить, что терминологическая неточность и сложность дифференцированного подхода к определению патологического состоя-

Дисфункция эндотелия

Хроническая перестройка:

- уменьшение тромборезистентности;
- уменьшение вазодилатации;
- повышение адгезивности.

Ремоделирование эндотелия

яния эндотелия определены универсальностью механизмов повреждения ЭК. В действительности, и при активации эндотелия в ситуации острого воспаления как локального процесса, и при остром опосредованном повреждении ЭК на фоне системного воспаления (сепсис, ОРДС, ДВС-синдром и т. д.) или гиповолемических состояний, и при хроническом опосредованном повреждении ЭК (эндотелиальной дисфункции), и даже при «эндотелиите» варианты клеточного поведения и большинство механизмов повреждения ЭК являются универсальными для вышеуказанных состояний. Реализация программы «стимуляция – активация – повреждение (клеточная смерть)» характерно для острых воспалительных процессов и критических гиповолемических состояний. При локальном процессе повреждение ЭК ограничивается очагом воспаления и играет защитно-приспособительную роль. При системном воздействии на эндотелий цитокинов и других стимулирующих факторов происходит выполнение данной стратегии в большинстве ЭК организма с запуском программ клеточной смерти как наиболее частого варианта поведения ЭК, что характеризуется системными гемодинамическими и коагулопатическими расстройствами.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция может быть рассмотрена как патологическое состояние, возникающее при длительном действии патофизиологических стимулов на ЭК, являющееся результатом реализации программы эндотелиального повреждения по пути «стимуляция – активация – повреждение (ремоделирование)», что постепенно приводит к нарушению регуляции микроциркуляции органов и тканей и развитию осложнений. Наличие локальных вариантов дисфункции эндотелия опре-

деляется дополнительной стимуляцией актуальными локальными триггерами и не исключает системной роли данного патологического состояния как основного механизма эндогенизации заболеваний. Более того, дисфункция эндотелия носит универсальный характер, который включает в себя нарушение вазомоторной функции, повышение проницаемости, повышение адгезионной способности (увеличение адгезии лейкоцитов), а также уменьшение тромбо-резистентности сосудов [94]. Универсальность этих изменений, которые можно описать как «эндотелиальная дисфункция», позволяет рассматривать ее на системном уровне как типовую. Это означает, что перечисленные нарушения эндотелия при хронических заболеваниях являются универсальными и входят в комплекс звеньев патогенеза различных заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, системные васкулиты, и многих других.

Теоретически, дисфункция эндотелия является обратимым процессом. Однако на сегодняшний день терапевтические подходы сосредоточены на устраниении известных факторов риска, что зачастую невозможно. Перспектива развития данного направления заключается в целенаправленном воздействии на механизмы ремоделирования ЭК с возможностью восстановления естественного эндотелиального фенотипа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Krüger A, Mrowietz C, Lendlein A, Jung F. Interaction of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) with platelets in vitro: Influence of platelet concentration and reactivity // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;(55):111–120.
13. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Physiol. Rev.* 2006;(86):279–367. Doi: 10.1152/physrev.00012.2005/
14. Moncada S, Higgs EA, vane JR. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation // *Lancet.* 1977;(1):18–20. Doi: 10.1016/S0140-6736(77)91655-5.
15. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1990;(323):22–27. Doi: 10.1056/NEJM199007053230105.
16. Tailor A, Cooper D, Granger DN. Platelet–Vessel Wall Interactions in the Microcirculation // *Microcirculation.* 2005;(12):275–285. Doi: 10.1080/10739680590925691.
17. Krausgruber T, Fortelny N, Fife-Gerned V et al. Structural cells are key regulators of organ-specific immune responses // *Nature.* 2020;583(7815):296–302. Doi: 10.1038/s41586-020-2424-4.
18. Mai J, Virtue A, Shen J, Wang H, Yang XF. An evolving new paradigm: Endothelial cells – conditional innate immune cells // *J. Hematol. Oncol.* 2013;(6):61–74. Doi: 10.1186/1756-8722-6-61.
19. Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102. [Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (the review) // Arterial'naya Gipertensiya=Arterial Hypertension. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.
20. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms // *Circ. Res.* 2007;(100):158–173. Doi: 10.1161/01.RES.0000255691.76142.4a.
21. Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium // *J. Thromb. Haemost.* 2013;(11):46–66. Doi: 10.1111/jth.12253.
22. Veikkola T, Lohela M, Ikenberg K, Mäkinen T, Korrif T, Saaristo A, Petrova T, Jeltsch M, Augustin HG, Alitalo K. Intrinsic versus microenvironmental regulation of lymphatic endothelial cell phenotype and function // *FASEB J.* 2003;17(14):2006–2013. Doi: 10.1096/fj.03-0179com. PMID: 14597670.
23. Kuchan MJ, Frangos JA. Role of calcium and calmodulin in flow-induced nitric oxide production in endothelial cells // *The American journal of physiology.* 1994;(266):C628–C636.
24. Sessa WC. eNOS at a glance // *Journal of cell science.* 2004;(117):2427–2429.
25. Xiao Z, Zhang Z, Ranjan V, Diamond SL. Shear stress induction of the endothelial nitric oxide synthase gene is calcium-dependent but not calcium-activated // *J. Cell Physiol.* 1997;(171):205–211. Doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199705)171:2<205::AID-JCP11>3.0.CO;2-C.
26. Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, Dejana E, Schultz DA, Engelhardt B, Cao G, DeLisser H, Schwartz MA. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress // *Nature.* 2005;(437):426–431. Doi: 10.1038/nature03952.
27. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;(18):677–685.
28. Banerjee SS, Lin Z, Atkins GB, Greif DM, Rao RM, Kumar A, Feinberg MW, Chen Z, Simon DI, Luskinskas FW. et

al. *KLF2 Is a Novel Transcriptional Regulator of Endothelial Proinflammatory Activation* // *J. Exp. Med.* 2004; (199): 1305–1315. Doi: 10.1084/jem.20031132.

29. Pober J, Sessa W. *Evolving functions of endothelial cells in inflammation* // *Nat. Rev. Immunol.* 2007; (7): 803–815. Doi: 10.1038/nri2171.

30. Armingol E, Officer A, Harismendy O, Lewis NE. *Deciphering cell-cell interactions and communication from gene expression* // *Nat. Rev. Genet.* 2021; 22(2): 71–88. Doi: 10.1038/s41576-020-00292-x.

31. Pober JS, Cotran RS. *Cytokines and endothelial cell biology* // *Physiological reviews*. 1990; (70): 427–451.

32. Pober JS, Bevilacqua MP, Mendrick DL, Lapierre LA, Fiers W, Gimbrone MA, Jr. *Two distinct monokines, interleukin 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen on the surface of cultured human vascular endothelial cells* // *Journal of immunology*. 1986; (136): 1680–1687.

33. Craige SM, Kant S, Keaney JF. *Reactive oxygen species in endothelial function – from disease to adaptation* // *Circ. J.* 2015; 79(6): 1145–1155.

34. Steven S, Münzel T, Daiber A. *Exploiting the pleiotropic antioxidant effects of established drugs in cardiovascular disease* // *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(8): 18185–18223.

35. Gimbrone MA Jr, García-Cerdeña G. *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis* // *Circ Res.* 2016; 118(4): 620–636. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. PMID: 26892962; PMCID: PMC4762052.

36. Hattori Y, Hattori K, Machida T, Matsuda N. *Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication* // *Biochem Pharmacol.* 2022; (197): 114909. Doi: 10.1016/j.bcp.2022.114909.

37. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. *Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин?* // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 76–84. [Vlasov TD, Petrishchev NN, Lazovskaya OA. *Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly?* // Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2020; 17(2): 76–84. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.

38. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Münzel T. *Targeting vascular (endothelial) dysfunction* // *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174(12): 1591–1619.

39. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)* // *JAMA*. 2016; 315(8): 801–810.

40. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellogg JA, Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Murray P, De Backer D. *ADQI XIV Work Group, The endothelium in sepsis* // *Shock*. 2016; 45(3): 359–370.

41. Skibsted S, Jones AE, Puskarich MA, Arnold R, Sherwin R, Trzeciak S, Schuetz P, Aird WC, Shapiro NI. *Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis* // *Shock*. 2013; 39(5): 427–432.

42. Sullivan RC, Rockstrom MD, Schmidt EP, Hippenstein JA. *Endothelial glycocalyx degradation during sepsis: Causes and consequences* // *Matrix Biol Plus*. 2021; (12): 100094. Doi: 10.1016/j.mbpplus.2021.100094.

43. Levi M, van der Poll T. *Inflammation and coagulation* // *Crit. Care Med.* 2010; 38(2 Suppl): S26–S34.

44. Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG et al. *Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes* // *Circulation*. 2000; (101): 841–843.

45. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. *Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges* // *Pharmacol. Ther.* 2017; (177): 56–66.

46. Ince C, De Backer D, Mayeux PR. *Microvascular Dysfunction in the Critically Ill* // *Crit Care Clin.* 2020; 36(2): 323–331. Doi: 10.1016/j.ccc.2019.11.003. PMID: 32172816.

47. Iwamoto E, Yamada Y, Katayose M, Sakamoto R, Neki T, Sugawara J, Ogoh S. *Acute hypotension attenuates brachial flow-mediated dilation in young healthy men* // *Eur J Appl Physiol*. 2020; 120(1): 161–169. Doi: 10.1007/s00421-019-04260-0. PMID: 31701274.

48. Gulati A. *Vascular Endothelium and Hypovolemic Shock* // *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; 14(2): 187–195. Doi: 10.2174/1570161114666151202210221.

49. Naumann DN, Hazeldine J, Midwinter MJ, Hutchings SD, Harrison P. *Poor microcirculatory flow dynamics are associated with endothelial cell damage and glycocalyx shedding after traumatic hemorrhagic shock* // *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 84(1): 81–88. Doi: 10.1097/TA.00000000000001695.

50. Richards JE, Samet RE, Grissom TE. *Scratching the Surface: Endothelial Damage in Traumatic Hemorrhagic Shock* // *Adv Anesth.* 2021; (39): 35–51. Doi: 10.1016/j.aan.2021.07.003.

51. Nguyen SMT, Rupprecht CP, Haque A, Pattanaik D, Yusin J, Krishnaswamy G. *Mechanisms Governing Anaphylaxis: Inflammatory Cells, Mediators, Endothelial Gap Junctions and Beyond* // *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15): 7785. Doi: 10.3390/ijms22157785.

52. Nakamura T, Murata T. *Regulation of vascular permeability in anaphylaxis* // *Br. J. Pharmacol.* 2018; (175): 2538–2542. Doi: 10.1111/bph.14332.

53. Jenkins DH, Rappold JF, Badloe JF, Berséus O, Blackbourne L, Brohi KH, Butler FK, Cap AP, Cohen MJ, Davenport R, et al. *THOR Position Paper on Remote Damage Control Resuscitation: Definitions, Current Practice and Knowledge Gaps* // *Shock*. 2014; 41(Suppl. 1): 3–12.

54. Wu F, Chipman A, Pati S, Miyasawa B, Corash L, Kozar RA. *Resuscitative Strategies to Modulate the Endotheliopathy of Trauma: From Cell to Patient* // *Shock*. 2020; 53(5): 575–584. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001378. PMID: 31090680; PMCID: PMC6842415.

55. Pober JS, Min W, Bradley JR. *Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death* // *Annu Rev Pathol.* 2009; (4): 71–95. Doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092155. PMID: 18754744.

56. Gill SE, Rohan M, Mehta S. *Role of pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis in murine sepsis-induced lung injury in vivo* // *Repir. Res.* 2015; 16(1): 109.

57. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL. *The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects* // *Crit Care Med.* 2006; (34): 403–408.

58. Watts RA, Robson J. *Introduction, epidemiology and classification of vasculitis* // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(1): 3–20. Doi: 10.1016/j.bepr.2018.10.003. PMID: 30526896.

59. Ooi JD, Deng J, De Souza AWS. *Editorial: Autoimmune Vasculitis – Advances in Pathogenesis and Therapies* // *Front Immunol.* 2021; (12): 720257. Doi: 10.3389/fimmu.2021.720257.

60. Demir S, Sönmez HE, Özen S. *Vasculitis: Decade in Review* // *Curr Rheumatol Rev.* 2019; 15(1): 14–22. Doi: 10.214/1573397114666180726093731. PMID: 30047330.

ОБЗОРЫ / REVIEWS

61. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature // *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;17(4):218–226. Doi: 10.1177/1534734618804982. PMID: 30501545.

62. Kötter I, Reinhold-Keller E. Vasculitis-Mimics [Vasculitis mimics] // *Z Rheumatol*. 2019;78(1):24–30. Doi: 10.1007/s00393-018-0581-8. PMID: 30627843.

63. Salama AD. Genetics and pathogenesis of small-vessel vasculitis // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(1):21–30. Doi: 10.1016/j.berh.2018.10.002. PMID: 30526895.

64. Ермилов В. В., Барканов В. Б., Барканова О. Н. и др. Клинико-анатомические особенности SARS-CoV-2 с острой геморрагической некротизирующей энцефалопатией // *Архив патологии*. – 2021. – Т. 83, № 1. – С. 35–43. [Ermilov VV, Barkanov VB, Barkanova ON, Dorozev NA, Filatov VE. Clinical and anatomical features of SARS-CoV-2 with acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy // *Arkhiv Patologii*. 2021;83(1):35–43. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/patol20218301135.

65. Waring GO, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function // *Ophthalmology*. 1982;89(6):531–590.

66. Schiefer C, Asanad S, Rubin B, Munir WM, Saeedi OJ. Corneal Endotheliitis Associated with a Methicillin Resistant Pyogenic Liver Abscess // *J Clin Exp Immunol*. 2020;5(3):120–122. Doi: 10.33140/jcei.05.03.03. PMID: 32596693. PMCID: PMC7319184.

67. Zapata LF, Paulo JD, Restrepo CA, Velásquez LF, Montoya AET, Zapata MA. Infectious endotheliitis: a rare case of presumed mycotic origin // *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1459–1461.

68. Поражение нервной системы при COVID-19 / В. В. Белопасов, Я. Яшу, Е. М. Самойлова, В. П. Баклаущев // *Клин. практика*. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 60–80. [Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in covid-19 // *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):60–80. (In Russ.). J. Doi: 10.17816/clinpract34851.

69. Becker RC. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020;50(3):499–511.

70. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney JFM, Watad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics // *Lancet Rheumatol*. 2021;3(3):e224–e233.

71. Gkogkou E, Barnasas G, Vougas K, Trougakos IP. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators // *Redox Biol*. 2020;(36):101615. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101615.

72. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, An dermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Russchitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418.

73. Banerjee AK et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses // *Cell*. (183):1325–1339.e21.

74. Pawlica P, Yario TA, White S et al. SARS-CoV-2 expresses a microRNA-like small RNA able to selectively repress host genes // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(52):e2116668118. Doi: 10.1073/pnas.2116668118.

75. Локтионова И. Л., Покровский М. В., Рагулина Б. А. и др. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // *Науч. ведомости. Сер.: Медицина. Фармация*. Вып. 17/1. – 2012. – № 4 (123). – С. 20–31. [Loktionova IL, Pokrovskiy MV, Ragulina VA, Titareva LV, Denisuk TA, Stupakova EV, Sytnik MV, Saroyan KV, Losenok SA. The status of vascular endothelium function in infectious diseases of various etiologies // *Nauchnye vedomosti, Seriya Medicina. Farmaciya*. 2012. № 4 (123);17/1: 20–31. (In Russ.)].

76. Kühnl A, Rien C, Spengler K, Kryeziu N, Sauerbrei A, Heller R, Henke A. Characterization of coxsackievirus B3 replication in human umbilical vein endothelial cells // *Med Microbiol Immunol*. 2014;203(4):217–229. Doi: 10.1007/s00430-014-0333-6. PMID: 24615265.

77. Han T, Lai Y, Jiang Y, Liu X, Li D. Influenza A virus infects pulmonary microvascular endothelial cells leading to microvascular leakage and release of pro-inflammatory cytokines // *Peer J*. 2021;(9):e11892. Doi: 10.7717/peerj.11892. PMID: 34414033; PMCID: PMC8344683.

78. Herold S, Becker C, Ridge KM, Budinger GR. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment // *Eur Respir J*. 2015;45(5):1463–1478. Doi: 10.1183/09031936.00186214. PMID: 25792631.

79. Марченко В. А., Барашкова С. В., Зелинская И. А. и др. Экспрессия эндотелиальных факторов в клетках эндотелия человека при инфекции, вызванной вирусом гриппа A(H1N1) pdm09 (Orthomyxoviridae; *Alphainfluenzavirus*) // *Вопросы вирусологии*. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 198–210. [Marchenko VA, Barashkova SV, Zelinskaya IA, Toropova YG, Ramsay ES, Zhilinskaya IN. Modulation of endothelial factors activity in human endothelial cells in influenza A(H1N1)pdm09 virus infection // *Problems of Virology*. 2021;66(3):198–210. (In Russ.)]. Doi: 10.36233/0507-4088-48.

80. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis // *Science*. 1973;(180):1332–1339.

81. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword // *Nature reviews Immunology*. 2006;(6):508–519.

82. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.

83. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosgenesis // *Science*. 1991;251:788–791.

84. Steinberg D. The LDL modification hypothesis of atherosogenesis: an update // *Journal of lipid research*. 2009; (5(Suppl)):S376–S381.

85. Müssbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, Schmid JA. Cell Type-Specific Roles of NF-κB Linking Inflammation and Thrombosis // *Frontiers in Immunology*. 2019;10. Doi: 10.3389/fimmu.2019.00085.

86. Corban MT, Prasad A, Nesbitt L, Loeffler D, Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Local Production of Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in the Coronary Circulation Is Associated With Coronary Endothelial Dysfunction in Humans // *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e009881. Doi: 10.1161/JAHA.118.009881. PMID: 30371230; PMCID: PMC6201458.

87. Heinen Y, Stegemann E, Sansone R, Benedens K, Wagstaff R, Balzer J, Rassaf T, Lauer T, Kelm M, Heiss C. Local association between endothelial dysfunction and intimal hyperplasia: relevance in peripheral artery disease // *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):e001472. Doi: 10.1161/JAHA.114.001472. PMID: 25648609; PMCID: PMC4345872.

88. Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia // *J Endocrinol*. 2017;232(1):R27–R44. Doi: 10.1530/JOE-16-0340.

89. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol*. 2020; 6(76(14)):1690–1702. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.014. PMID: 33004135.

90. Bakrania BA, Spradley FT, Drummond HA, LaMarca B, Ryan MJ, Granger JP. *Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction* // *Compr Physiol*. 2020;11(1):1315–1349. Doi: 10.1002/cphy.c200008. PMID: 33295016; PMCID: PMC7959189.

91. Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. *Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia* // *Life (Basel)*. 2020;10(10):239. Doi: 10.3390/life10100239. PMID: 33066445; PMCID: PMC7602169.

92. Kloting N, Bluher M. *Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome* // *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2014;15(2):277–287.

93. Kang H, Ma X, Liu J, Fan Y, Deng X. *High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction* // *Diab Vasc Dis Res*. 2017;14(5):381–394. Doi: 10.1177/1479164117719058. PMID: 28718318.

94. Власов Т. Д., Нестерович И. И., Шиманьски Д. А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – № 18(2). – 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.

Информация об авторах

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, Национальный исследовательский Мордовский государственный

университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lazmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4760-2394.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tvlasov@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Authors information

Vlasova Tatyana I. – MD, Dr. Sci. (Med.), docent, head of the Department of Normal and Pathological physiology, N. P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Petrishchev Nikolay N. – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor of the Department of Pathophysiology with the course of clinical pathophysiology, Head of the Center for Laser Medicine, Pavlov University, Head of the Russian Association for Regional Hemodynamics and Microcirculation, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lazmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4760-2394.

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, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

УДК 616.12-005.4:085.272.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25

А. А. КУЗНЕЦОВ¹, Г. С. МАЛЬ²

Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

¹ Государственное бюджетное учреждение Московской области «Московская областная больница им. проф. Розанова В. Н.», Московская область, г. Пушкино, Россия

141206, Россия, Московская область, г. Пушкино, ул. Авиационная, д. 35

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Россия

305004, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

E-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.22 г.; принята к печати 14.05.22 г.

Резюме

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) требует усиленной вторичной профилактики. Цель исследования – оценить возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. **Материалы и методы.** В исследование включены 77 больных ИБС, разделенных на две группы: без СД 2 типа (n=39) – первая группа, и с сопутствующим СД 2 типа (n=38) – вторая группа. До начала исследования все пациенты получали комбинацию максимально переносимой дозы Аторвастатина и Эзетимиба и не достигли целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), после этого в лечение добавляли Алирокумаб. У всех пациентов на протяжении 12 месяцев оценивали показатели липид-транспортной системы, гликированный гемоглобин и динамику изменения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. **Результаты.** После начала лечения Алирокумабом в первой группе целевых показателей ХС ЛПНП достигли 97,4 % (n=38), во второй группе – 94,7 % (n=36). Уровень ХС ЛПНП в первой группе снизился с 2,27 [2,21; 2,35] до 1,15 [1,07; 1,28] ммоль/л (на 49,1 %, p<0,001), во второй группе – с 2,32 [2,27; 2,36] до 1,17 [1,12; 1,19] ммоль/л (на 49,6 %, p<0,001). Выявлена прямая статистически значимая корреляция между концентрацией ХС ЛПНП с другими показателями липидного обмена. **Заключение.** Полученные результаты применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с очень высоким сердечно-сосудистым риском демонстрируют снижение уровня ХС ЛПНП на 73,9 % в группе больных ИБС и на 74,2 % в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 типа. В первой группе целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 97,4 % пациентов, во второй группе – 94,7 %. Достигнутый гиполипидемический эффект одновременно сочетался с уменьшением толщины комплекса интима-медиа в группе больных ИБС: для правой общей сонной артерии – на 7,8 %, для левой – на 10,9 %; в группе больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа: для правой общей сонной артерии – на 8,3 %, для левой – на 8,1 %.

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9, алирокумаб, вторичная профилактика, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Кузнецов А. А., Маль Г. С. Возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):16–25. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25.

UDC 616.12-005.4:085.272.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25

А. А. KUZNETSOV¹, Г. С. MAL²

Application possibilities of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus

¹ Moscow Regional Hospital of Prof. Rozanova V.N., Moscow region, Russia
35, Aviationsnaya street, Pushkino, Moscow region, Russia, 141206

² Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia
3, Karl Marx street, Kursk, Russia, 305004
E-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru

Received 02.03.22; accepted 14.05.22

Summary

Introduction. Coronary heart disease (CHD) combined with type 2 diabetes mellitus (DM) requires enhanced secondary prevention. The **aim** of the study was to evaluate the application possibilities of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes. **Materials and methods.** The study included 77 patients with coronary heart disease divided into 2 groups: the first group without type 2 diabetes (n=39) and the second group with concomitant type 2 diabetes

(n=38). Before the experiment started all patients received a combination of the maximum tolerated dose of atorvastatin and ezetimibe and did not reach the target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), after that alirocumab was added to treatment. In all patients, for 12 months, the parameters of the lipid transport system, glycated hemoglobin and the dynamics of changes in the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries were evaluated. *Results.* After starting treatment with alirocumab, in the first group, LDL cholesterol targets reached 97.4 % (n=38), in the second group – 94.7 % (n=36). The LDL cholesterol level in the first group decreased from 2.27 [2.21; 2.35] to 1.15 [1.07; 1.28] mmol/l (by 49.1 %, p<0.001), in the second group from 2.32 [2.27; 2.36] to 1.17 [1.12; 1.19] mmol/l (by 49.6 %, p<0.001). A direct strong statistically significant correlation was revealed between the concentration of LDL cholesterol and other indicators of lipid metabolism. *Conclusion.* The obtained results of PCSK9 inhibitors appliance in CHD patients with very high cardiovascular risk demonstrate a decrease in LDL cholesterol by 73.9 % in the group of CHD patients and by 74.2 % in the group of CHD patients in combination with type 2 diabetes. In the first group, the target concentrations of LDL cholesterol were reached by 97.4 % of patients, in the second group – 94.7 %. The achieved hypolipidemic effect was simultaneously combined with a decrease in the thickness of the intima-media complex in the group of patients with coronary artery disease: for the right common carotid artery by 7.8 %, for the left by 10.9 %; in patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes: for the right common carotid artery by 8.3 %, for the left by 8.1 %.

Keywords: PCSK9 inhibitors, alirocumab, secondary prevention, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus

For citation: Kuznetsov A. A., Mal G. S. Application possibilities of PCSK9 inhibitors in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(2):16–25. *Doi:* 10.24884/1682-6655-2022-21-2-16-25.

Введение

На протяжении длительного времени ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти населения как в мире, так и в Российской Федерации (РФ) [1]. В 2020 г. от сердечно-сосудистых заболеваний в РФ умерли 944 843 человека (47,8 % от всех смертей), из них от ИБС – 508 657 человек (53,8 % от всех сердечно-сосудистых заболеваний), что на 12,3 % выше показателей 2019 г. [1]. Основное звено в лечении ИБС – вторичная профилактика возможных осложнений заболевания [2]. Ключевую роль во вторичной профилактике ИБС играет медикаментозная терапия, направленная на снижение уровня атерогенных фракций липопротеинов [3]. Более 30 лет с этой целью применялись ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины) [4], но, как показывает реальная практика, применение данной группы препаратов позволяет достичь целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не более чем у 21 % пациентов [5]. В связи с необходимостью иметь ориентиры в достижении целевых значений ХС ЛПНП, рекомендуют их дифференцировать с уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР). В настоящий момент актуальными являются критерии, принятые в 2019 г. Европейским обществом кардиологов (ESC): при высоком ССР – снижение ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, при очень высоком ССР снижение ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л, при экстремальном ССР – снижение ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л [6]. При недостижении целевых показателей ХС ЛПНП, несмотря на применение комбинации максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба (ингибитора всасывания холестерина в кишечнике), рекомендовано применять новый класс препаратов – моноклональные антитела, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [6]. Данный класс препаратов, в комбинации со стандартной медикаментозной терапией, позволяет достичь целевых показателей ХС ЛПНП более чем у 90 % пациентов [7]. Эффективность и безопасность данного класса препаратов была доказана в ходе проведения многолетних рандомизированных исследований, таких как FOURIER (Эволокумаб) и ODYSSEY OUTCOMES (Алирокумаб) [8, 9].

Одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний у больных ИБС, резко ухудшающих прогноз, является сахарный диабет 2 типа (СД2) [10]. Резистентность к инсулину играет центральную роль в развитии диабетической дислипидемии. Пациенты, страдающие дислипидемией и СД 2, имеют свои особенности: низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышение уровня триглицеридов (ТГ), повышение уровня малых плотных частиц ХС ЛПНП. Причиной этих особенностей является избыточное высвобождение свободных жирных кислот из инсулинерезистентных жировых клеток [11]. У пациентов с СД 2 чаще всего наблюдается смешанная дислипидемия, что определяет необходимость контроля не только ХС ЛПНП, но и других показателей липидного профиля [12]. Метаанализ результатов 102 проспективных исследований, включавших в себя 698 782 пациента с подтвержденными сердечно-сосудистыми событиями, продемонстрировал, что у пациентов с СД 2 в 4 раза повышен риск развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, а также в 3,6 раза – риск сердечно-сосудистой смерти [10].

На сегодняшний день в РФ проводится небольшое число исследований по применению ингибиторов PCSK9, что связано с их высокой стоимостью и низкой доступностью в регионах. С целью накопления данных актуальным является изучение применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с сопутствующим СД 2. Можно предположить, что гиполипидемический ответ на применение ингибиторов PCSK9 у больных ИБС окажется несколько эффективнее, чем у больных ИБС в сочетании с СД 2.

Цель исследования – оценить возможности применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС в сочетании с СД 2.

Материалы и методы исследования

Проспективное открытое исследование проведено на базе ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова». Все пациенты, включен-

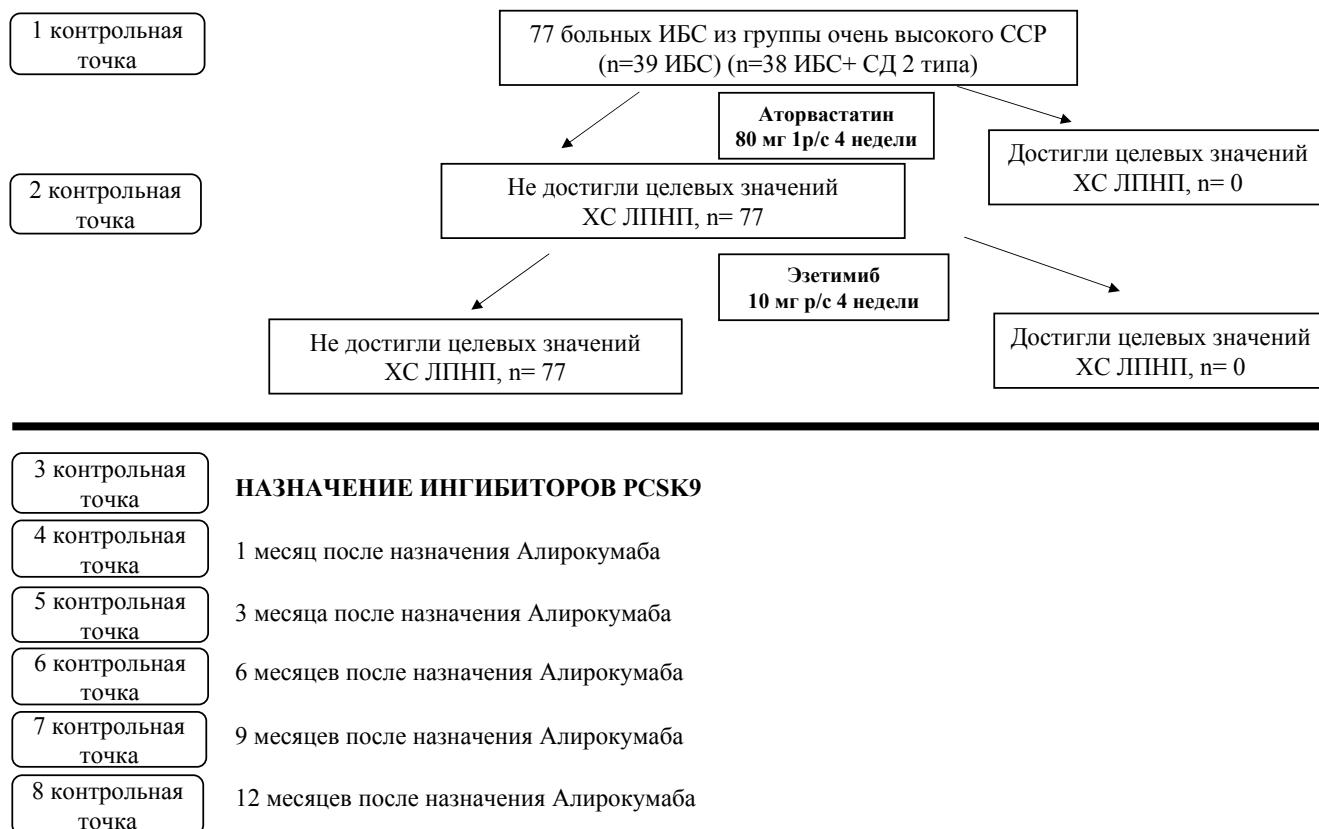


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

ные в исследование, постоянно проживали в Московской области и входили в льготную категорию граждан (препараты входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов).

Локальный этический комитет одобрил проведение исследования, все участники подписывали информированное согласие. В настоящее исследование были включены 77 мужчин (средний возраст составил $60,75 \pm 6,01$ года) больных ИБС с очень высоким ССР и наличием первичной дислипидемии.

Критериями включения пациентов в исследование были мужской пол, возраст от 51 года до 69 лет, подтвержденный диагноз ИБС, очень высокий ССР, отсутствие достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы Аторвастатина и Эзетимиба, отсутствие противопоказаний к терапии ингибиторами PCSK9.

Критерии невключения: достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы Аторвастатина и Эзетимиба, хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка $<30\%$, индивидуальная непереносимость ингибиторов PCSK9, снижение уровня ХС ЛПНП менее 0,5 ммоль/л, ожирение при индексе массы тела более 40, ТГ натощак $>4,52$ ммоль/л.

Все пациенты были разделены на 2 группы: без СД 2 (n=39) – первая группа, и с сопутствующим СД 2 (n=38) – вторая группа (дизайн исследования показан на рис. 1). После скрининга (1-я контрольная точка) всем пациентам был назначен Аторвастатин в дозе 80 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели оценивали показатели липидного профиля (2-я контрольная

точка). В связи с недостижением целевых значений ХС ЛПНП в течение добавляли Эзетимиб в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Через 4 недели вновь оценивали достижение целевых уровней ХС ЛПНП (3-я контрольная точка). Все исследуемые пациенты не достигли целевых значений ХС ЛПНП, поэтому в течение добавляли ингибитор PCSK9-Алирокумаб 150 мг 1 инъекция в 14 суток подкожно («PRALUENT», SANOFI, Франция) с последующим контролем показателей липидного профиля на 6 контрольных точках в течение 12 месяцев. С момента начала лечения ингибиторами PCSK9 (3-я контрольная точка) начиналась основная фаза исследования: на каждой контрольной точке у пациентов оценивали показатели липидограммы, уровень аполипопротеина В (Апо-В), аполипопротеина А1 (Апо-А1), толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии (ОСА) с двух сторон, гликированный гемоглобин (HbA1c).

Для проведения биохимических исследований пробы крови забирались однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Анализ проводили на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 Mindray (Китай). Дуплексное ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения с использованием ультразвуковой системы ARIETTA 60/S60 (Япония). ТКИМ измерялась в автоматическом режиме с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. Для обеих ОСА с двух сторон ТКИМ рассчитывалась

Характеристика пациентов – участников исследования – на момент скрининга

Table 1

Characteristics of the experiment participants at the time of screening

Показатель	ИБС (n=39)	ИБС+ СД2 (n=38)	P
Возраст, лет	62,0 [56,5; 66,0]	61,0 [54,25; 66,0]	0,77
Ожирение 1–2 ст.	59 % (n=23)	63 % (n=24)	–
Курение	74 % (n=29)	84 % (n=32)	–
Артериальная гипертензия	90 % (n=35)	90 % (n=34)	–
Инфаркт миокарда	39 % (n=15)	53 % (n=20)	–
ЧКВ/АКШ	54 % (n=21)	68 % (n=26)	–
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	31 % (n=12)	32 % (n=12)	–
Фибрилляция предсердий	31 % (n=12)	39 % (n=15)	–
ОХ, ммоль/л	6,46 [6,18; 6,69]	6,66 [6,48; 6,87]	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,39 [4,29; 4,49]	4,64 [4,41; 4,86]	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,72 [0,65; 0,76]	0,70 [0,65; 0,74]	0,90
ТГ, ммоль/л	2,16 [1,70; 2,52]	1,95 [1,79; 2,38]	0,71
Индекс атерогенности	8,41 [7,15; 8,86]	8,54 [7,96; 9,19]	0,25

Причина: количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; качественные признаки представлены в виде доле %, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

при трех последовательных измерениях передним доступом и трех измерениях латеральным доступом и представляло собой максимальное значение из средних значений, полученных в трех точках на участке в 1 см.

Для проведения статистической обработки данных использовалась программа «SPSS 23.0» (IBM, США). Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллифорса (для всей выборки) или при помощи критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых в группах менее 50). Описание количественных признаков с нормальным распределением представлено в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение), в группах с отсутствием нормального распределения количественные переменные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Качественные признаки представлены в виде частот или долей (в %). В ходе исследования проводился сравнительный анализ с помощью параметрических статистических методов анализа данных: двухвыборочный и парный t-критерий Стьюдента, для всех остальных показателей – с помощью непараметрических методов для независимых выборок (критерий Манна – Уитни) и зависимых выборок (критерий Вилкоксона). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку взаимосвязей между двумя количественными показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика участников исследования на момент скрининга приведена в табл. 1.

Поскольку все пациенты, включенные в исследование, относились к группе очень высокого ССР, показатели липидного профиля сравнивали с оптимальными значениями для данной категории больных [6]: ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л. На этапе скрининга пациенты принимали различные дозы статинов без достижения целевых показателей ХС ЛПНП. Всего 6 человек из первой группы и 3 человека из второй группы получали статины в высокоинтенсивном режиме. К моменту начала исследования уровень ХС ЛПНП в первой группе составил 4,39 [4,29; 4,49] ммоль/л. Через 4 недели, после интенсивного лечения статинами в максимально переносимых дозах (Аторвастатин 80 мг 1 р/с), отмечалось снижение ХС ЛПНП на 40,4 % от исходных значений до 2,63 [2,53; 2,74] ммоль/л (целевой уровень ХС ЛПНП достигнут не был). Далее пациентам в лечение был добавлен эзетимиб в дозе 10 мг 1 р/с, что привело к усилению гиполипидемического ответа: уровень ХС ЛПНП через 4 недели был снижен еще на 13,3 % и составил 2,27 [2,21; 2,35] ммоль/л, но целевой уровень вновь достигнут не был, в связи с чем на 12 месяцев в лечение добавляли Алирокумаб. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного профиля пациентов из первой группы приведена в табл. 2. В конце исследования 38 из 39 исследуемых первой группы достигли целевых значений ХС ЛПНП (97,4 % пациентов), окончательный уровень ХС ЛПНП в группе составил 1,15 [1,07; 1,28] ммоль/л и снизился на 73,9 % от исходных значений, а также на 49,1 % от момента начала лечения ингибиторами PCSK9.

В то же время у пациентов из второй группы с сопутствующим СД 2, прослеживалась следующая динамика. На момент начала исследования уровень

Динамика изменения показателей липид-транспортной системы в процессе лечения Алирокумабом у больных ИБС на протяжении 12 месяцев

Table 2

Dynamics of the lipid transport system parameters while coronary heart disease patients were treated by Alirocumab for 12 months

Показатель	3-я точка (на момент начала лечения Алирокумабом)	4-я точка (1 месяц)		5-я точка (3 месяца)		6-я точка (6 месяцев)		7-я точка (9 месяцев)		8-я точка (12 месяцев)					
	значение	значение	p (3-4)	значение	значение	p (3-5)	значение	значение	p (3-6)	значение	значение	p (3-7)	значение	значение	p (3-8)
ОХ, ммоль/л	4,32 [4,27; 4,38]	3,12 [3,03; 3,22]	<0,001	2,95 [2,88; 3,03]	<0,001	2,79 [2,70; 2,87]	<0,001	2,68 [2,59; 2,77]	<0,001	2,53 [2,43; 2,63]	<0,001	2,53 [2,43; 2,63]	<0,001	2,53 [2,43; 2,63]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,27 [2,21; 2,35]	1,48 [1,43; 1,57]	<0,001	1,37 [1,32; 1,43]	<0,001	1,31 [1,21; 1,37]	<0,001	1,22 [1,12; 1,29]	<0,001	1,15 [1,07; 1,28]	<0,001	1,15 [1,07; 1,28]	<0,001	1,15 [1,07; 1,28]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,75 [0,70; 0,84]	0,83 [0,77; 0,89]	0,002	0,89 [0,84; 0,95]	<0,001	0,93 [0,89; 1,00]	<0,001	1,01 [0,95; 1,10]	<0,001	1,10 [1,04; 1,15]	<0,001	1,10 [1,04; 1,15]	<0,001	1,10 [1,04; 1,15]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,99 [1,58; 2,22]	1,82 [1,42; 2,01]	0,032	1,60 [1,30; 1,78]	<0,001	1,41 [1,10; 1,62]	<0,001	1,27 [1,01; 1,50]	<0,001	1,13 [0,89; 1,40]	<0,001	1,13 [0,89; 1,40]	<0,001	1,13 [0,89; 1,40]	<0,001
Апо-b, г/л	2,03 [1,97; 2,10]	1,38 [1,33; 1,48]	<0,001	1,28 [1,25; 1,38]	<0,001	1,22 [1,17; 1,26]	<0,001	1,11 [1,06; 1,18]	<0,001	1,03 [0,94; 1,09]	<0,001	1,03 [0,94; 1,09]	<0,001	1,03 [0,94; 1,09]	<0,001
Апо-A1, г/л	0,82 [0,75; 0,88]	1,12 [1,08; 1,18]	<0,001	1,21 [1,17; 1,27]	<0,001	1,29 [1,23; 1,35]	<0,001	1,36 [1,29; 1,43]	<0,001	1,42 [1,35; 1,48]	<0,001	1,42 [1,35; 1,48]	<0,001	1,42 [1,35; 1,48]	<0,001

При мечани е: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-b – аполипопротеин B; Апо-A1 – аполипопротеин A1.

ХС ЛПНП во второй группе составил 4,64 [4,41; 4,86] (1-я контрольная точка). Через 4 недели приема Аторвастатина в дозе 80 мг 1 р/с уровень ХС ЛПНП снизился до 2,71 [2,64; 2,76] ммоль/л, на 42,0 % от исходных значений (2-я контрольная точка). Далее в лечение был добавлен Эзетимиб 10 мг 1 р/с. Через 4 недели (3-я контрольная точка) уровень ХС ЛПНП снизился до 2,32 [2,27; 2,36] ммоль/л, еще на 13,4 %, но целевые значения ХС ЛПНП достигнуты не были, тогда в лечение добавляли Алирокумаб. Дальнейшая динамика изменения показателей липидного спектра пациентов из второй группы приведена в табл. 3. Во второй группе на момент окончания исследования 36 из 38 пациентов достигли целевых значений ХС ЛПНП (94,7 % пациентов), уровень ХС ЛПНП составил 1,17 [1,12; 1,19] ммоль/л, снизился на 74,2 % от исходных значений и на 49,6 % от показателей ХС ЛПНП на момент начала лечения Алирокумабом.

Изменение показателей транспортной системы липидов (Апо-b и Апо-A1) для двух групп изображено на рис. 2. Уровень Апо-b в первой группе перед началом лечения Алирокумабом составил 2,04 [1,97; 2,10] ммоль/л, в конце лечения данный показатель составил 1,02 [0,94; 1,09] ммоль/л (p<0,001) и снизился на 50 % от исходного значения. Во второй группе уровень Апо-b перед началом лечения Алирокумабом составил 2,05 [2,00; 2,10] ммоль/л, в конце лече-

ния снизился на 46,9 % до 1,09 [1,05; 1,14] ммоль/л (p<0,001). Уровень Апо-A1 в первой группе повысился на 73,2 % с 0,82 [0,75; 0,88] г/л до 1,42 [1,35; 1,48] г/л (p<0,001). Во второй группе уровень Апо-A1 за 12 месяцев повысился на 74,1 % с 0,81 [0,75; 0,87] до 1,41 [1,32; 1,51] г/л (p<0,001).

Кроме вышеописанных лабораторных показателей, в данной работе оценивался один из основных инструментальных критериев прогрессирования атеросклероза [13]: комплекс интима-медиа сонных артерий, а именно его толщина. Измерение проводилось отдельно для правой и левой ОСА. В первой группе больных ИБС после окончания исследования ТКИМ снизилась на 7,8 % с 1,16 [1,09; 1,23] до 1,07 [1,02; 1,14] см (p<0,001) для правой ОСА и на 10,9 % с 1,20 [1,11; 1,31] до 1,09 [1,02; 1,17] см (p<0,001) для левой ОСА. Во второй группе больных ИБС с сопутствующим СД 2 ТКИМ снизилась на 8,3 % с 1,21 [1,12; 1,30] до 1,11 [1,05; 1,18] см (p<0,001) для правой ОСА и на 8,1 % с 1,23 [1,14; 1,33] до 1,13 [1,06; 1,21] см (p<0,001) для левой ОСА. Динамика изменения показателей ТКИМ на каждой контрольной точке приведена на рис. 3.

Также, помимо показателей, связанных с ИБС и атеросклерозом, в данной работе оценивалась динамика изменения основного лабораторного параметра гликемии [14] – HbA1с. При проведении анализа мы не обнаружили статистически значимого изменения

Таблица 3

Динамика изменения показателей липид-транспортной системы в процессе лечения Алирокумабом у больных ИБС в сочетании с СД 2 на протяжении 12 месяцев

Table 3

Dynamics of the lipid transport system parameters while coronary heart disease patients with type 2 diabetes were treated by Alirocumab for 12 months

Показатель	3-я точка (на момент начала лечения Алирокумабом)	4-я точка (1 месяц)		5-я точка (3 месяца)		6-я точка (6 месяцев)		7-я точка (9 месяцев)		8-я точка (12 месяцев)	
	значение	значение	p (3-4)	значение	p (3-5)	значение	p (3-6)	значение	p (3-7)	значение	p (3-8)
ОХ, ммоль/л	4,39 [4,33; 4,46]	3,29 [3,24; 3,35]	<0,001	3,06 [3,02; 3,11]	<0,001	2,80 [2,74; 2,86]	<0,001	2,71 [2,64; 2,75]	<0,001	2,57 [2,50; 2,62]	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,32 [2,27; 2,36]	1,54 [1,50; 1,58]	<0,001	1,42 [1,39; 1,46]	<0,001	1,30 [1,26; 1,34]	<0,001	1,22 [1,19; 1,26]	<0,001	1,17 [1,12; 1,19]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,74 [0,71; 0,79]	0,81 [0,77; 0,83]	0,002	0,87 [0,82; 0,90]	<0,001	0,91 [0,87; 0,96]	<0,001	1,00 [0,95; 1,04]	<0,001	1,10 [1,04; 1,14]	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,85 [1,67; 2,22]	1,67 [1,45; 2,03]	0,032	1,52 [1,28; 1,87]	<0,001	1,33 [1,16; 1,67]	<0,001	1,20 [0,98; 1,52]	<0,001	1,07 [0,88; 1,39]	<0,001
Апо-b, г/л	2,06 [2,00; 2,10]	1,40 [1,37; 1,45]	<0,001	1,32 [1,27; 1,37]	<0,001	1,22 [1,18; 1,28]	<0,001	1,16 [1,10; 1,21]	<0,001	1,10 [1,05; 1,14]	<0,001
Апо-A1, г/л	0,81 [0,75; 0,87]	1,06 [0,98; 1,14]	<0,001	1,19 [1,10; 1,28]	<0,001	1,26 [1,21; 1,32]	<0,001	1,32 [1,27; 1,38]	<0,001	1,38 [1,32; 1,51]	<0,001

П р и м е ч а н и е: уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3]; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Апо-b – аполипопротеин B; Апо-A1 – аполипопротеин A1.

Таблица 4

Корреляционные связи у пациентов обоих групп в процессе лечения Алирокумабом

Table 4

Correlations in patients of both groups while treated by Alirocumab

Показатель	ИБС (n=39)	ИБС+СД2 (n=38)
ОХ/ХС ЛПНП	r=0,87; p<0,001	r=0,89; p<0,001
ХС ЛПНП/Апо-b	r=0,75; p<0,001	r=0,85; p<0,001
ХС ЛПВП/Апо-A1	r=0,71; p<0,001	r=0,81; p<0,001
ХС ЛПНП/ТКИМ справа	r=0,18; p<0,001	r=0,30; p<0,001
ХС ЛПНП/ТКИМ слева	r=0,18; p<0,001	r=0,33; p<0,001

П р и м е ч а н и е: коэффициенты корреляции указаны для ранговой корреляции Спирмена; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; Апо-b – аполипопротеин B; Апо-A1 – аполипопротеин A1; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа.

данного показателя во всех группах: в первой группе, до начала применения Алирокумаба, уровень HbA1c составил 5,47 [5,26; 5,67] %, после окончания исследования – 5,52 [5,27; 5,66] % (p=0,18); во второй группе, до начала применения Алирокумаба, уровень HbA1c составил 7,46 [6,84; 8,03] %, после окончания исследования – 7,47 [6,90; 7,91] % (p=0,61). Стати-

стически значимого изменения показателя на всех контрольных точках не было. Данный показатель не сравнивался между двумя группами в связи с наличием в анамнезе СД 2 у пациентов из второй группы.

В процессе проведения корреляционного анализа были выявлены сильные прямые значимые связи различных показателей в обоих группах.

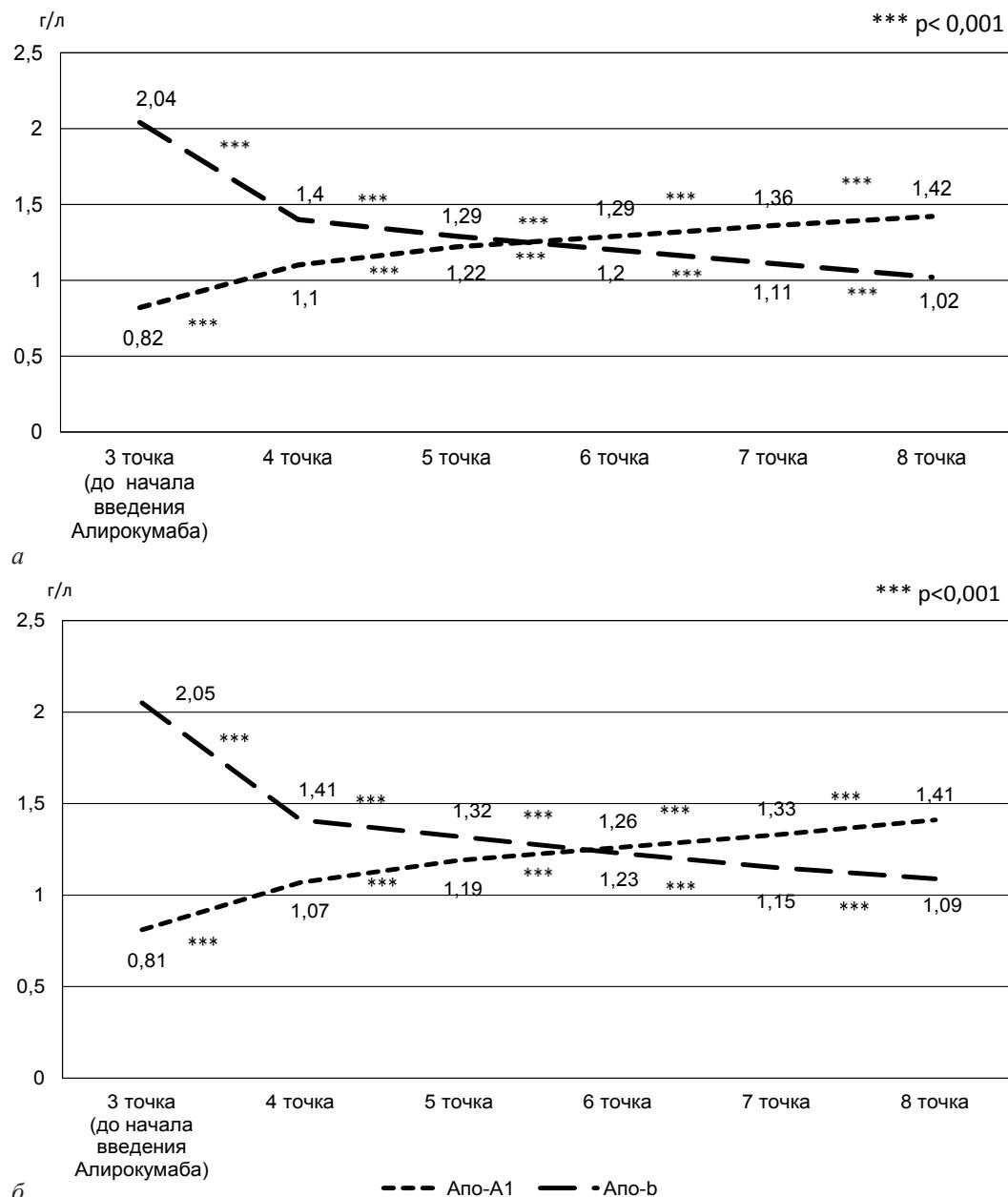


Рис. 2. Динамика изменения показателей транспортной системы липопротеинов в процессе лечения Алирокумабом на протяжении 12 месяцев: а – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца; б – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа; уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; Апо-А1 – аполипопротеин А1, Апо-б – аполипопротеин В

Fig. 2. Dynamics of the lipoprotein transport system parameters while treated by Alirocumab for 12 months: а – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease; б – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus; significance levels are indicated for the Wilcoxon T-test; Apo-A1- apolipoprotein A1, Apo-b- apolipoprotein B

Корреляционный анализ проводился с помощью вычисления ранговой корреляции Спирмена (г). Основные показатели корреляционных связей в обеих группах приведены в табл. 4.

Несмотря на достижения современной медицины, ИБС остается ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире. Известно, что наличие СД 2 увеличивает риск развития ИБС в 4 раза [15]. Данные регистра REACH демонстрируют увеличение частоты всех основных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с сопутствующим СД 2 [16]. Атеросклероз коронарных артерий является основным этиологическим фактором в раз-

витии ИБС. Патогенетическая природа атеросклероза при СД 2 полиэтиологична и складывается не только из каскада последовательных нарушений, свойственных эссенциальному атерогенезу, но и присоединения специфических для диабета факторов. Соотношение этих звеньев атерогенеза при СД 2 до конца не ясно, поскольку в большинстве случаев атеросклероз при диабете развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции, и значительно быстрее прогрессирует [10]. В связи с этим, достижение целевых показателей ХС ЛПНП у лиц очень высокого ССР является первостепенной задачей во вторичной профилактике ИБС.

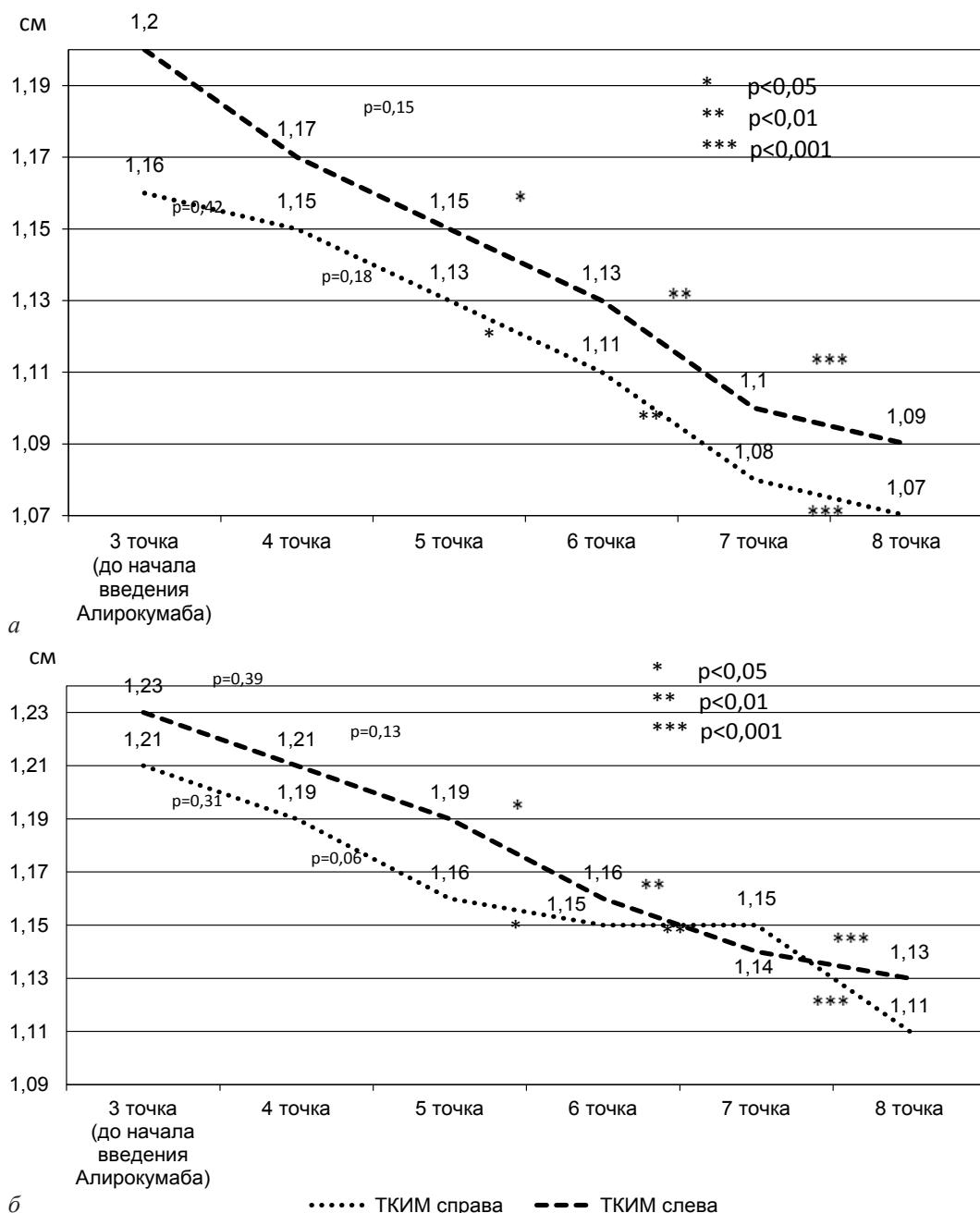


Рис. 3. Динамика изменения толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в процессе лечения Алирокумабом на протяжении 12 месяцев: *а* – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца; *б* – динамика изменения показателей у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа; уровни значимости указаны для Т-критерия Вилкоксона; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

Fig. 3 Dynamics of the common carotid artery intima-media complex thickness while treated by Alirocumab for 12 months: *a* – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease; *b* – dynamics of changes in indicators in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus; significance levels are indicated for the Wilcoxon T-test; ТКИМ – thickness of the intima-media complex

В нашем исследовании проведена комплексная оценка применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с наличием или отсутствием СД 2. Группы пациентов значимо не различались по возрасту. В процессе проведения исследования оценивалась динамика изменения основных лабораторных и инструментальных показателей липидного обмена.

В группе больных ИБС (первая группа) целевых значений ХС ЛПНП смогли достичь 97,4 % пациентов, в группе больных ИБС в сочетании с СД 2 (вторая группа) целевых показателей достигли 94,7 %, что согласуется с данными крупных клинических

исследований, подтвержденных метаанализами, такими как FOURIER [8], где целевых значений ХС ЛПНП достигли 97 % больных ИБС и ODYSSEY OUTCOMES [9], где после 12 месяцев применения Алирокумаба средний уровень ХС ЛПНП составил 1,2 ммоль/л; а также с некоторыми отечественными исследованиями на тему клинического применения ингибиторов PCSK9 [17, 18].

Обращает на себя внимание статистически значимое изменение практически всех показателей липидного профиля в двух группах уже через 1 месяц (2 инъекции) после начала применения Алирокумаба

($p < 0,001$). Оценка динамики показателей липидного обмена в течение всего исследования свидетельствовала о стабильности наблюдаемых параметров. К моменту окончания исследования гиполипидемический ответ в группе больных ИБС без сопутствующего СД 2 ожидаемо оказался лучше, чем во второй группе: уровень ХС ЛПНП в первой группе составил 1,15 [1,07; 1,28] ммоль/л, во второй группе – 1,17 [1,12; 1,19] ммоль/л.

Помимо стандартных показателей липидного профиля, в настоящем исследовании изучалась динамика изменения основных показателей транспортной системы липопротеинов. В настоящий момент концентрация Апо-b в крови является наиболее достоверным индикатором атеросклероза, даже более чем ОХ и ХС ЛПНП [19]. В процессе проведения исследования данный показатель в первой группе снизился на 50 %, во второй группе – на 46,9 %. Также в настоящем исследовании изучалась динамика изменения Апо-A1 – основного белка-носителя ХС ЛПВП [20]. Данный показатель за 12 месяцев применения Алирокумаба в первой группе повысился на 73,2 %, во второй – на 74,1 %.

В процессе проведения корреляционного анализа выявлены сильные прямые взаимосвязи между показателями липидного профиля – ОХ и ХС ЛПНП, ХС ЛПНП и Апо-b, ХС ЛПВП и Апо-A1.

Заключение

Полученные результаты применения ингибиторов PCSK9 у больных ИБС с очень высоким ССР демонстрируют снижение уровня ХС ЛПНП на 73,9 % в группе больных ИБС и на 74,2 % в группе больных ИБС в сочетании с СД 2. В первой группе целевых концентраций ХС ЛПНП достигли 97,4 % пациентов, во второй группе – 94,7 %.

Достигнутый гиполипидемический эффект одновременно сочетался с уменьшением ТКИМ в группе больных ИБС: для правой ОСА – на 7,8 %, для левой – на 10,9 %; в группе больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа: для правой ОСА – на 8,3 %, для левой – на 8,1 %.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Available at: <https://www.gks.ru/folder/12781> (accessed: 14.04.2021).
2. Pinho-Gomes AC, Azevedo L, Ahn JM et al. Compliance With Guideline-Directed Medical Therapy in Contemporary Coronary Revascularization Trials // *J Am Coll Cardiol*. 2018;(71):591–602.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Кузнецов А. А., Маль Г. С. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца и ингибиторы PCSK9 // *Терапия*. – 2021. – № 2. – С. 105–111. [Kuznetsov AA, Mal GS. Secondary prevention of coronary heart disease and PCSK9 inhibitors // *Therapy*. 2021;(2):105–111. (In Russ.)]. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.105-111>.
5. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636–648. Doi: 10.1177/2047487315569401.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – findings from the EUROASPIRE IV survey // *Atherosclerosis*. 2016;(246):243–250. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease // *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. Doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome // *N Engl J Med*. 2018;(379):2097–2107.
10. Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet*. 2010;375 (9733):2215–2222.
11. Mooradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(3):150.
12. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes // *Diabetes Care*. 2004;27(1): S68–S71.
13. Кононов С. И., Маль Г. С. Влияние розувастатина на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с ИБС различного пола и профиля сердечно-сосудистого риска // *Фармакология и клин. фармакология*. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 182–196. [Kononov SI, Mal GS. The effect of rosuvastatin on the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries in patients with coronary artery disease of different genders and cardiovascular risk profile // *Pharmacology and clinical pharmacology*. 2018;6(2):182–196. (In Russ.)]. Doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-182-196.
14. Jones BA, Rubinstein AH, Rothman H et al. Hemoglobin A1: an indicator of the metabolic control of diabetic patients // *The Lancet*. 1977;(310):734–737.
15. Jang SY, Ju EY, Cho SI et al. // *Korean Circ J*. 2013;43(5):316–328. Doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.316.
16. Cavender MA et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // *Circulation*. 2015;(132):923–931.
17. Никитин А. Э., Аверин Е. Е., Рожков Д. Е. и др. Опыт применения алирокумаба для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов, нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 33–39. [Alexey Eduardovich Nikitin, Evgeny Averin, Denis Rozhkov, Alexey Viktorovich Sozykin, Gulnara Anatolyevna Protsenko. Experience of using alirocumab to achieve target levels of low-

density lipoprotein cholesterol in patients in need of secondary prevention of cardiovascular diseases // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(1):33–39. (In Russ.). Doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-06.

18. Некрасов А. А., Тимошенко Е. С., Некрасова Т. А. и др. Возможности применения различных режимов введения эволовкумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГКБ № 5 Нижнего Новгорода // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – Т. 3, № 44. – С. 45–52. [Nekrasov AA, Tymoshchenko ES, Nekrasova TA, Tymoshchenko MV, Cherneva DV. Possibilities of using different modes of administration of evolocumab in real clinical practice according to the experience of the regional lipid center of the GKD and RC City Clinical Hospital No. 5 of Nizhny Novgorod // Atherosclerosis and dyslipidemia. 2021;3(44):45–52. (In Russ.). Doi: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.05.0005.

19. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos TD, et al. LDL cholesterol estimation in patients with the metabolic syndrome // Lipids Health Dis. 2006;(5):8.

20. Wang L, Tian F, Arias A et al. Comparative Effects of Diet-Induced Lipid Lowering Versus Lipid Lowering Along With Apo A-I Milano Gene Therapy on Regression of Atherosclerosis // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 21(3):320–328. Doi: 10.1177/1074248415610216.

Информация об авторах

Кузнецов Андрей Александрович – врач-кардиолог ГБУЗ МО «Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова», Московская область, Россия; лицо, прикрепленное для подготовки диссертации к кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия, e-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru.

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, Россия, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

Authors information

Kuznetsov Andrei A. – cardiologist Moscow Regional Hospital of Prof. Rozanova V. N., Moscow region, Russia; a person attached to the Department of Pharmacology for the preparation of a dissertation Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia, e-mail: dr.cardiologist.kuznetsov@yandex.ru.

Mal Galina S. – MD, Professor, Head of the Department of Pharmacology Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia, e-mail: mgalina.2013@mail.ru.

УДК 616–092.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36

Д. А. ШИМАНЬСКИ¹, И. И. НЕСТЕРОВИЧ¹,
О. В. ИНАМОВА², С. В. ЛАПИН¹, И. В. ХОЛОПОВА¹,
Т. В. БЛИНОВА¹, А. В. МАЗИНГ¹, О. В. ГАЛКИНА¹,
А. О. АНПИЛОВА¹, В. И. ТРОФИМОВ¹, Т. Д. ВЛАСОВ¹

Влияние гипертонической болезни на микроциркуляторные нарушения у пациентов с ревматоидным артритом

¹ Федеральное государственное 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 Польская ул., д. 30

E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Статья поступила в редакцию 31.03.22 г.; принята к печати 21.05.22 г.

Резюме

Введение. Наличие эндотелиальной дисфункции способствует прогрессированию ревматоидного артрита (РА) и развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Однако особенности микроциркуляции при сочетании РА с гипертонической болезнью (ГБ) изучены недостаточно. Цель – уточнить вклад сопутствующей ГБ в формировании микроциркуляторных нарушений у пациентов с РА. **Материалы и методы.** В наблюдательном исследовании приняло участие 123 пациента обоего пола от 18 до 72 лет (103 – исследуемая группа с верифицированным РА, 23 – группа контроля, представляющая относительно здоровых добровольцев). При этом ГБ встречалась у 55,3 % пациентов. Для оценки вазомоторной функции выполнялась лазерная допплеровская флюметрия. Изучали как исходные показатели перфузии с расчетом амплитудно-частотного спектра, так и проводили окклюзионную пробу и пробу с ионофорезом ацетилхолина. **Результаты.** Пациенты с сопутствующей ГБ на фоне РА имели более выраженное снижение амплитуд эндотелиального ($p=0,036$) и нейрогенного (НК) ($p=0,005$) компонентов спектра, увеличение дыхательной модуляции (ДМ) ($p=0,002$), а также снижение резерва капиллярного кровотока ($p=0,010$) и укорочение времени до полувосстановления перфузии ($p=0,042$) в окклюзионной пробе. Однако значимых различий между группами по показателям пробы с ионофорезом ацетилхолина выявлено не было ($p\geq 0,05$). Установлена взаимосвязь амплитуды ДМ с сердечно-сосудистым риском (CCP) по SCORE ($p=0,269$; $p=0,022$), а также с систолическим ($p=0,324$; $p=0,005$) и диастолическим ($p=0,234$; $p=0,045$) артериальным давлением. Оценка амплитуды ДМ предсказывала наличие сопутствующей ГБ с чувствительностью 72,5 % и специфичностью 75 % ($p=0,001$). **Заключение.** Наличие сопутствующей ГБ на фоне РА было связано с более выраженной вазомоторной дисфункцией, а также с наличием венуллярной гипертензии (ВГ), являющейся патогенетическим звеном ГБ. При этом увеличение амплитуды ДМ, отражающей ВГ, позволяет использовать ее в качестве раннего дополнительного прогностического маркера наличия сопутствующей ГБ и повышенного CCP у пациентов с РА.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистый риск, лазерная допплеровская флюметрия, эндотелийзависимая вазодилатация, постокклюзионная реактивная гиперемия, ионофорез ацетилхолина, амплитудно-частотный спектр, дыхательная модуляция

Для цитирования: Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В., Лапин С. В., Холопова И. В., Блинова Т. В., Мазинг А. В., Галкина О. В., Анпилова А. О., Трофимов В. И., Власов Т. Д. Влияние гипертонической болезни на микроциркуляторные нарушения у пациентов с ревматоидным артритом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):26–36. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36.

D. A. SHIMANSKI¹, I. I. NESTEROVICH¹, O. V. INAMOVA²,
 S. V. LAPIN¹, I. V. KHOLOPOVA¹, T. V. BLINOVA¹,
 A. V. MAZING¹, O. V. GALKINA¹, A. O. ANPILOVA¹,
 V. I. TROPHIMOV¹, T. D. VLASOV¹

Effect of hypertension on microcirculatory disorders in patients with rheumatoid arthritis

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Clinical Rheumatology Hospital № 25, Saint Petersburg, Russia

30, Bol'schaya Pod'yacheskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190068

E-mail: shimanskidaniel@gmail.com

Received 31.03.22; accepted 21.05.22

Summary

Introduction. The presence of endothelial dysfunction contributes to the progression of rheumatoid arthritis (RA) and the development of cardiovascular diseases. However, microcirculatory signs in the combination of RA with hypertension have not been studied enough. **Objective** – to clarify the contribution of concomitant hypertension in the formation of microcirculatory disorders in patients with RA. **Materials and methods.** The observational study involved 123 patients of both sexes from 18 to 72 years old (103 – the study group with verified RA, 23 – the control group, representing relatively healthy volunteers). Hypertension occurred in 55.3 % of patients. Laser Doppler flowmetry was performed to assess vasomotor function. Both the initial perfusion parameters were studied with the calculation of the amplitude-frequency spectrum, as well as an occlusive test and a test with acetylcholine iontophoresis. Initial perfusion parameters were studied with time-frequency analysis, an arterial occlusion test and an acetylcholine iontophoresis test were performed. **Results.** Patients with concomitant hypertension against the background of RA had a more pronounced decrease in the amplitudes of the endothelial ($p=0.036$) and neurogenic (NC) ($p=0.005$) components of the spectrum, an increase in respiratory modulation (RM) ($p=0.002$), as well as a decrease in the reserve of capillary blood flow ($p=0.010$) and shortened time to perfusion half-restoration ($p=0.042$) in the occlusion test. However, there were no significant differences between the groups in terms of the acetylcholine iontophoresis test ($p\geq0.05$). The relationship between the RM amplitude and cardiovascular risk (CVR) was established according to the SCORE ($p=0.269$; $p=0.022$), as well as with systolic ($p=0.324$; $p=0.005$) and diastolic ($p=0.234$; $p=0.045$) blood pressure was established. An assessment of the RM amplitude predicted the presence of concomitant hypertension with a sensitivity of 72.5 % and a specificity of 75 % ($p=0.001$). **Conclusion.** The presence of concomitant hypertension against the background of RA was associated with more pronounced vasomotor dysfunction, as well as with the presence of venular hypertension (VH), which is the pathogenetic link of hypertension. At the same time, an increase in the amplitude of the RM, which reflects VH, allows it to be used as an early additional prognostic marker for the presence of concomitant hypertension and increased CVR in patients with RA.

Keywords: endothelial dysfunction, rheumatoid arthritis, arterial hypertension, cardiovascular risk, laser Doppler flowmetry, endothelium-dependent vasodilation, post-occlusive reactive hyperemia, acetylcholine iontophoresis, time-frequency analysis, respiratory modulation

For citation: Shimanski D. A., Nesterovich I. I., Inamova O. V., Lapin S. V., Kholopova I. V., Blinova T. V., Mazing A. V., Galkina O. V., Anpilova A. O., Trophimov V. I., Vlasov T. D. Effect of hypertension on microcirculatory disorders in patients with rheumatoid arthritis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(2):26-36. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-26-36.

Введение

Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний является ревматоидный артрит (РА), существенно увеличивающий инвалидность и смертность населения [1]. При этом наличие эндотелиальной дисфункции как универсального звена патогенеза способствует прогрессированию заболевания, в том числе развитию кардиоваскулярных осложнений [2, 3]. По данным отечественной и зарубежной литературы [4–6] для РА характерно преобладание нарушений микроциркуляции, опосредованных симпатикотонией, которые усугубляются при сочетании его с артериальной гипертензией. Установлено, что, по сравнению со

здоровыми людьми, при наличии РА имеет место снижение активных регуляторных механизмов, обеспечивающих поддержание тонуса сосудов, в том числе нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [6–8]. Несмотря на имеющиеся данные, в настоящее время до конца не известно, влияет ли сопутствующая гипертоническая болезнь (ГБ) на микроциркуляторные нарушения, в частности, на вазомоторную функцию, при РА, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования – уточнить вклад сопутствующей гипертонической болезни в формирование микроциркуляторных нарушений у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 123 пациента обоего пола от 18 до 72 лет (103 – исследуемая группа с верифицированным РА, 23 – группа контроля, представляющая относительно здоровых добровольцев). Ревматоидный артрит был диагностирован согласно общепринятым критериям Американского колледжа ревматологии (ACR) и Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2010 г. [9]. В исследуемой группе медиана возраста составила 57 (Q1–Q3: 49–64) лет, а доля женщин – 78,6 %. Позитивными по ревматоидному фактору (РФ) являлись 80,6 %, а по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 78,6 %. Длительность РА составляла 6 (Q1–Q3: 3–14) лет, эрозивная форма встречалась у 79,6 %, внесуставные проявления – у 24,3 %, а осложнения – у 64,1 % пациентов. На момент госпитализации большинство пациентов имели высокую (69,9 %) или умеренную (24,3 %) активность заболевания, которая оценивалась по общепринятым индексам DAS28(СОЭ) и DAS28(СРБ). Для оценки тяжести РА использовался индекс RARBIS (RA medical Records-Based Index of Severity). Противоревматическую терапию, представленную синтетическими болезнь-модифицирующими препаратами (в основном Метотрексатом – 62,1 %), получали 71,9 % пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (55,3 %), ожирение (28,2 %), сахарный диабет (9,7 %), хроническая болезнь почек (9,7 %), хроническая ишемическая болезнь сердца (7,8 %), атеросклероз брахиоцефальных артерий (5,8 %), фибрillation предсердий (5,8 %), хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (3,9 %). Другие заболевания встречались не более чем в 1 % случаев. На момент включения в исследование новую коронавирусную инфекцию перенесли 27,1 % пациентов.

По возрасту и половому составу группа контроля статистически значимо не отличалась от исследуемой группы ($p>0,05$).

В качестве критерииев невключения выступали недифференцированный и неверифицированный артрит, наличие других системных заболеваний соединительной ткани, декомпенсация сопутствующих заболеваний внутренних органов, текущие онкологические заболевания, беременность, кормление грудью, а также артритианоз, псориаз и другие кожные заболевания, не позволяющие производить измерение кровотока в исследуемом участке кожи.

Для оценки вазомоторной функции всем пациентам выполнялась лазерная допплеровская флюметрия с использованием комплекса многофункционального лазерного диагностического «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия).

Исследование выполнялось утром натощак при искусственном освещении и стандартных комнатных условиях (температура – 20–24 °С, влажность – 35–45 %). Перед исследованием исключался прием лекарственных средств, тонизирующих напитков, курение, а также любые медицинские манипуляции.

Пациента располагали на кушетке в положении лежа на спине с приподнятым изголовьем. Областью

исследования являлась кожа ладонной поверхности дистальной трети предплечья на 4–6 см проксимальнее шиловидного отростка локтевой кости, на которую фиксировался оптоволоконный зонд. На плечо исследуемой руки надевалась стандартная по диаметру манжета. После 10-минутного отдыха регистрировались параметры гемодинамики (пульс, артериальное давление) и частота дыхания. Затем проводилась запись перфузии зондируемого участка кожи в течение 10 мин для оценки исходных (базальных) показателей и расчета амплитудно-частотного спектра (АЧС) с помощью вейвлет-анализа [10]. Измерение перфузии проводилось в относительных (перфузионных) единицах (п.е. ед.). АЧС включал в себя эндотелиальный компонент, отражающий выброс вазоактивных веществ эндотелием, нейрогенный – симпатическую адренергическую регуляцию артериол и артериоленоулярных анастомозов, миогенный – мышечный тонус прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло, дыхательный (дыхательная модуляция) – отток венозной крови и сердечный – приток артериальной крови в микроциркуляторное русло [10]. Нормирование амплитуд (A) компонентов АЧС проводилось по трем среднеквадратичным отклонениям показателя микроциркуляции ($A/(3\sigma)$, а.с.) и по его среднему арифметическому значению (A/M_k , а.с.). Оценивался индекс флаксмоций, представляющий соотношение амплитуд активных (эндотелиального, миогенного, нейрогенного) и пассивных (дыхательного и сердечного) механизмов регуляции тонуса сосудов. Также выполнялась проба с 5-минутной артериальной окклюзией и с 1-минутным ионофорезом 0,3 %-го раствора ацетилхолином, которые были направлены на оценку NO-(оксид азота) опосредованной вазодилатации. Протоколы выполнения проб, анализируемые показатели и их значение детально описывались в предыдущей публикации [11], а также представлены в руководстве [10].

Для решения поставленной цели исследуемая выборка была разделена по наличию гипертонической болезни (ГБ) на две группы. Группа с сопутствующей ГБ составила 55,3 % (n=57), без ГБ – 44,7 % (n=46). Отношение размеров групп составило 1,24.

В качестве факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) выступали наличие ГБ, факторов риска ее развития и ассоциированных с ней заболеваний [12]. Для расчета 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) для населения европейских стран с высоким уровнем ССР анализировали пол, возраст, курение, уровень общего холестерина и систолическое артериальное давление [13]. С учетом повышенного ССР у пациентов с ревматическими заболеваниями, к исходной оценке по SCORE применялся коэффициент умножения 1,5, рекомендованный EULAR [14].

Сравнение групп по наличию вышеописанных факторов ССР приведено в табл. 1; 2. Группа с наличием сопутствующей ГБ закономерно имела более высокий ССР.

Также группа с наличием сопутствующей ГБ характеризовалась более продолжительным приемом противоревматических лекарств (6 (3–13) против

Таблица 1

Сравнение количественных факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия гипертонической болезни в исследуемой выборке

Table 1

Comparison of quantitative cardiovascular risk factors depending on the presence of hypertension in the study sample

Показатель	Группа		p-value
	с ГБ	без ГБ	
Риск по шкале SCORE, %	6 (3–10,5)	1,5 (0–3)	<0,001*
Систолическое АД, мм рт. ст.	130 (120–140)	120 (110–120)	<0,001*
Среднее АД, мм рт. ст.	96,67 (86,67–100)	86,67 (83,33–89,17)	<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,7–5,8)	4,8 (4,1–5,5)	0,050
Мочевая кислота, мкмоль/л	335 (239–356)	239,5 (180–287,25)	<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,40 (5–5,8)	5 (4,73–5,4)	0,007*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² **	80,25 (67,61–99,3)	102,26 (82,3–116,53)	<0,001*

* – различия статистически значимы ($p<0,05$); ** – рассчитано по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Таблица 2

Сравнение категориальных факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия гипертонической болезни в исследуемой выборке

Table 2

Comparison of categorical cardiovascular risk factors depending on the presence of hypertension in the study sample

Фактор	Группа, n (%)		p-value
	с ГБ	без ГБ	
Ожирение	25 (43,9)	4 (8,7)	<0,001*
Сахарный диабет	8 (14,0)	2 (4,3)	0,179
Хроническая болезнь почек	8 (14,0)	1 (2,2)	0,040*
Ишемическая болезнь сердца	8 (14,0)	0 (0,0)	0,008*
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	3 (5,3)	0 (0)	0,251
Фибрилляция предсердий	5 (8,8)	1 (2,2)	0,221
Атеросклероз	13 (22,8)	1 (2,2)	0,003*
Гиперхолестеринемия	41 (71,9)	17 (37,0)	<0,001*
Антигипертензивная терапия	43 (75,4)	0 (0)	<0,001*
Гиполипидемическая терапия	8 (14)	1 (2,2)	0,040*

* – различия статистически значимы ($p<0,05$).

4 (0–8,5) лет; $p=0,018$) и системных глюкокортикоидов (5 (0–36) против 0,62 (0–4) месяца; $p=0,031$). В ней отмечалось более тяжелое течение РА, оцененное по шкале RARBIS (7 (6–8) против 6 (5–7) баллов; $p=0,033$), а также проявляющееся более частым развитием осложнений (75,4 против 50 %; $p=0,007$) и назначением генно-инженерной биологической терапии в анамнезе (17,5 против 2,2 %; $p=0,021$). Однако статистически значимых различий по активности РА выявлено не было ($p\geq 0,05$).

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

лями эксцесса, асимметрии. При нормальном распределении для сравнения двух несвязанных групп использовался t-критерий Стьюдента (при условии равенства дисперсий) или t-критерий Уэлча (при неравных дисперсиях), а для сравнения трех и более групп – однофакторный дисперсионный анализ (one way ANOVA). Равенство дисперсий проверялось с помощью теста Ливинга. При ненормальном распределении количественных данных для сравнения двух несвязанных групп применялся U-критерий Манна – Уитни, а для трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса. Для коррекции уровня значимости при апостериорных парных сравнениях трех и более групп между собой применялась поправка на множественность сравнений (поправка Бонферрони). Для

Сравнение показателей вазомоторной функции, продемонстрировавших различия в зависимости от наличия гипертонической болезни у пациентов с ревматоидным артритом

Table 3

Comparison of vasomotor function parameters showing differences depending on the presence of hypertension in patients with rheumatoid arthritis

Показатель	Группа		p-value
	с ГБ	без ГБ	
Амплитуда эндотелиального компонента спектра, абс.	A/(3·σ)	7,80 (6,28–10,33)	0,050
	A/Mк	2,83 (2,17–4,00)	0,036*
Амплитуда нейрогенного компонента спектра, абс.	A/(3·σ)	7,55 (5,84–9,46)	0,006*
	A/Mк	2,80 (1,94–3,59)	0,005*
Амплитуда дыхательной модуляции, абс.	A/(3·σ)	7,39 (4,72–11,70)	0,002*
	A/Mк	2,48 (1,62–4,34)	0,141
Индекс флаксмоций, абс.		0,60 (0,45–0,87)	0,005*
ПКК, %		210,65 (175,06–268,50)	0,010*
T _{1/2} , с		15,5 (6,55–33,95)	0,042*

* – различия статистически значимы (p<0,05).

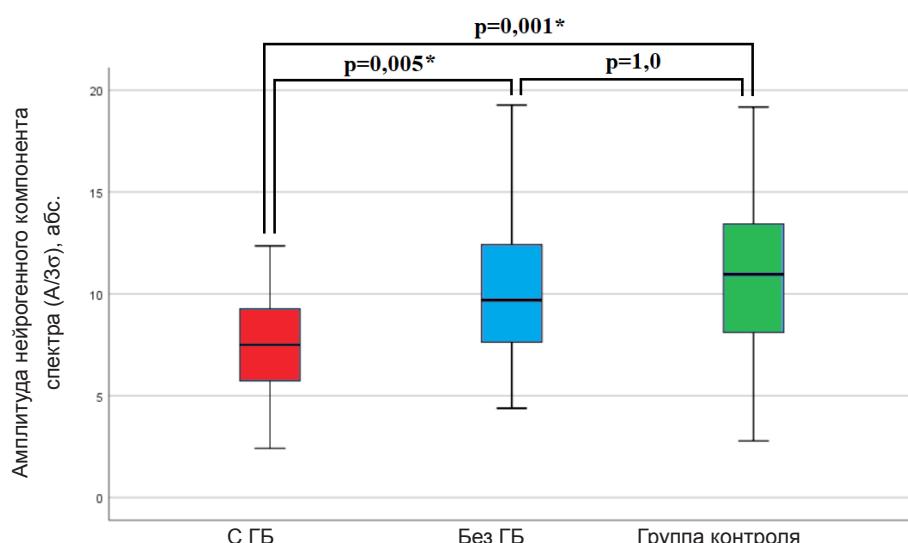


Рис. 1. Сравнение амплитуды нейрогенного компонента спектра в зависимости от группы

Fig. 1. Comparison of the neurogenic component spectrum amplitude depending on the group

сравнения двух связанных совокупностей применялся парный t-критерий (при нормальном распределении) или критерий Уилкоксона (при ненормальном распределении). Анализ номинальных переменных проводился с помощью точного критерия Фишера или χ^2 Пирсона. Для корреляционного анализа при условии нормального распределения количественных переменных применялся коэффициент Пирсона (r_{xy}), при ненормальном – коэффициент Спирмена (ρ). Для классификации исследуемой выборки по принадлежности к одному из двух классов в зависимости от количественного признака применялся ROC-анализ. Значения представлены в виде $M \pm SD$ (95 % ДИ) при нормальном или Me (Q1–Q3) при ненормальном распределении показателей. 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, расположенным по адресу Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8 (протокол № 11/2019 от 28.12.2019 г.). Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в клиническом исследовании, предварительно дали на это письменное добровольное информированное согласие, оригиналы которых хранятся у авторов статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с сопутствующей гипертонической болезнью на фоне ревматоидного артрита имели более выраженное снижение амплитуд эндотелиального и нейрогенного компонентов спектра, увеличение дыхательной модуляции, а также снижение резерва капиллярного кровотока (ПКК) и укорочение времени до полувосстановления перфузии ($T_{1/2}$) в окклюзионной

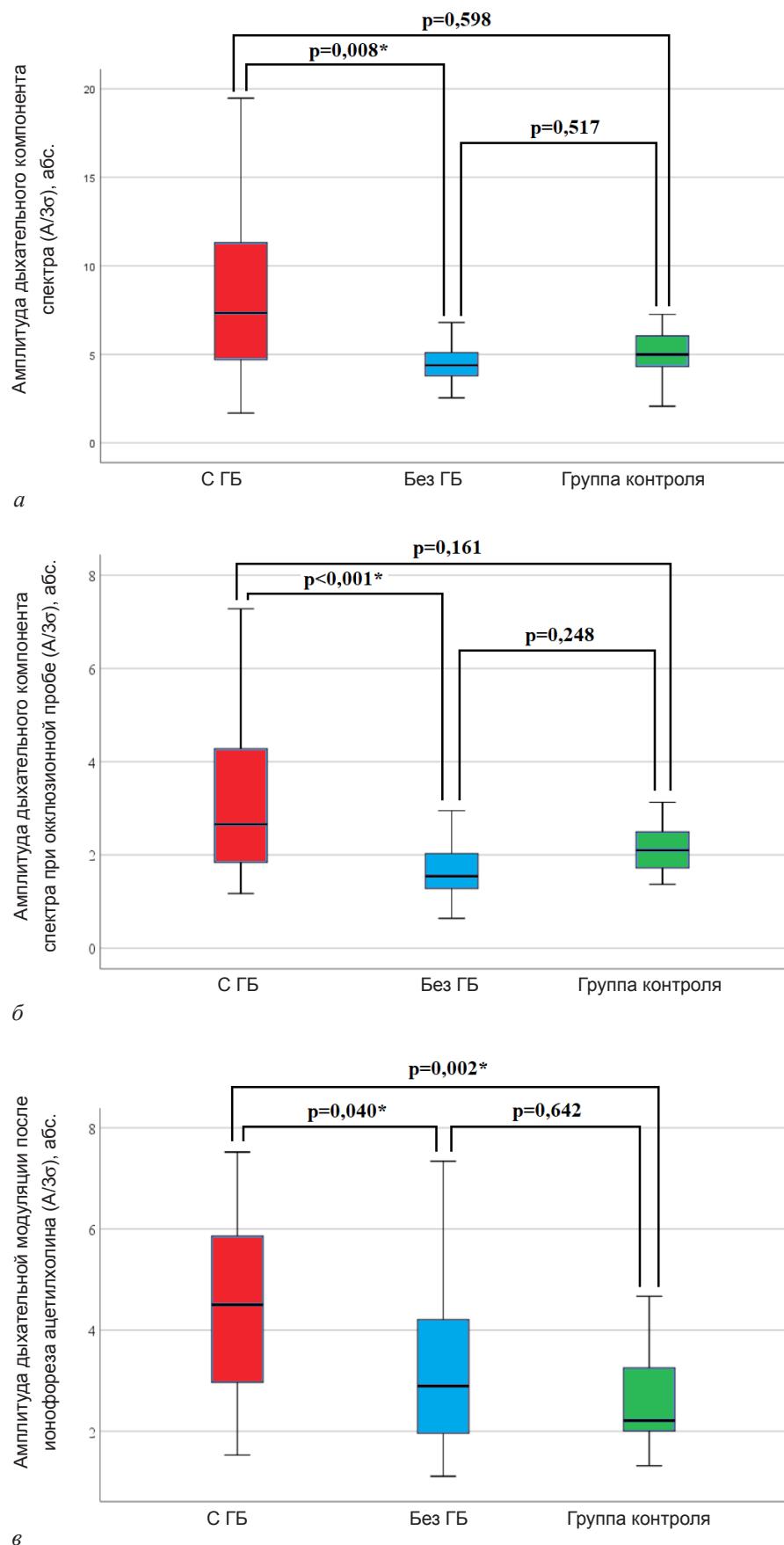


Рис. 2. Сравнение амплитуды дыхательной модуляции исходно (*а*), в окклюзионной пробе (*б*) и пробе с ионофорезом ацетилхолина (*в*) в зависимости от группы

Fig. 2. Comparison of the respiratory modulation amplitude at baseline (*a*), in the occlusion test (*б*), and in the test with acetylcholine iontophoresis (*в*) depending on the group

Динамика изменения амплитуд компонентов амплитудно-частотного спектра в функциональных пробах при наличии гипертонической болезни по отношению к группе с ее отсутствием

Table 4

Dynamics of changes in the amplitudes of the amplitude-frequency spectrum components in functional tests in the presence of hypertension in relation to the group with its absence

Компонент АЧС	Окклюзионная проба	Проба с ионофорезом ацетилхолина
Эндотелиальный	0	0
Нейрогенный	↓	0
Миогенный	0	0
Дыхательный	↑	↑
Сердечный	0	0

П р и м е ч а н и е: ↑ – увеличение амплитуды; ↓ – снижение амплитуды; 0 – отсутствие статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

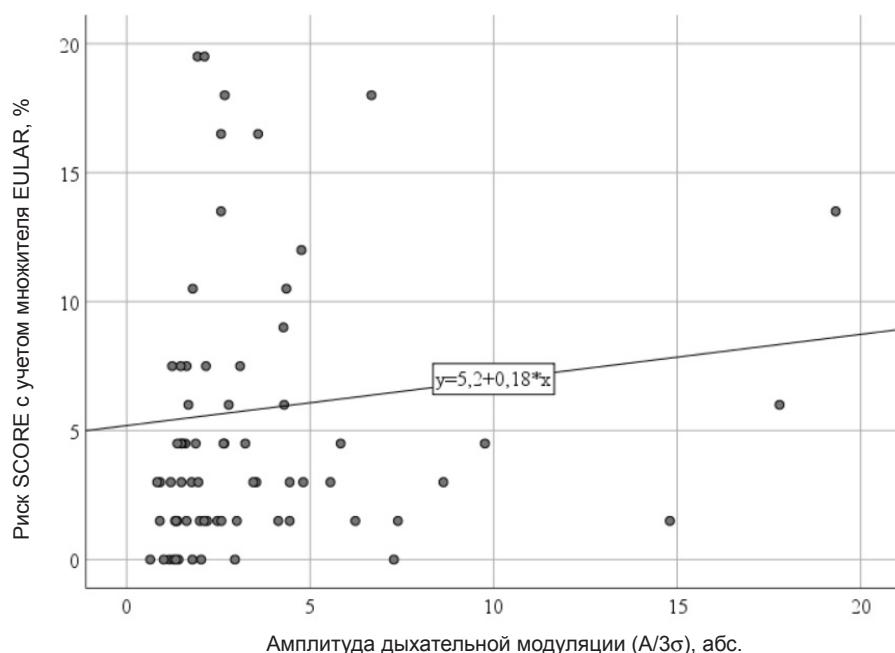


Рис. 3. Корреляционная связь амплитуды дыхательной модуляции в окклюзионной пробе с риском по SCORE

Fig. 3. Correlation between the amplitude of respiratory modulation in the occlusion test and the SCORE risk

пробе по сравнению с группой без ГБ (табл. 3). При этом значимых различий между группами по показателям пробы с ионофорезом ацетилхолина выявлено не было ($p \geq 0,05$).

При попарном сравнении между исследуемой группой (с и без ГБ) и группой контроля выявлены различия по амплитуде нейрогенного компонента спектра ($p < 0,001$). У пациентов с наличием сопутствующей ГБ амплитуда нейрогенного компонента спектра была существенно ниже, по сравнению как с группой без ГБ, так и с группой контроля (рис. 1).

Также наблюдалась разница между группами по амплитуде дыхательного компонента спектра ($p < 0,05$). При сравнении групп попарно установлено, что амплитуда дыхательного компонента спектра при наличии сопутствующей ГБ была существенно выше, чем у пациентов с отсутствием ГБ и у группы контроля (рис. 2).

Сравнение изменений АЧС в функциональных пробах по отношению к исходным значениям показало (табл. 4), что при наличии ГБ также отмечалось существенное повышение амплитуды дыхательной модуляции как в окклюзионной пробе ($p < 0,001$), так и в пробе с ацетилхолином ($p = 0,024$), тогда как у пациентов без ГБ не было выявлено указанных изменений. При этом в окклюзионной пробе дополнительно наблюдалось снижение амплитуды нейрогенного компонента спектра ($p = 0,027$).

Также в исследуемой группе установлена значимая взаимосвязь исходной амплитуды дыхательной модуляции с систолическим ($\rho = 0,324$; $p = 0,005$), диастолическим ($\rho = 0,234$; $p = 0,045$) и средним ($\rho = 0,295$; $p = 0,011$) артериальным давлением. При этом амплитуда дыхательной модуляции, оцениваемая в течение постокклюзионной реактивной гиперемии, имела прямую корреляционную связь с 10-летним риском

развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений по SCORE ($p=0,269$; $p=0,022$) (рис. 3).

Выполнен ROC-анализ для возможности определения пороговых значений исследуемых показателей микроциркуляции, разделяющих выборку в зависимости от наличия ГБ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза принадлежности к группе с ГБ и исходной амплитуды дыхательной модуляции, составила $0,708 \pm 0,062$ (95 % ДИ $0,586-0,83$; $p=0,002$), а постокклюзионной амплитуды дыхательной модуляции – $0,737 \pm 0,059$ (95 % ДИ $0,621-0,853$; $p=0,001$). Пороговое значение исходной амплитуды дыхательной модуляции в точке cut-off было равно 5,19 аблс., а постокклюзионной – 2,21 аблс. При амплитудах дыхательных модуляций, равных или превышающих данные значения, прогнозировался высокий риск принадлежности к группе с ГБ. Чувствительность и специфичность метода составила 71,4 и 68,7 % при анализе исходной амплитуды дыхательной модуляции и 72,5 и 75 % – в окклюзионной пробе (рис. 4).

ROC-анализ с включением других показателей, имевших различия между группами (исходной и постокклюзионной амплитуды нейрогенного компонента спектра, дыхательной модуляции после ионофореза ацетилхолина, РКК и $T_{1/2}$), показал слабую прогностическую ценность с чувствительностью и специфичностью менее 70 %.

Таким образом, у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью на фоне активного ревматоидного артрита отмечалась более выраженная вазомоторная дисфункция. Наблюдалось уменьшение эндотелиального и нейрогенного компонентов спектра, а также индекса флаксмоций, что указывает на снижение доли активных компонентов, регулирующих тонус сосудов. Подтверждением этого служит снижение выраженности постокклюзионной реактивной гиперемии, а именно – резерва капиллярного кровотока и времени полувосстановления перфузии. Полученные данные согласуются с другими исследованиями [5, 15, 16]. Однако в пробе с ацетилхолином, который потенцирует высвобождение NO из эндотелия, не было выявлено статистически значимых различий между группами, что находит частичное подтверждение по данным других публикаций [17]. Несмотря на то, что обе пробы направлены на выявление эндотелий-зависимой вазодилатации, полученные данные, вероятно, связаны с тем, что окклюзионная проба в большей степени отражает состояние эндотелия сосудов крупного калибра, тогда как проба с ионофорезом ацетилхолина преимущественно направлена на изучение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) [18, 19].

Помимо более выраженной вазомоторной дисфункции, у пациентов с сопутствующей ГБ наблюдалось увеличение амплитуды дыхательной модуляции, что указывает на застой крови и гипертензию в венулярном звене микроциркуляторного русла [10]. При этом отмечалась значимая взаимосвязь данного показателя с текущим артериальным давлением и 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE. Амплитуда дыхательной модуляции

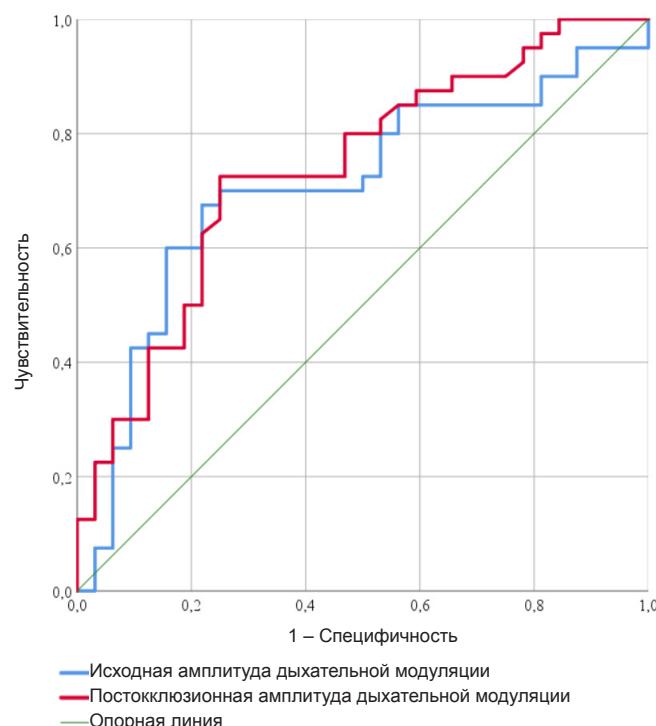
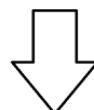


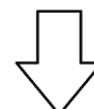
Рис. 4. ROC-кривые амплитуд дыхательных модуляций исходно и при постокклюзионной реактивной гиперемии

Fig. 4. ROC-curves of respiratory modulation amplitudes at baseline and in post-occlusive reactive hyperemia

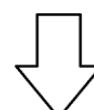
Гуморальные факторы
(эндотелин-1 и другие)



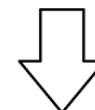
Усиление венозного тонуса и снижение растяжимости вен



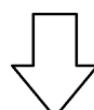
Перераспределение объема крови из венозного в артериальное русло



Нейрогенные факторы
(симпатикотония)



Активация венулово-артериолярного констрикторного рефлекса



Развитие артериальной гипертензии

Рис. 5. Роль венозной системы в развитии артериальной гипертензии

Fig. 5. The role of the venous system in the development of arterial hypertension

в большей степени позволяла прогнозировать наличие ГБ у пациентов с РА, чем другие анализируемые параметры микроциркуляции. Также на наличие венулярной гипертензии указывало снижение РКК и $T_{1/2}$ у пациентов с сопутствующей гипертонической болезнью.

Известно, что венозная система играет важную роль в развитии АГ. Под воздействием нейрогуморальных факторов происходит не только вазоконстрикция артериол и мелких артерий, но и повышается венозный тонус со снижением растяжимости вен [20]. Это приводит к перераспределению

объема крови, депонирующейся преимущественно в венозной системе, в артериальное русло и активации венулоартериолярного констрикторного рефлекса, направленного на защиту капилляров от избыточного давления [15, 16]. Поэтому наличие венулярной гипертензии можно рассматривать в качестве одного из патогенетических путей развития артериальной гипертензии [20], который представлен на рис. 5. Полученные данные свидетельствуют о сохранении возможности идентификации указанного механизма даже на фоне активного течения ревматоидного артрита.

Заключение

Таким образом, наличие сопутствующей гипертонической болезни значительно влияет на микроциркуляцию у пациентов с ревматоидным артритом. Наблюдалось как более выраженное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, так и наличие признаков венулярной гипертензии как патогенетического звена артериальной гипертензии.

При этом в данной группе не только закономерно повышался сердечно-сосудистый риск, но и отмечалось более тяжелое течение РА, требующее более частого назначения генно-инженерной биологической терапии. В этом контексте более выраженная эндотелиальная дисфункция может рассматриваться в качестве связующего звена, способствующего развитию сердечно-сосудистых осложнений при РА [21, 22]. С другой стороны, эндотелиальная дисфункция, являясь прогностически неблагоприятным биомаркером, подтверждает необходимость придерживаться более активной тактики ведения пациентов при наличии сопутствующей ГБ.

Учитывая повышенный сердечно-сосудистый риск при аутоиммунных заболеваниях, актуальным является вопрос ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений при РА [14]. Принимая во внимание, что развитие микроциркуляторных нарушений может наблюдаться задолго до клинической манифестации заболевания [23], увеличение амплитуды дыхательной модуляции, отражающей наличие венулярной гипертензии – патогенетического звена ГБ, позволяет использовать ее в качестве раннего дополнительного прогностического маркера наличия сопутствующей гипертонической болезни и, соответственно, повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом.

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* // *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. – № 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. Bordy R, Totoson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. *Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis* // *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404–420. Doi: 10.1038/s41584-018-0022-8.
4. Вегетативная дисрегуляция деятельности системы кровообращения у больных ревматоидным артритом / В. Н. Лычев, А. В. Андрienko, Д. С. Бубликов, Н. П. Налетова // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 12–16. [Lychev VG, Andrienko AV, Bublikov DS, Naletnova NP. *Vegetative dysregulation of the circulatory system in patients with rheumatoid arthritis* // *Medicine in Kuzbass*. 2015;14(1):12–16. (In Russ.).]
5. Храмцова Н. А., Земляничкина Н. В., Трухина Е. В. *Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артите* // Сибир. мед. журн (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. Жарких Е. В., Маковик И. Н., Потапова Е. В. и др. *Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики* // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – № 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.]
7. Bergholm R, Leirisalo-Repo M, Vehkavaara S, Mäkittila 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. Андрienko A. B., Бубликов Д. С. *Вегетативно-микроциркуляторные нарушения у больных ревматоидным артритом* // Фундамент. исслед. – 2013. – № 12–2. – С. 163–166. [Andrienko AV, Bublikov DS. *Vegetative-microcirculatory disturbances in patients with rheumatoid arthritis* // *Fundamental Research*. 2013;12(2):163–166. (In Russ.).]
9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, 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, Kyriakos TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Bernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. *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.
10. Крупакин 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.).]
11. Шиманьски Д. А., Нестерович И. И., Инамова О. В. и др. *Оценка вазомоторной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом на фоне снижения активности заболевания: проспективное исследование* // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – № 21 (1). – С. 18–26. [Shimanski DA, Nesterovich II, Inamova OV, Lap-

in SV, Galkina OV, Levkina EN, Trophimov VI, Vlasov TD. Evaluation of vasomotor dysfunction with a reduction of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study // Regional blood circulation and microcirculation. 2022;21(1):18–26. (In Russ.). Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-18-26.

12. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации – 2020 // Рос. кардиолог. журн. – 2020. – № 25 (3). – С. 3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines – 2020 // Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.). Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. Doi: 10.1093/euroheartj/ehz455.

14. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalan C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitas GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update // Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17–28. Doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.

15. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного руслау больных артериальной гипертонией I–II степени различной степени сердечно-сосудистого риска / Е. В. Мордвинова, Е. В. Ощепкова, А. А. Федорович, А. Н. Рогоза // Системные гипертензии. – 2014. – № 11(2). – С. 29–35. [Mordvinova EV, Oschepkova EV, Fedorovich AA, Rogoza AN. The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I-II degree with different degrees of cardiovascular risk // Systemic Hypertension. 2014;11(2):29–35. (In Russ.). Doi: 10.26442/SG29017.

16. Федорович А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной допплеровской флюометрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – № 9 (1). – С. 49–60. [Fedorovich AA. The functional state of regulatory mechanisms of the microcirculatory blood flow in normal conditions and in arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry // Regional blood circulation and microcirculation. 2010;9(1):49–60. (In Russ.).]

17. 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.

18. 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. – № 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 Gipertensiya = Arterial Hypertension. 2020;26(2):211–218. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-211-218.

19. Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – № 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.

20. Wolff CB, Green DW, Paton JFR, Collier DJ. New understanding of circulatory blood flow and arterial blood pressure mechanisms // Cardiovasc Res. 2022;118(4):e29–e31. Doi: 10.1093/cvr/cvab363.

21. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2015;10(2):e0117952. Doi: 10.1371/journal.pone.0117952.

22. Khan F, Galarraga B, Belch JJ. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis // Nat Rev Rheumatol. 2010;6(5):253–261. Doi: 10.1038/nrheum.2010.44.

23. Michel CC, Curry FR. Glycocalyx volume: a critical review of tracer dilution methods for its measurement // Microcirculation. 2009;16(3):213–219. Doi: 10.1080/10739680802527404.

Информация об авторах

Шиманьски Даниэль Анджеевич – аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: shimanyski.daniel@gmail.com.

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

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

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: svlapin@mail.ru.

Холопова Ирина Валерьевна – врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: autoimmun@mail.ru.

Блинова Татьяна Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vblinova@list.ru.

Мазинг Александра Васильевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alex_mazing@mail.ru.

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, зав. лаборатории биохимического гомеостаза ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ovgalkina@mail.ru.

Анпилова Анастасия Олеговна – сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ (клинические исследования) / ORIGINAL ARTICLES (clinical investigations)

им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anastasy.95@mail.ru.

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

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 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 of 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 of 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 of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: svlapin@mail.ru.

Kholopova Irina V. – MD, a clinical laboratory diagnostics doctor of the clinical diagnostic laboratory of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: autoimmun@mail.ru.

Blinova Tat'yana V. – MD, senior researcher of the Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vblinova@list.ru.

Mazing Alexandra V. – MD, Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Molecular Diagnostics of the Scientific and Methodological Center for Molecular Medicine of the Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia, e-mail: alex_mazing@mail.ru.

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

Anpilova Anastasiya O. – Employee of the Laboratory of Biochemical Homeostasis of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: anastasy.95@mail.ru.

Trofimov 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 of 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 of Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tvlasov@yandex.ru.

УДК 611. 813. 11:[612.8(075.8)+616–005.4]

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-37-42

**В. В. КРИШТОП¹, Т. А. РУМЯНЦЕВА², В. Г. НИКОНОРОВА¹,
Д. А. ПОЖИЛОВ²**

Особенности экспрессии nNOS и NeuN в коре головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных способностей при церебральной гипоперфузии с кратковременной физической нагрузкой

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, Россия 153000, Россия, г. Ярославль, Революционная ул., д. 5
E-mail: bgnikon@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.03.22 г.; принята к печати 14.05.22 г.

Резюме

Введение. Физические нагрузки часто используются в реабилитационных мероприятиях для восстановления когнитивных функций после нарушения церебрального кровотока, однако типологические особенности, такие как исходный уровень когнитивных способностей, могут изменять их эффективность. Цель – оценить экспрессию nNOS и NeuN в коре больших полушарий при развитии церебральной гипоперфузии у крыс с различными результатами в лабиринте Морриса. **Материалы и методы.** Церебральная гипоперфузия моделировалась двусторонней перевязкой общих сонных артерий. До операции крысы Вистар делились на равные подгруппы с высоким (ВУК) и низким уровнем когнитивных способностей (НУК) по результатам тестирования в лабиринте Морриса. Животных выводили из эксперимента на 8-е, 21-е, 35-е, 60-е и 90-е сутки после операции, всего 184 крысы, из которых 24 составили группу контроля, 80 – подгруппу церебральная гипоперфузия, 80 животных ежедневно, начиная с 7-х суток эксперимента подвергались кратковременному плаванию. **Результаты.** Выявлено, при церебральной гипоперфузии изменения со стороны животных с ВУК возникают раньше, уже на 8-е сутки эксперимента, и сопровождаются более интенсивным снижением численной плотности nNOS позитивных нейронов – до 47 % от показателей контроля, длины отростков и ростом площади перикариона. У НУК снижение численной плотности достигает только 75 % от показателей контроля, а площадь перикариона не отличается от контрольных значений. В более поздние сроки, 60 и 90 суток эксперимента, НУК характеризуется сохранностью численной плотности нейронов и большей длиной их отростков (67 % от показателей подгруппы контроля). **Заключение.** ВУК является фактором риска повреждения nNOS-позитивных нейронов при церебральной гипоперфузии. Физическая нагрузка более эффективно снижает экспрессию nNOS у животных с ВУК, что может быть одним из саногенетических механизмов этого фактора.

Ключевые слова: nNOS, NeuN, кора головного мозга, церебральная гипоперфузия, физическая нагрузка

Для цитирования: Криштоп В. В., Румянцева Т. А., Никонорова В. Г., Пожилов Д. А. Особенности экспрессии nNOS и NeuN в коре головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных способностей при церебральной гипоперфузии с кратковременной физической нагрузкой. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):37–42. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-37-42.

**V. V. CHRISHTOP¹, T. A. RUMYANTSEVA²,
V. G. NIKONOROVA¹, D. A. POZHILOV²**

The nNOS and NeuN expression aspects in the cerebral cortex of rats with different cognitive abilities in cerebral hypoperfusion with short-term physical exercise

¹ ITMO University, Saint Petersburg, Russia

9, Lomonosova str., Saint Petersburg, Russia, 191024

² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

5, Revolyutsionnaya str., Yaroslavl, Russia, 153000

E-mail: bgnikon@gmail.com

Received 15.03.22; accepted 14.05.22

Summary

Introduction. Physical activity is often used in rehabilitation to restore cognitive function after cerebral blood flow impairment and typological features like baseline cognitive ability may alter their effectiveness. The *aim* was to evaluate the expression of

nNOS and NeuN in the large hemisphere cortex in the cerebral hypoperfusion occurrence in rats having different scores in the Morris maze. *Materials and methods.* Cerebral hypoperfusion was simulated by bilateral ligation of the common carotid arteries. Before surgery, Wistar rats were divided into equal subgroups with high (HCA) and low levels of cognitive ability (LCA) according to the results of Morris maze testing. Animals were removed from the experiment at 8, 21, 35, 60, and 90 days after surgery, a total of 184 rats, 24 formed the control group and 80 formed the cerebral hypoperfusion subgroup with 80 animals undergoing short-term swimming daily starting on day 7 of the experiment. *Results.* We revealed the earlier changes in HCA animals (8th day of the experiment) induced by cerebral hypoperfusion accompanied by a more intense nNOS-positive neurons density reduction to 47 % of control values, the length of their processes, and an increase in pericarion area. In LCA the decrease of density was only 75 % of control values and pericarion area does not differ from control values. At later periods on the 60 and 90 days of the experiment LCA demonstrates the preservation of the neurons density and greater length of their processes (67 % of the control subgroup values). *Conclusion.* HCA is a risk factor for damage of nNOS-positive neurons in cerebral hypoperfusion. Physical exercise more effectively decreases nNOS expression in animals with HCA, which may be one of the sanogenetic mechanisms of this factor.

Keywords: nNOS, NeuN, cerebral cortex, cerebral hypoperfusion, exercise

For citation: Chrisstop V. V., Rumyantseva T. A., Nikonorova V. G., Pozhilov D. A. The nNOS and NeuN expression aspects in the cerebral cortex of rats with different cognitive abilities in cerebral hypoperfusion with short-term physical exercise. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(2):37–42. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-37-42.

Введение

Физические нагрузки зарекомендовали себя как эффективный элемент реабилитационных мероприятий при нарушениях церебрального кровотока различного генеза [1, 2]. Ключевую роль при этом играет активность нейрональной NO-синтазы nNOS-иммунореактивных клеток (nNOS-IR), обеспечивающих локальный приток крови к областям головного мозга с повышенной активностью нейрональной сети, вызванной как двигательными, так и когнитивными нагрузками [3]. Единого мнения о причинно-следственной связи между уровнем развития когнитивных функций индивида и эффективностью физических нагрузок как средства, улучшающего когнитивные функции при нарушениях мозгового кровообращения, не сложилось [4], поскольку есть указание на то, что исходный уровень когнитивных способностей до развития церебральной гипоперфузии может оказывать влияние на эффективность физических нагрузок как профилактического и реабилитационного мероприятия [5, 6].

Цель – оценить экспрессию nNOS и NeuN в клетках коры больших полушарий при развитии церебральной гипоперфузии у крыс с различными результатами в лабиринте Морриса.

Материалы и методы исследования

Эксперимент одобрен Этическим комитетом ФБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России (протокол № 8 от 24.03.2016 г.) и выполнен с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

До операции, перед включением животных в эксперимент, для разделения животных на подгруппы на основе оценки состояния когнитивных функций головного мозга (способности к пространственному обучению) использовали тест – водный лабиринт Морриса, по результатам которого животных делили на особей с высоким (ВУК) и низким (НУК) уровнем развития когнитивных способностей [7]. Церебральная гипоперфузия моделировалась при помощи необратимой одномоментной билатеральной перевязки обеих общих сонных артерий, которая является «золотым стандартом» долговремен-

ной церебральной гипоперфузии у животных [8]. Всего использовано 184 крысы Вистар. Животные содержались в стандартных условиях на рационе вивария и были разделены на три группы. Контроль (n=24, обоего пола из которых 12 крыс с ВУК и 12 с НУК). Группа сравнения (n=80) – «чистая» церебральная гипоперфузия. Экспериментальная группа состояла из оперированных животных (n=80, 40 с ВУК и 40 НУК), которые, начиная с 7-го дня после операции, на протяжении 35 суток подвергались кратковременной физической нагрузке в виде свободного ежедневного плавания. Продолжительность плавания составляла 15 мин.

Животных выводили из эксперимента передозировкой Золетила на 8-е, 21-е, 35-е, 60-е и 90-е сутки после операции – по 16 животных на каждый срок (по 8 самцов и 8 самок), а также равное число животных обоего пола с НУК (n=8) и ВУК (n=8). Животные обоих полов использованы для обеспечения требований репрезентативной выборки в нейробиологических исследованиях [9]. Изготавливали фронтальные срезы головного мозга толщиной 5 мкм на 1 мм кпереди от *bregma*). NeuN, маркер неповрежденных нейронов, и нейрональную NO синтазу (nNOS), маркер nNOS-IR, выявляли методом непрямого иммуномечения. Демаскировку антигенов проводили в стеклянном сосуде Коплина, заполненном цитратным буфером 10 ммоль/л, pH 6,0 (10 mM цитрата натрия, 0,05 % Tween 20) на водяной бане в течение 20 мин в мультиварке (p=0,3 бар, t=100 °C). Для инактивации эндогенной пероксидазы использовали 1 %-й раствор H₂O₂, в качестве блокирующего раствора применяли PBS с 1 % BSA, 0,05 % Triton X-100. Использовали первичные моноклональные антитела anti-nNOS ab76067 (UK, разведение 1:200), первичные кроличьи моноклональные антитела к NeuN (ab177487, разведенное 1: 500), время инкубации составило 12 ч, и вторичные поликлональные антитела (Goat anti Rabbit IgG ab97051, UK, разведение 1:1000), время инкубации – 30 мин. Для выявления пероксидазы использовали DAB Substrate Kit (ab64238) на основе хромогена 3,3'-диаминонебензидина. Срезы докрашивали гематоксилином Майера, далее их дегидратировали в спиртоксилольной батарее и заключали

Численная плотность NeuN-IR, ед./мм²

Table 1

Density of NeuN positive cells, cell/mm²

Группы	Группа сравнения	Группа сравнения («чистая» церебральная гипоперфузия)		Экспериментальная группа	Экспериментальная группа (церебральная гипоперфузия + физическая нагрузка)	
		ВУК	НУК		ВУК	НУК
Подгруппы						
K	426±24	453±26 [▲]	399±23			
8	205±14*	164±11* [▲]	246±17*	197±14*	167±12* [▲]	226±16*
21	178±12*	136±10* [▲]	221±15	163±11*	232±16* [▲] [#]	94±7* [#]
35	159±10	123±8 [▲]	195±13	249±16**	319±21* [▲] [#]	179±12*
60	292±18*	277±17*	307±19*	294±18*	193±12* [▲] [#]	396±25**
90	331±16*	327±16*	335±16	362±18*	284±14* [▲] [#]	441±21*

При мечани: здесь и далее K – контроль; * – $p<0,05$ по отношению к контрольным значениям; [▲] – $p<0,05$ по отношению к значениям альтернативной подгруппы; [#] – $p<0,05$ по отношению к значениям группы сравнения.

в канадский бальзам. Для контроля и исключения артефактов при выполнении исследований использовали внутренний негативный контроль.

Морфометрическое исследование осуществлялось на цифровых изображениях 50 случайно выбранных полей зрения (об. $\times 40$) на каждый срок исследования с использованием программы «ImageJ 1.45s». При выявлении NeuN подсчитали количество NeuN-IR (NeuN- иммунореактивных клеток) на 1 мм^2 среза. При выявлении nNOS подсчитали количество nNOS-IR на 1 мм^2 среза, мы также измеряли длину самого длинного отростка (мкм) и площадь пери-кариона (мкм^2). Проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических методов (t-критерий Стьюдента). Материал представлен как среднеарифметическое значение и ошибка среднего. Нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При церебральной гипоперфузии, в группе сравнения, численная плотность NeuN-IR снижалась, начиная с 8-х суток исследования, на протяжении 21–35 суток эксперимента. Наиболее интенсивное снижение приходилось на 8-е сутки эксперимента – популяция нейронов сократилась на 221 ед./ мм^2 от показателей контрольных животных. В дальнейшем количественная плотность NeuN-IR несколько возрастила, на 60-е сутки увеличиваясь на 133 ед./ мм^2 от показателя 35-х суток, а на 90-е сутки достигала 331±16 ед./ мм^2 , что на 39 ед./ мм^2 больше показателя предыдущего срока и на 95 ед./ мм^2 меньше показателей интактных животных. NeuN представляет собой нейрональный ядерный антиген. Потеря NeuN-окрашивания не всегда связана с гибелью нервных клеток и может определяться другими причинами – например, временным прекращением синтеза данного белка нейронами вследствие их повреждения (но без потери жизнеспособности). На модели умеренной ишемии (30-минутная ишемия) установлено, что нейроны теряют NeuN-иммунореактивность через 6 ч после воздействия, но при этом сохраняют

клеточную целостность и имеют неповрежденное ядро, т. е. не обнаруживают характерных признаков клеточной гибели [10]. Рост NeuN-IR, наблюдаемый в нашем исследовании на 60-е сутки и позже, согласуется с литературными данными о восстановлении кровообращения в рассматриваемой модели, которое происходит путем ангиогенеза в зонах гипоксии головного мозга и роста калибра вертебральных артерий, обеспечивающих приток крови [11]. Более выраженное снижение NeuN+ окрашивания происходит в группе ВУК, однако на протяжении периода восстановления – 60-е и 90-е сутки – отличия между ВУК и НУК нивелируются.

В эксперименте с физической нагрузкой на 35-е сутки эксперимента отмечается достоверно большее количество NeuN+-нейронов, в другие сроки особенностей не выявляется, но при делении животных на подгруппы по уровню когнитивных способностей в группе НУК отмечается достоверно более выраженное снижение показателя численной плотности NeuN-IR клеток на 21-е сутки исследования и достоверно большие на 60-е и 90-е по сравнению с показателями подгруппы НУК в группе «чистая» церебральная гипоперфузия. В подгруппе ВУК, наоборот, на 21-е сутки происходит рост численной плотности NeuN-IR, а на 60-е и 90-е – снижение по отношению к показателям подгруппы НУК в группе «чистая» церебральная гипоперфузия.

Численная плотность nNOS-IR при церебральной гипоперфузии также в начале исследования постепенно снижается – на 8-е, 21-е, 35-е, 60-е сутки, падая к 60-м суткам до 1,30±0,08 ед./ мм^2 , а на 90-е сутки достоверно возрастает, составляя 2,35±0,11 ед./ мм^2 , тем самым повторяя динамику численной плотности NeuN-позитивных нейронов, однако смещающая период восстановления на более поздние сроки. У крыс с ВУК восстановление начинается раньше – на 60-е сутки, а у НУК – позже, на 90-е. Поэтому на 60-е сутки отличия между ВУК и НУК нивелируются. Во все остальные сроки численная плотность nNOS-IR в подгруппе ВУК снижена.

Численная плотность nNOS-IR, ед./мм²

Table 2

Density of nNOS positive cells, cell/mm²

Группы	Группа срав-нения	Группа сравнения («чистая» церебральная гипоперфузия)		Экспериментальная группа	Экспериментальная группа (церебральная гипоперфузия+ физическая нагрузка)	
		ВУК	НУК		ВУК	НУК
К		2,84±0,16	3,19±0,18 ^Δ	2,5±0,14		
8		1,7±0,12*	1,5±0,1 ^Δ	1,9±0,13*	1,6±0,11*	1,6±0,11*
21		1,62±0,11	1,43±0,1 ^Δ	1,8±0,13	2,18±0,15** [#]	1,65±0,12 ^Δ
35		1,50±0,10	1,15±0,08* ^Δ	1,85±0,12	2,15±0,14*	1,56±0,1 ^Δ
60		1,3±0,08*	1,3±0,08	1,31±0,08*	1,45±0,09*	1,41±0,09
90		2,35±0,11*	2,06±0,1 ^Δ	2,64±0,13*	1,1±0,05** [#]	1,05±0,05** [#]

Влияние физической нагрузки ускоряет снижение численной плотности nNOS-IR: на 21-е, 60-е и 90-е сутки она достоверно меньше, чем в группе «чистая» церебральная гипоперфузия. Наиболее выражено это снижение у животных из подгруппы ВУК. Животные с НУК характеризуются некоторым ростом вышеуказанного показателя на 35-е и 60-е сутки исследования, на 85 и 217 ед./мм², соответственно.

Площадь перикариона nNOS-IR в большинстве исследуемых сроков не отличается от показателей группы контроля, исключением являются 35-е сутки исследования, когда она возрастает на 40,51 мкм² от показателей группы контроля, и 90-е сутки исследования, когда она достоверно снижается на 72,01 мкм² от показателей группы контроля.

В подгруппе НУК рост площади перикариона nNOS-IR происходит раньше – на 21-е сутки исследования, а не на 35-е, также и снижение площади приходится на 60-е сутки исследования, а не на 90-е. Динамика аналогичных показателей в подгруппе ВУК соответствует общей динамике, описанной выше.

Физическая нагрузка смещает рост площади перикариона nNOS-IR с характерных для «чистой» церебральной гипоперфузии 30-х суток на более ранние сроки (8-е сутки) исследования и 1-е сутки начала физической нагрузки. В остальные сроки площадь перикариона nNOS-IR в группе «церебральная гипоперфузия и физическая нагрузка» достоверных отличий от контрольных показателей не имеет. Это отличает ее от «чистой» церебральной гипоперфузии, в которой 90-е сутки исследования характеризуются достоверным снижением этого параметра. Однако при делении животных на подгруппы в подгруппе ВУК отмечаются более низкие значения площади перикарионов на 21-е и 35-е сутки исследования. В более поздние сроки – на 60-е и 90-е сутки – отличия между животными с ВУК и НУК нивелируются.

Средняя длина отростков nNOS-IR снижается на протяжении всего исследования, что может трактоваться как результат снижения транспорта фермента или его синтеза, вероятно, обусловленное условиями гипоксии. Достоверное снижение на 6,63 мкм

по отношению к контролю, происходит уже на 8-е сутки исследования, а на 90-е сутки – длина на 18,29 мкм. Только на 35-е сутки после церебральной гипоперфузии наблюдается рост средней длины позитивных отростков. По-видимому, в этом сроке запускаются механизмы реваскуляризации, что приводит к развитию оксидантного стресса, одну из ключевых ролей в котором играет NO, что и влечет за собой снижение продукции нейрональной NO-синтазы и наблюданное на 60-е сутки эксперимента исчезновение компенсаторной гипертрофии перикариона nNOS-IR.

На основании вышеописанной динамики отдельно для подгрупп с высоким и низким уровнем когнитивных способностей очевидно, что она обусловлена особенностями животных с ВУК, так как у животных с НУК на 35-е, 60-е и 90-е сутки достоверная динамика длины отростков отсутствует.

Физическая нагрузка приводит к достоверному снижению длины отростков nNOS-IR на 21-е и 35-е сутки и возрастанию ее на 90-е, по сравнению с показателем группы «чистая» церебральная гипоперфузия. Эта динамика обусловлена более выраженным снижением показателя у животных с ВУК на 8-е, 21-е и 35-е сутки и стабилизацией его на 60-е и 90-е сутки исследования. В подгруппе НУК под влиянием физической нагрузки сокращение длины отростков nNOS-IR происходит в более поздние сроки, начиная с 21-х и до 90-х суток исследования.

Таким образом, подгруппы НУК и ВУК характеризуются разной реактивностью. При «чистой» церебральной гипоперфузии изменения у животных с ВУК возникают раньше и сопровождаются более выраженным снижением численной плотности нейронов на 1,69 ед./мм², по сравнению с контролем (в контрольной группе – 3,19±0,18, 1,5±0,10 ед./мм² – 8-е сутки эксперимента), уменьшением длины отростков и ростом площади перикариона, что может трактоваться как обратимые функциональные изменения, вызванные дефицитом макроэргов в результате церебральной гипоперфузии, приводящим к снижению активности ионных обменников, нарушением электролитного баланса клетки, синтеза и транспорта нейрональной NO-синтазы по отросткам

Площадь перикарионов nNOS-IR, мкм²

Table 3

Perikaryon area of nNOS positive cells, μm^2

Группы	Группа сравне-ния	Группа сравнения («чистая» церебральная гипоперфузия)		Экспериментальная группа	Экспериментальная группа (церебральная гипоперфузия+ +физическая нагрузка)	
		ВУК	НУК		ВУК	НУК
К	181,17±10,24	192,31±10,86 [▲]	170,04±9,61			
8	191,18±13,37	211,75±14,81 [▲]	170,6±11,93	213,41±14,92*	203,54±14,23*	223,28±15,61 ^{*#}
21	205,17±14,35	186,94±13,07 [▲]	223,39±15,62*	190,85±13,35	157,72±11,03 ^{*^#}	223,99±15,66
35	221,68±14,49*	216,81±14,17*	226,55±14,81	209,94±13,72	177,5±11,6 ^{^#}	242,38±15,84
60	172,76±10,87	181,04±11,39	164,47±10,34*	174,9±11	177,42±11,16	172,37±10,84*
90	109,16±5,3*	116,26±5,64 ^{*^#}	102,06±4,95*	160,82±7,81*	163,45±7,93*	158,18±7,68*

нейрона. В подгруппе с НУК численная плотность снижается только на 0,60 ед./мм², (в контрольной группе – 2,50±0,14, 1,9±0,13 ед./мм² – 8-е сутки эксперимента), а площадь перикариона не отличается от контрольных значений. В более поздние сроки подгруппа животных с НУК характеризуется сохранностью численной плотности нейронов и большей длиной их отростков (20,86±1,01 мкм на 90-е сутки исследования), в отличие от подгруппы ВУК, где численная плотность нейронов снижается на 1,13 ед./мм² от показателей контроля, а длина отростков составляет только 5,88±0,29 мкм на 90-е сутки исследования. Представленные выше факты позволяют заключить, что ВУК является фактором риска повреждения nNOS-IR при «чистой» церебральной гипоперфузии.

Немногочисленные исследования демонстрируют потенцирующий эффект высокого уровня когнитивных способностей на улучшение когнитивных функций, связанное с физической нагрузкой; так, у лиц с высшим образованием энергичная ходьба ассоциирована с лучшими показателями рабочей памяти [12]. Известно, что при 15-минутной физической нагрузке у крыс, в отличие от 5-минутной, происходит достоверный рост α -МСГ (в 4 раза по сравнению с интактными крысами), чего не наблюдается при более кратковременном воздействии фактора. 15-минутное плавание также приводит к увеличению уровня активации транскрипционного фактора CREB в гиппокампе крыс. Фактор CREB необходим для транскрипции многих генов, экспрессия которых ассоциирована с процессами обучения и памяти, а также нейрогенезом [13]. При воздействии физической нагрузки на 60–90-е сутки нашего исследования особенности, связанные с исходным уровнем когнитивных способностей, исчезали: выравнивалась численная плотность nNOS-IR, средняя площадь их перикарионов. Достоверно только длина отростков nNOS-IR в подгруппе ВУК была больше, что может указывать на более эффективный транспорт фермента у животных с высоким уровнем когнитивных способностей. Снижение экспрессии nNOS при воздействии физической нагрузки было ассоциировано с снижением смертности в подгруппе животных с

ВУК, выявленным нами ранее [6]. nNOS играет существенную роль в механизмах церебральной гипоперфузии, выступая в роли обоюдоострого меча. Массивное высвобождение глутамата приводит к чрезмерной стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDAR) и притоку кальция. Перегрузка кальцием приводит к активации нейрональной синтазы оксида азота. nNOS катализирует окисление L-аргинина с образованием NO, что приводит к экспайтотоксичности и гибели нейронов [14]. В нашем исследовании также был выявлен рост малонового диальдегида в 1-е сутки влияния физической нагрузки [15]. С другой стороны, под влиянием физической нагрузки nNOS транслоцируется в ядро нейрона, где соединяется с плюрипотентным геном Sox2 с образованием комплекса nNOS-Sox2, активация которого запускает транскрипцию Shh (Sonic hedgehog) [16]. Этот фактор регулирует этапы нейро- и глиогенеза, проходящие в пролиферативных зонах (миграцию нейробластов, образование определенных типов клеток, формирование отростков у нейронов, развитие синаптических связей).

Заключение

Таким образом, высокий уровень когнитивных способностей животных является фактором риска повреждения nNOS-IR при моделировании длительной церебральной гипоперфузии. Физическая нагрузка снижает экспрессию nNOS более эффективно у животных с высоким уровнем когнитивных способностей, что может быть одним из саногенетических механизмов этого фактора. Численная плотность NeuN-IR также демонстрирует большее нарушение нейрональных синтезов у животных с высоким уровнем когнитивных способностей при воздействии церебральной гипоперфузии, в ранние сроки исследования – на 8-е, 21-е, 35-е сутки. Воздействие физической нагрузки также смягчает повреждающий эффект в эти сроки, что сопровождается ростом численной плотности NeuN-IR.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Crosson B, Hampstead B, Krishnamurthy L et al. *Advances in neurocognitive rehabilitation research from 1992 to 2017: The ascension of neural plasticity* // *Neuropsychology*. 2017;31(8):900–920. Doi: 10.1037/neu0000396.
2. Morris T, Gomes Osman J, Tormos Muñoz J et al. *The role of physical exercise in cognitive recovery after traumatic brain injury: A systematic review* // *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34(6):977–988. Doi: 10.3233/RNN-160687.
3. Rocha M, Caldwell H, Gliemann L. *How do we kNow the individual contribution of eNOS and nNOS for cerebral blood flow regulation?* // *J Physiol*. 2022;600(1):3–4. Doi: 10.1113/JP282504.
4. Stenling A, Sörman D, Lindwall M et al. *Physical activity and cognitive function: between-person and within-person associations and moderators* // *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2021;28(3):392–417. Doi: 10.1080/13825585.2020.1779646.
5. Greendale G, Han W, Huang M et al. *Longitudinal Assessment of Physical Activity and Cognitive Outcomes Among Women at Midlife* // *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213227. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3227.
6. Криштоп В. В., Никонорова В. Г., Румянцева Т. А. Изменения клеточного состава коры головного мозга у крыс с разным уровнем когнитивных функций при церебральной гипоперфузии // *Журн. анатомии и гистопатологии*. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 22–29. [Chrishtop VV, Nikonorova VG, Rumyantseva TA. *Izmeneniya kletochnogo sostava kory golovnogo mozga u krys s raznym urovnem kognitivnykh funktsiy pri tserebral'noy gipoperfuzii* // *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2019;8(4):22–29. (In Russ.)]. Doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-22-29.
7. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных / А. Л. Ивлиева, Е. Н. Петрицкая, Д. А. Рогаткин, В. А. Демин // *Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова*. – 2016. – Т. 102, № 1. – С. 3–17. [Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Demin VA. *Metodicheskie osobennosti primeneniya vodnogo labirinta Morrisa dlya ocenki kognitivnyh funkciy u zhivotnyh* [Methodical features of the application of Morris water maze for estimation of cognitive functions in animals] // *Russian physiological journal named after I.M. Sechenov*. 2016;102(1):3–17. (In Russ.)].
8. Chrishtop V, Nikonorova V, Gutsalova A, et al. *Systematic comparison of basic animal models of cerebral hypoperfusion* // *Tissue Cell*. 2021;(23):101715. Doi: 10.1016/j.tice.2021.101715.
9. Shansky R, Murphy A. *Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture* // *Nat Neurosci*. 2021;24(4):457–464. Doi: 10.1038/s41593-021-00806-8.
10. Гусельникова В. В., Коржевский Д. Э. *NeuN – нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток* // *Acta Naturae (русскяз. версия)*. – 2015. – Т. 7, № 2(25). – С. 46–51. [Gusel'nikova VV, Korzhevskiy DE. *NeuN – neyronal'nyy yadernyy antigen i marker differentsirovki nervnykh kletok* // *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya)*. 2015;7(2(25)):46–51. (In Russ.)].
11. Farkas E, Luiten P, Bari F. *Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: A model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases* // *Brain research reviews*. 2007;(54):162–180.
12. Stenling A, Sörman D, Lindwall M, et al. *Physical activity and cognitive function: between-person and within-person associations and moderators* // *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2021;28(3):392–417. Doi: 10.1080/13825585.2020.1779646.
13. Bilang-Bleuel A, Rech J, De Carli D, et al. *Forced swimming evokes a biphasic response in CREB phosphorylation in extrahypothalamic limbic and neocortical brain structures in the rat* // *Eur J Neurosci*. 2002;15(6):1048–1060.
14. Chen R, Gong P, Tao T et al. *O-GlcNAc Glycosylation of nNOS Promotes Neuronal Apoptosis Following Glutamate Excitotoxicity* // *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(8):1465–1475. Doi: 10.1007/s10571-017-0477-1.
15. Chrishtop V, Tomilova I, Rumyantseva T et al. *The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion* // *Molecular Neurobiology*. 2020;57(7):3014–3026. Doi: 10.1007/s12035-020-01930-5.
16. Zhang D, Wang H, Liu H, et al. *nNOS Translocates into the Nucleus and Interacts with Sox2 to Protect Neurons Against Early Excitotoxicity via Promotion of Shh Transcription* // *Mol Neurobiol*. 2016;53(9):6444–6458. Doi: 10.1007/s12035-015-9545-z.

Информация об авторах

Криштоп Владимир Владимирович – канд. мед. наук, ordinarnyj dozent, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chrishtop@scamt-itmo.ru.

Румянцева Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, зав. кафедрой анатомии человека, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия, e-mail: rumyar@mail.ru.

Никонорова Варвара Геннадьевна – преподаватель, факультет биотехнологий, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bgnikon@gmail.com.

Пожилов Дмитрий Алексеевич – ассистент кафедры анатомии человека, Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Россия, e-mail: dmitry.oldman@yandex.ru.

Authors information

Chrishtop Vladimir V. – PhD, ITMO University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: chrishtop@scamt-itmo.ru.

Rumyantseva Tatiana A. – MD, professor, Yaroslavl State Medical University, Russian Federation, Yaroslavl, Russia, e-mail: rum-yar@mail.ru.

Nikonorova Varvara G. – ITMO University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bgnikon@gmail.com.

Pozhilov Dmitry A. – Yaroslavl State Medical University, Russian Federation, Yaroslavl, Russia, e-mail: dmitry.oldman@yandex.ru.

УДК 616-001.4-002:616-003.93:616.16
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-43-50

Т. С. КИРИЯЗИ, А. В. ЕРМАКОВ, А. А. САВКИНА,
Е. В. ЛЕНГЕРТ, Т. В. СТЕПАНОВА, Д. Д. ЛОЙКО,
Н. А. КУЗНЕЦОВА, А. Н. ИВАНОВ

Влияние микрокамерных раневых покрытий на динамику микроциркуляторных реакций в зоне полнослойного дефекта кожи у белых крыс

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
E-mail: lex558452@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 05.03.22 г.; принята к печати 14.05.22 г.

Резюме

Введение. Распространенность острых и хронических ран, как в России, так и за рубежом, остается на высоком уровне, что обуславливает актуальность совершенствования технологий их лечения. Технологии микро- и наноструктурирования синтетических полимеров, в частности, полилактида, открывают новые возможности создания биодеградируемых покрытий, экспериментальная апробация которых представляет не только научный, но и практический интерес. **Цель исследования** – изучение влияния микрокамерных полилактидных биодеградируемых покрытий на изменение микроциркуляции в зоне полнослойного экспериментального дефекта кожи у белых крыс. **Материалы и методы.** Исследования проводились на 40 белых беспородных крысах, разделенных на три группы: контрольную (КОН, n=10), сравнительную (РДК) – 15 животных с полнослойным экспериментальным дефектом кожи, и опытную (ПМП) – 15 крыс, которым выполняли наложение микрокамерного полилактидного биодеградируемого покрытия. Раневые покрытия из полилактида (полимолочная кислота) в виде массивов микрокамер изготавливались на основе шаблона лунок микронного размера. На 7-е и 14-е сутки эксперимента у животных групп РДК и ПМК проводилась оценка площади раневого дефекта и микроциркуляции кожи краев экспериментальной раны методом лазерной допплеровской флюметрии (ЛДФ). **Результаты.** На 7-е и на 14-е сутки после формирования экспериментального раневого дефекта в межлопаточной области у крыс отмечалось увеличение перфузии кожи краев раны на 26,9–27,8 %, сопровождающееся перераспределением вклада активных и пассивных механизмов модуляции микротоков, которое характеризовалось увеличением амплитуд колебаний перфузии в миогенном, дыхательном и сердечном диапазонах. Использование полилактидного покрытия для закрытия раневого дефекта ускоряло процесс эпителизации преимущественно на 1-й неделе эксперимента, а также уменьшало выраженность повышения перфузии кожи краев экспериментальной раны на 1-й неделе эксперимента и полностью нивелировало на 2-й. Снижение перфузии кожи краев экспериментальной раны под влиянием полилактидного покрытия у крыс сопровождалось уменьшением относительно группы РДК на 7-е сутки эксперимента амплитуды миогенных колебаний на 20 %, а на 14-е сутки – амплитуд дыхательных колебаний на 19,7 %. **Заключение.** Разработанные полилактидные покрытия уменьшают выраженность воспалительных изменений микроциркуляции краев экспериментального раневого дефекта, что в сочетании с ускорением эпителизации раны свидетельствует в пользу биосовместимости данного типа перевязочного материала.

Ключевые слова: микроциркуляция, биодеградируемые покрытия, регенерация

Для цитирования: Кириязи Т. С., Ермаков А. В., Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Степанова Т. В., Лойко Д. Д., Кузнецова Н. А., Иванов А. Н. Влияние микрокамерных раневых покрытий на динамику микроциркуляторных реакций в зоне полнослойного дефекта кожи у белых крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):43–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-43-50.

T. S. KIRIIAZI, A. V. ERMAKOV, A. A. SAVKINA,
E. V. LENGERT, T. V. STEPANOVA, D. D. LOIKO,
N. A. KUZNETSOVA, A. N. IVANOV

The microchamber wound coatings effect on the microcirculatory reactions dynamics in the full-thickness skin defect area in white rats

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russia, 410012
E-mail: lex558452@rambler.ru

Received 05.03.22; accepted 14.05.22

Summary

Introduction. The widespread occurrence of acute and chronic wounds in Russia and abroad determines the great relevance of improving the treatment technologies. The micro- and nanostructuring synthetic polymers (i. e., polylactide) open the new possibilities for creating biodegradable coatings having both scientific and applied interest. The *aim* of present study was to investigate how microchamber polylactide biodegradable coatings affects microcirculatory changes in the area of a full-thickness experimental skin defect in white rats. *Materials and methods.* The study was conducted on 40 white outbred rats, divided into 3 groups: control (CON, n=10), comparative (ESD) – 15 animals with a full-thickness experimental skin defect and experimental (MPC) – 15 rats treated by a microchamber polylactide biodegradable coating on full-thickness experimental skin defect. Polylactide (polylactic acid) wound coatings in the form of microchambers arrays were fabricated based on a micron well pattern. On the 7th and 14th days of the experiment, in animals of the ESD and MPC groups, the area of the wound defect was measured and the skin microcirculation of the experimental wound edges was assessed by laser Doppler flowmetry (LDF). *Results.* On the 7th and 14th days after the experimental wound defect formation in the rats interscapular region an increase of the wound edges skin perfusion by 26.9–27.8 % was observed accompanied by an active and passive mechanisms role redistribution in microcirculatory modulation with increase of perfusion fluctuation in the myogenic, respiratory and cardiac ranges. Using the a polylactide coating for the wound defect closure accelerated the process of epithelialization mainly on the first week of the experiment and reduced the severity of the perfusion increase in the edges of the experimental wound in the first week and completely recovered normal perfusion level in the second week of the experiment. Perfusion decrease of the experimental skin wound edges under the influence of polylactide coating in rats was accompanied by decrease in the amplitude of myogenic oscillations on the 7th day of the experiment by 20 %, and decrease the amplitude of respiratory oscillations on the 14th day by 19.7 % compared to ESD group. *Conclusion.* The developed polylactide coatings reduce the severity of inflammatory changes in the microcirculation of the experimental wound edges. This reducing combined with the acceleration of wound epithelialization suggests that this type of dressing material is high biocompatible.

Keywords: microcirculation, biodegradable coatings, regeneration

For citation: Kiriiazi T. S., Ermakov A. V., Savkina A. A., Lengert E. V., Stepanova T. V., Loiko D. D., Kuznetsova N. A., Ivanov A. N. The microchamber wound coatings effect on the microcirculatory reactions dynamics in the full-thickness skin defect area in white rats. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(2):43–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-43-50.

Введение

Распространенность острых и хронических ран, как в России, так и за рубежом, остается на высоком уровне, что обуславливает актуальность совершенствования технологий их лечения. Нарушения заживления ран могут сопровождаться различными осложнениями, включая раневую инфекцию, формирование гипертрофированных рубцов и келоидов. Указанные осложнения определяют медицинскую, а в ряде случаев и социальную значимость разработки методов стимуляции репаративных процессов при раневых дефектах кожи. В этой связи в настоящее время особое внимание уделяется использованию новых материалов для стимуляции заживления кожных ран. Согласно прогнозам Национальной программы медицинского страхования в США, ожидается, что к 2024 г. ежегодный объем рынка средств для ухода за ранами достигнет 15–22 млрд долларов [1].

Значительные изменения ухода за ранами стали возможными с развитием технологий обработки полимеров естественного и искусственного происхождения [2]. В качестве материала для создания раневых покрытий использовались различные природные полимеры, включая коллаген, хитозан, фибрин, желатин, гиалуроновую кислоту и шелк [3]. Синтетические полимеры обладают рядом преимуществ по сравнению с натуральными, включая дополнительные возможности модификации их механических свойств. Среди синтетических полимеров для создания раневых покрытий использовались полигликолид, полиэтиленгликоль, поликапролактон, полилактид и сополимеры молочной и гликолевой кислот [4, 5]. Особый интерес представляет полилактид – полимер, сочетающий оптимальные механические свойства, включая прочность, биодеградацию без токсичных продуктов и невысокую стоимость производства [6]. Согласно

современным данным литературы, использование гидрогелей и трехмерно организованных волокон способно ускорить заживление ран, а применение биодеградируемых полимеров для создания раневых покрытий позволяет избежать травматизации тканей при смене повязки [7]. Новые возможности для ускорения заживления раневых дефектов тканей открывают технологии микро- и наноструктурирования перевязочных материалов, что обуславливает актуальность апробации новых вариантов структурной организации биодеградируемых покрытий.

Естественное заживление ран включает в себя ряд последовательно сменяющих друг друга сложных процессов, включая гемостаз, воспаление, формирование и ремоделирование ткани [8]. Следует отметить, что сосудистое русло непосредственно вовлечено в реализацию всех стадий репаративных процессов, и в ряде случаев состояние кровотока определяет продолжительность и исход заживления кожной раны. В этой связи мониторинг реакций микроциркуляторного русла в процессе заживления кожной раны позволяет комплексно оценивать репаративные процессы [9].

При разработке полимерных раневых покрытий особое значение имеет выявление возможных негативных гистопатогенных эффектов, т. е. оценка их биосовместимости, наличие которой, в конечном итоге, определяет практическую применимость продукта [10]. При микро- и наноструктурировании синтетических полимеров биосовместимость разрабатываемой конструкции может отличаться от таковой у входящих в ее состав материалов, что обусловлено влиянием размеров отдельных составляющих и архитектоникой биодеградируемого изделия, а также технологическими особенностями его изготовления [11]. В этой связи возникает необходимость исследований *in vivo* микрокамерных покрытий на моделях полнослойной кожной раны у животных. Перспективным с точки зрения поставленной задачи является исследование микроциркуляции в зоне раневого дефекта, так как ранее было продемонстрировано, что реактивные изменения кожного кровотока при субкутанных имплантационных тестах могут выступать в качестве информативного критерия для оценки биосовместимости в динамике [12].

Целью работы являлось изучение влияния микрокамерных полилактидных биодеградируемых покрытий на изменение микроциркуляции в зоне полнослойного экспериментального дефекта кожи у белых крыс.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 40 белых крысах массой 250–320 грамм, распределенных случайным способом на три группы. В состав контрольной группы (КОН) были включены 10 интактных крыс, в группу сравнения (РДК) – 15 животных с полнослойным экспериментальным раневым дефектом кожи, которым не выполнялось наложение перевязочных материалов, а опытная группа (ПМП) содержала 15 крыс, которым выполняли наложение микрокамерного полилактидного биодеградируемого покрытия на всю область экспериментального дефекта кожи.

На протяжении всего исследования животные находились в стандартных условиях вивария в индивидуальных клетках. Для общей анестезии животным внутримышечно вводились Телазол (*Zoetis Inc*, Испания) в дозе 0,1 мл/кг и Ксиланит (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг. При проведении экспериментов соблюдали этические принципы в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотром в 1983 г., при работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями Этического комитета СГМУ (протокол № 1 от 07.09.2021 г.).

Моделирование полнослойного дефекта кожи осуществлялось хирургическим методом [13]. У животных групп РДК и ПМП после депиляции и антисептической обработки кожи в межлопаточной области с помощью квадратного трафарета 5 %-м юдом наносились контуры будущего раневого дефекта. По разметке с помощью скальпеля проводилось формирование полнослойного раневого дефекта размером 10×10 мм. Для того, чтобы избежать влияния анальгетиков на интенсивность воспалительного ответа, тонус сосудов и перфузию микроциркуляторного русла, в послеоперационном периоде дополнительного обезболивания не проводилось.

Для оценки динамики регенерации на 7-е и 14-е сутки эксперимента на зону раневого дефекта накладывали стерильную полимерную пленку, отмечали границы маркером, после чего проводили вычисление площади с помощью миллиметровой бумаги.

Раневые покрытия из полилактида (полимолочная кислота) в виде массивов полимерных микрорезервуаров (микрокамер) были изготовлены с применением шаблона с рельефом в виде лунок микронного размера по методике, изложенной в [14]. Площадь покрытия соответствовала размеру раневого дефекта и составляла порядка 1 см². Толщина стенок микрокамер покрытия составляла 0,3–0,5 мкм, горизонтальное сечение микрокамер покрытия имело форму квадрата со стороной 10 мкм, высота микроконтейнеров составляла 12 мкм. Массив микроконтейнеров был иммобилизован на подложке, образованной желатином толщиной 2 мм.

Для исследования микроциркуляции применяли методику лазерной допплеровской флюметрии (ЛДФ), реализация которой выполнялась с помощью «ЛАКК-ОП» (Россия). ЛДФ у животных РДК и ПМП групп выполняли на 7-е и 14-е сутки эксперимента, располагая датчик анализатора на расстоянии 1 мм от верхнего края экспериментального дефекта. При выполнении работы оценивали перфузионный показатель и нормированные амплитуды колебаний перфузии в основных регуляторных частотных диапазонах, включая эндотелиальный, нейрогенный, миогенный, дыхательный и кардиальный [15]. Расчет амплитуд колебаний перфузии в указанных диапазонах реализован посредством вейвлет-анализа, нормированные значения определяли как соотношение абсолютной величины амплитуды осцилляций к утроенному среднеквадратическому отклонению перфузии.

1-е сутки

7-е сутки

14-е сутки

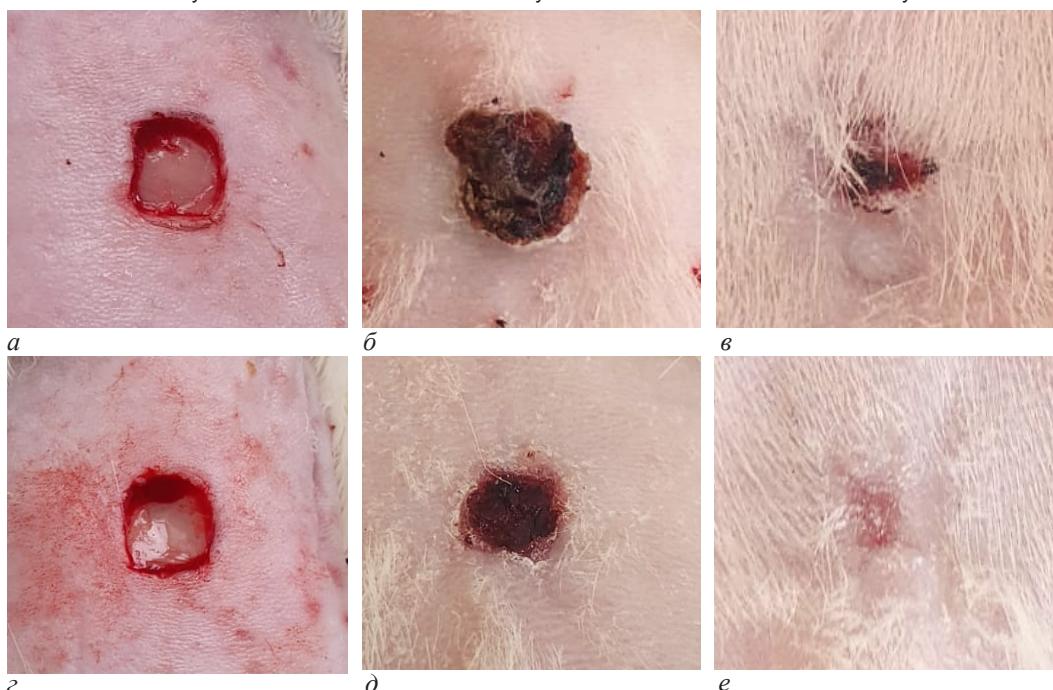
Группа
сравнения

Рис. 1. Внешний вид раневого дефекта у животных групп РДК и ПМП в различные сроки эксперимента

Fig. 1. The wound defect in animals of the ESD and MPC groups at different time points of the experiment

Статистическую обработку данных проводили средствами пакета программ «Statistica 10». Большинство полученных при выполнении работы данных не имели нормального распределения, поэтому представлены в таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение между группами проведено с помощью критерия Манна – Уитни. Критический уровень значений показателя достоверности принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

На 7-е сутки эксперимента у крыс группы РДК отмечалось сокращение площади раневого дефекта, которая в среднем составила 32,3 (28; 46) мм^2 (рис. 1, *а*; *б*).

С помощью лазерной допплеровской флюориметрии установлено, что у крыс РДК группы на 7-е сутки эксперимента показатель перфузии кожи на границе раневого дефекта статистически значимо превышал значения КОН на 27,8 %. Повышение перфузии у крыс РДК группы сопровождалось изменением вклада механизмов ее активной и пассивной модуляции. При оценке активной модуляции перфузии выявлено статистически значимое, по сравнению с контролем, снижение амплитуд нормированных колебаний в эндотелиальном диапазоне на 56 % и, напротив, увеличение на 57 % в миогенном диапазоне. Значимых изменений относительно КОН нормированных нейрогенных колебаний перфузии кожи на границе раневого дефекта у крыс группы РДК через 1 неделю не выявлено. Через 1 неделю эксперимента у крыс РДК группы отмечено выраженное увеличение вклада пассивных механизмов модуляции кровотока кожи на границе раневого дефекта, что проявлялось статистически значимым увеличением относительно значений группы КОН нормированных амплитуды дыхательных колебаний на 45 %, а сердечных – в 4,3 раза (таблица).

К 14-м суткам площадь раны у животных РДК группы значимо ($p < 0,001$) уменьшалась по сравнению с 7-ми сутками и составляла 6,3 (5; 16) мм^2 (рис. 1, *в*). На 14-е сутки эксперимента у крыс группы РДК значимой динамики перфузии кожи и механизмов ее модуляции в зоне раневого дефекта, по сравнению 7-ми сутками эксперимента, не выявлено. На 14-е сутки эксперимента перфузия кожи на границе раневого дефекта у животных РДК группы увеличена относительно контроля на 26,9 %, а также отмечается увеличение нормированных амплитуд миогенных на 58 %, дыхательных – на 61 %, сердечных колебаний – в 4,9 раза и снижение нормированных амплитуд колебаний в эндотелиальном регуляторном диапазоне на 65 % (таблица).

Таким образом, у крыс группы РДК отмечалось выраженное увеличение перфузии кожи краев экспериментальной раны, сопровождающееся перераспределением вклада активных и пассивных механизмов модуляции микрокровотока, которое характеризовалось увеличением амплитуд колебаний перфузии в миогенном, дыхательном и сердечном диапазонах и снижением в эндотелиальном. Указанные изменения носили стойкий характер и регистрировались с одинаковой степенью выраженности как на 7-е, так и на 14-е сутки эксперимента.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у животных группы ПМП на 7-е сутки эксперимента площадь раны сокращалась в среднем до 23,4 (20; 36) мм^2 (рис. 1, *г*, *д*). Площадь раны у животных группы ПМП была меньше ($p=0,008$), чем у крыс группы РДК (рис. 2).

Наложение полилактидного раневого покрытия у крыс группы ПМП приводит к статистически значимому снижению перфузии кожи краев раны относительно таковой у животных группы РДК на 5,3 %. Вместе с тем у крыс ПМП группы на 7-е сутки эксперимента перфузионный показатель кожи краев

Изменения показателей микрокровотока в зоне раневого дефекта у крыс групп РДК и ПМП

The changes of microcirculatory parameters of the wound area of the control and experimental groups

Параметр	Контроль (n=10)	Группа сравнения (n=15)		Опытная группа (n=15)	
		через 1 неделю	через 2 недели	через 1 неделю	через 2 недели
Показатель перфузии, пф. ед.	10,4 (9,6; 12,3)	13,3 (12,8; 14,1) $p_1 < 0,001$	13,2 (11,3; 14,1) $p_1 = 0,015$, $p_2 = 0,618$	12,6 (12,4; 13,5) $p_1 = 0,002$, $p_2 = 0,022$	11,4 (11,1; 11,7) $p_1 = 0,304$, $p_2 = 0,022$, $p_3 < 0,001$
Амплитуда эндотелиальных колебаний, усл. ед.	15,2 (11,5; 17,7)	6,6 (5,3; 6,9) $p_1 < 0,001$	5,3 (4,04; 6,1) $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,034$	5,2 (4,2; 6,2) $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,051$	4,9 (3,3; 5,3) $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,299$, $p_3 = 0,340$
Амплитуда нейрогенных колебаний, усл. ед.	6,8 (6,7; 8,2)	6,1 (5,8; 7,5), $p_1 = 0,063$	6,7 (5,4; 7,5) $p_1 = 0,157$, $p_2 = 0,868$	6,7 (5,9; 10,7) $p_1 = 0,802$, $p_2 = 0,184$	7,5 (6,9; 12,1) $p_1 = 0,212$, $p_2 = 0,034$, $p_3 = 0,198$
Амплитуда миогенных колебаний, усл. ед.	6,7 (5,9; 7,9)	10,5 (8,7; 11,2) $p_1 < 0,001$	10,6 (7,3; 11,6) $p_1 < 0,001$, $p_2 = 1$	8,4 (7,4; 9,5) $p_1 = 0,024$, $p_2 < 0,001$	9 (8,2; 12,1) $p_1 = 0,003$, $p_2 = 0,740$, $p_3 = 0,105$
Амплитуда дыхательных колебаний, усл. ед.	9,1 (7,9; 11,6)	13,2 (11,4; 16,2) $p_1 = 0,002$	14,7 (12,5; 18,8), $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,262$	14,5 (13,1; 18,7) $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,105$	11,8 (11,1; 15,1) $p_1 = 0,008$, $p_2 = 0,012$, $p_3 < 0,001$
Амплитуда сердечных колебаний, усл. ед.	3,8 (3,3; 4,7)	16,5 (13,1; 28,6) $p_1 < 0,001$	18,6 (16,4; 20,1), $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,480$	19,7 (16,3; 21,5), $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,455$	19,6 (17,9; 20,7), $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,361$, $p_3 = 0,740$

П р и м е ч а н и е: p_1 – уровень значимости различий по сравнению с группой КОН; p_2 – уровень значимости различий относительно группы РДК через 1 неделю после формирования раневого дефекта; p_3 – уровень значимости различий относительно группы РДК через 2 недели после формирования раневого дефекта; p_4 – уровень значимости различий по сравнению с группой ПМП через 1 неделю после формирования раневого дефекта.

раны превышает уровень значений группы КОН на 21,1 %. У крыс ПМП группы через 7 суток после наложения раневого покрытия, так же как и в группе РДК, отмечается перераспределение вклада активных и пассивных механизмов модуляции кровотока, что проявляется значимым повышением нормированных амплитуд сердечных колебаний в 5,2 раза, дыхательных колебаний – на 59,3 %, миогенных колебаний – на 25 % и снижением нормированных амплитуд эндотелиальных колебаний на 65,7 % относительно значений группы КОН. При сопоставлении характеристик амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм у крыс с раневым дефектом кожи на 7-е сутки эксперимента обнаружено, что наложение полилактидного покрытия вызывает значимое снижение величины нормированной амплитуды миогенных колебаний у животных опытной группы на 20 % относительно таковой в группе РДК. Различия параметров амплитуд колебаний в других регуляторных диапазонах у животных ПМП и РДК групп не выявлены (таблица).

Через 2 недели у 40 % животных ПМП группы кожная рана эпителизировалась полностью (рис. 1, e), площадь раны в группе в среднем составила 4,4 (0;10) mm^2 . Полученные с помощью ЛДФ данные свидетельствуют, что у крыс ПМП группы на 14-е сутки отмечается снижение перфузионного показателя кожи краев раны на 9,5 %, по сравнению со значениями, зарегистрированными на 7-е сутки эксперимента.

Это сопровождается статистически значимым снижением нормированной амплитуды дыхательных колебаний на 18,6 %. Значимой динамики значений нормированных амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных и сердечных колебаний в спектре ЛДФ-грамм у крыс ПМП группы в период с 7-х по 14-е сутки эксперимента не обнаружено. Следует отметить, что на 14-е сутки показатель перфузии кожи краев раны у животных ПМП группы находится в пределах вариабельности значений группы КОН. Вместе с тем на 14-е сутки эксперимента у животных ПМП группы отмечается увеличение нормированных амплитуд сердечных колебаний в 5,2 раза, дыхательных – на 29,6 %, миогенных – на 34,3 %, а также снижение величины нормированных колебаний в эндотелиальном диапазоне на 67,7 % относительно значений группы КОН. В ходе сравнительного анализа установлено, что на 14-е сутки показатель перфузии у крыс группы ПМП статистически значимо ниже на 13,6 %, чем у животных группы РДК. При сопоставлении параметров амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм обнаружено, что у крыс группы ПМП нормированная амплитуда дыхательных колебаний на 19,7 % ниже, чем у крыс группы РДК. Значимых различий величин нормированных амплитуд колебаний в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и сердечном диапазонах у крыс групп ПМП и РДК на 14-е сутки после формирования раневого дефекта кожи не обнаружено (таблица).

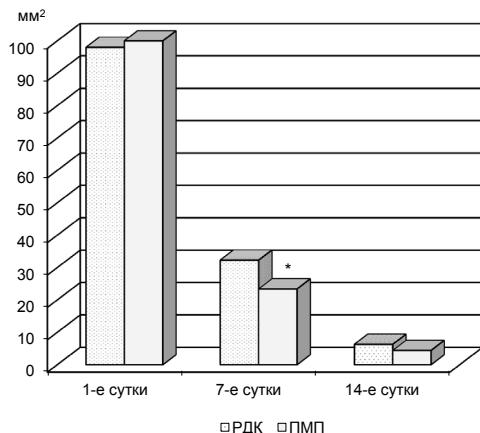


Рис. 2. Динамика заживления раневого дефекта у крыс групп РДК и ПМП: * – статистически значимые различия между группами

Fig. 2. Dynamics of wound defect healing in rats of the ESD and MPC groups: * – statistically significant differences between the groups

Таким образом, у крыс группы ПМП использование полилактидного покрытия ускоряет эпителизацию раны преимущественно в 1 неделю эксперимента. Повышение перфузии кожи краев экспериментальной раны, характерное для крыс группы РДК, у животных группы ПМП менее выражено на 1-й неделе эксперимента и полностью нивелируется на 2-й. Для крыс группы ПМП, так же как для животных группы РДК, характерно перераспределение вклада активных и пассивных механизмов модуляции микрораковотока, которое характеризовалось увеличением амплитуд колебаний перфузии в миогенном, дыхательном и сердечном диапазонах и снижением в эндотелиальном. На 14-е сутки эксперимента у крыс группы ПМП снижается нормированная амплитуда дыхательных колебаний, и ее величина меньше, чем у крыс группы РДК.

Полученные данные о темпах регенерации кожной раны у крыс соответствуют данным литературы, которые свидетельствуют, что полнослойный дефект кожи к 7-му дню эксперимента эпителизируется более чем на 50 %, а к 16-му дню – более чем на 90 % [16]. Вместе с тем результаты проведенного исследования свидетельствуют, что заживление кожной раны у крыс группы РДК до 14-х суток сопровождается выраженным изменением кровотока, проявляющимся повышением перфузии краев раневого дефекта. Это согласуется с данными других авторов, которые с помощью безметочной оптической когерентной томографии и оптической микроangiографии на модели полнослойного дефекта кожи продемонстрировали, что система микроциркуляции реагирует на раневое повреждение выраженной активацией коллатерального кровотока для кровоснабжения гипоксической области [9]. Повышение перфузии краев раневого дефекта может быть обусловлено, с одной стороны, воспалительными реакциями микроциркуляторного русла, а с другой – ангиогенными реакциями в ходе его ремоделирования. Так, известно, что при повреждении ткани кожи и мигрирующие в них лейкоциты выделяют широкий спектр провоспалительных цитокинов, ростовых факторов и активных форм кислорода, кроме того, формирование очага воспаления сопровождается гипоксией и ацидозом в тканях [17, 18]. В свою очередь, гипоксия, ацидоз

и провоспалительные цитокины вызывают снижение миогенного тонуса и дилатацию прекапиллярных сфинктеров, что выражается в увеличении амплитуд колебаний в миогенном диапазоне спектра ЛДФ-грамм [19]. Следовательно, обнаруженное увеличение амплитуд миогенных колебаний у крыс группы РДК на 7-е и 14-е сутки эксперимента следует расценивать как проявления индуцированной медиаторами воспаления дилатации прекапиллярных сфинктеров, которое может объясняться увеличение перфузии за счет повышения объема крови в нутритивном русле. При этом изменения пассивных механизмов модуляции перфузии кожи краев раневого дефекта у крыс группы РДК на 7-е и 14-е сутки эксперимента, проявляющиеся повышением сердечных и дыхательных колебаний в спектре ЛДФ-грамм, которые характеризуют усиление притока и затруднения оттока крови в микроциркуляторном русле соответственно [19], указывают на смешанный характер гиперемии. Следует также отметить, что воспалительная реакция и гипоксия тканей зоны раневого дефекта являются ключевыми индикаторами ангиогенных реакций, лежащих в основе ремоделирования сосудистого русла [20].

В ходе выполнения работы обнаружено, что закрытие раневого дефекта полилактидным покрытием ускоряет процесс эпителизации преимущественно на 1-й неделе эксперимента. Это согласуется с результатами других авторов, демонстрирующими ускорение регенерации кожной раны под влиянием фибрillлярных покрытий из полилактида [16]. Механизмы положительных эффектов полилактидных покрытий могут быть связаны, с одной стороны, со способностью к биодеградации, что позволяет обеспечить механическую защиту регенерирующих тканей без дополнительной травматизации, а с другой – способностью полилактида поддерживать пролиферацию фибробластов и стимулировать продукцию ими коллагена, что способствует сокращению площади раневого дефекта [16]. Вместе с тем следует отметить, что разработанное покрытие принципиально отличается от ранее предложенных микрокамерной, а не фибрillлярной структурой, что обуславливает перспективы его использования в качестве лекарственного депо для пролонгированного высвобождения агентов, модулирующих процессы заживления. Ранее было продемонстрировано, что для фибрillлярных полилактидных раневых покрытий основные подходы, используемые для загрузки лекарственными средствами, являются электроформование смешанного раствора, содержащего полимер(ы) и лекарство(а), или двойное электроформование отдельных растворов, содержащих лекарство [21]. Оба подхода имеют ряд ограничений по загрузке определенных лекарственных веществ, в частности, белковой природы. Технология создания массива микрокамер позволяет загружать их веществами при минимальном воздействии на само интегрируемое химическое соединение, что позволяет избежать изменения его структуры и (или) активности, а также дает возможность дозирования терапевтических соединений с точностью до 10 пг с высокой равномерностью по площади покрытия [14]. Следовательно, использование микрокамерных раневых покрытий открывает новые перспективы для новых лекарственных

депо, что обуславливает потенциал этого типа перевязочного материала для разработки технологии улучшения исходов заживления ран.

Результаты исследования микроциркуляции кожи краев раневого дефекта свидетельствуют, что наложение микрокамерного полилактидного покрытия не провоцирует воспалительных изменений микроциркуляции. Так, перфузия краев раны у животных группы ПМП ниже таковой в группе РДК на 7-е и на 14-е сутки эксперимента. При этом нормированные амплитуды миогенных колебаний у крыс группы ПМП на 7-е сутки эксперимента значимо ниже, а на 14-е сутки имеют тенденцию к уменьшению среднего значения относительно таковых в группе РДК. Отсутствие признаков увеличения перфузии и миогенных колебаний в тканях под влиянием полилактидного покрытия свидетельствует в пользу того, что оно биосовместимо [12] и не вызывает дополнительной продукции цитокинов и (или) альтерации тканей [19]. Уменьшение перфузии краев раны у крыс группы ПМП ассоциировано со снижением нормированных амплитуд дыхательных колебаний и не сопровождается значимым изменением нормированных амплитуд сердечных колебаний. Одной из причин снижения нормированных амплитуд дыхательных колебаний может являться улучшение венозного оттока крови из микроциркуляторного русла [19].

Ограничения исследования. При оценке результатов настоящей работы следует учитывать, что воспалительный процесс в качестве неотъемлемой составляющей репаративной регенерации представляет собой комплекс локальных сосудистых и тканевых реакций, а также системных проявлений. Настоящее исследование отражает только функциональные сосудистые изменения, возникающие при регенерации экспериментального дефекта кожи. Для преодоления данного ограничения необходимы дальнейшие исследования, включая морфологическую оценку тканевых реакций при заживлении раневого дефекта, а также биохимическую оценку системных проявлений воспалительного ответа.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что, как на 7-е, так и на 14-е сутки после формирования экспериментального раневого дефекта в межлопаточной области у крыс отмечалось увеличение перфузии кожи краев раны, сопровождающееся перераспределением вклада активных и пассивных механизмов модуляции микротоков, которое характеризовалось увеличением амплитуд колебаний перфузии в миогенном, дыхательном и сердечном диапазонах. Использование полилактидного покрытия для закрытия раневого дефекта уменьшает выраженность повышения перфузии кожи краев экспериментальной раны на 1-й неделе эксперимента и полностью нивелирует на 2-й. Снижение перфузии кожи краев экспериментальной раны под влиянием полилактидного покрытия у крыс сопровождалось частичной нормализацией амплитуд миогенных и дыхательных колебаний в спектре ЛДФ-грамм.

Таким образом, разработанные полилактидные покрытия уменьшают выраженность воспалитель-

ных изменений микроциркуляции краев экспериментального раневого дефекта, что в сочетании с ускорением эпителизации раны свидетельствует в пользу биосовместимости данного типа перевязочного материала.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Разработка микрокамерных раневых покрытий, обеспечивающих локальную модуляцию оксидативного гомеостаза тканей». / The study was performed in the framework of the state assignment of the «Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia «Development of microchamber wound dressings providing local modulation of tissue oxidative homeostasis».

Литература / References

1. Sen CK. *Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates* // *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(2):39–48. Doi: 10.1089/wound.2019.0946.
2. Agrawal P, Soni S, Mittal G, Bhatnagar A. *Role of polymeric biomaterials as wound healing agents* // *Int J Low Extrem Wounds*. 2014;13(3):180–190. Doi: 10.1177/1534734614544523.
3. Negut I, Dorcioman G, Grumezescu V. *Scaffolds for Wound Healing Applications* // *Polymers (Basel)*. 2020; 12(9):2010. Doi: 10.3390/polym12092010.
4. Zhang J, Song C, Han Y, Xi Z, Zhao L, Cen L, Yang Y. *Regulation of inflammatory response to polyglycolic acid scaffolds through incorporation of sodium tripolyphosphate* // *Eur. Polym. J.* 2020;(122):109349. Doi: 10.1016/j.eurpolymj.2019.109349.
5. Joseph B, Augustine R, Kalarikkal N, Thomas S, Seantier B, Grohens Y. *Recent advances in electrospun polycaprolactone based scaffolds for wound healing and skin bioengineering applications* // *Mater. Today Commun.* 2019;(19):319–335. Doi.org/10.1016/j.mtcomm.2019.02.009.
6. Hamad K, Kaseem M, Yang HW, Deri F, Ko YG. *Properties and medical applications of poly (lactic acid): A review* // *Express Polym. Lett.* 2015;(9):435–455. Doi: 10.3144/express-polymlett.2015.42.
7. Radhakumary C, Antonty M, Sreenivasan K. *Drug loaded thermoresponsive and cytocompatible chitosan based hydrogel as a potential wound dressing* // *Carbohydr. Polym.* 2011;(83):705–713. Doi: 10.1016/j.carbpol.2010.08.042.
8. Wang X, Cheng F, Liu J, Smått JH, Geppert D, Lastusaari M, Xu C, Hupa L. *Biocomposites of copper-containing mesoporous bioactive glass and nanofibrillated cellulose: Biocompatibility and angiogenic promotion in chronic wound healing application* // *Acta Biomater.* 2016;(46):286–298. Doi: 10.1016/j.actbio.2016.09.021.
9. Yousefi S, Qin J, Dziennis S, Wang RK. *Assessment of microcirculation dynamics during cutaneous wound healing phases in vivo using optical microangiography* // *J Biomed Opt.* 2014;19(7):76015. Doi: 10.1117/1.JBO.19.7.076015.
10. Thanusha AV, Koul V. *Biocompatibility evaluation for the developed hydrogel wound dressing - ISO-10993-11 standards – in vitro and in vivo study* // *Biomed Phys Eng Express*. 2021;8(1). Doi: 10.1088/2057-1976/ac3b2b.

11. Surmenev RA, Ivanov AN, Saveleva MS, Kiriiazi TS, Fedonnikov AS, Surmeneva MA. The effect of different sizes of cross-linked fibers of biodegradable electrospun poly(ϵ -caprolactone) scaffolds on osteogenic behavior in a rat model *in vivo* // *Journal of Applied Polymer Science*. 2022. Doi: 10.1002/app.52244.

12. Ivanov AN, Saveleva MS, Kozadaev MN, Matveeva OV, Sal'kovskiy YuE, Lyubun GP, Gorin DA, Norkin IA. New Approaches to Scaffold Biocompatibility Assessment // *BioNanoSci*. 2019;(9):395–405. Doi.org/10.1007/s12668-019-00613-3.

13. Смотрин С. М., Довнар Р. И., Васильков А. Ю. и др. Влияние перевязочного материала, содержащего наночастицы золота или серебра, на заживление экспериментальной раны // Журнал Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 1 (37). – С. 75–80. [Smotrin SM, Dovnar RI, Vasilkov AYu, Prokopchik NI, Ioskevich NN. Influence of dressing material containing gold or silver nanoparticles on experimental wound healing // *Journal of Grodno State Medical University*. 2012;1(37):75–80. (In Russ.)].

14. Ermakov AV, Kudryavtseva VL Demina PA, Verkhovskii RA, Zhang J, Lengert EV, Sapelkin AV, Goryacheva IYu, Sukhorukov GB. Site-specific release of reactive oxygen species from ordered arrays of microchambers based on poly-lactic acid and carbon nanodots // *J. Mater. Chem. B*. 2020; (8):7977–7986. Doi: 10.1039/D0TB01148G.

15. Humeau A, Koitka A, Abraham P, Saumet JL, L'Huillier JP. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats // *Physics in Medicine and Biology*. 2004;49(5):843–857. Doi: 10.1088/0031-9155/49/5/014.

16. Bi H, Feng T, Li B, Han Y. In Vitro and In Vivo Comparison Study of Electrospun PLA and PLA/PVA/SA Fiber Membranes for Wound Healing // *Polymers (Basel)*. 2020; 12(4):839. Doi: 10.3390/polym12040839.

17. Wilgus TA., Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and wound repair: Positive actions and negative reactions // *Adv. Wound Care*. 2013;(2):379–388. Doi: 10.1089/wound.2012.0383.

18. Kondo T, Ishida Y. Molecular pathology of wound healing // *Forensic Sci. Int.* 2010;(203):93–98. Doi: 10.1016/j.forsciint.2010.07.004.

19. Крупинкин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1 (49). – С. 83–99. [Krupatkin AI. Fluctuations in blood flow – a new diagnostic language in the study of microcirculation. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(1(49)):83–99. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99.

20. Иванов А. Н., Пучиньян Д. М., Норкин И. А. Роль эндотелиальных клеток в ангиогенезе // Успехи соврем. биологии. – 2016. – Т. 136, № 5. – С. 491–505. [Ivanov AN, Puchinyan DM, Norkin IA. The role of endothelial cells in angiogenesis // Advances in modern biology. 2016;136(5):491–505. (In Russ.)].

21. Toncheva A, Spasova M, Paneva D, Manolova N, Rashkov I. Polylactide (PLA)-Based Electrospun Fibrous Materials Containing Ionic Drugs as Wound Dressing Materials: A Review // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2014;63(13):657–671. Doi: 10.1080/00914037.2013.854240.

Информация об авторах

Кириязи Татьяна Святославовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: fev.6171@yandex.ru.

Ермаков Алексей Вадимович – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории,

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: oualeksej@yandex.ru

Савкина Ангелина Альбертовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Ленгерт Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: lengertkatrin@mail.ru.

Степанова Татьяна Вячеславовна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Лойко Дарья Дмитриевна – ассистент кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: darya.lagutina@yandex.ru.

Кузнецова Наталья Анатольевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: kuznetsova.natalia@yandex.ru.

Иванов Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением лабораторной диагностики Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией, зав. кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия, e-mail: lex558452@rambler.ru.

Authors information

Kiryazi Tat'yana S. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology named after I. A. Chuevsky, Senior Researcher of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: fev.6171@yandex.ru

Ermakov Alexey V. – Research Assistant of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Savkina Angelina A. – Research Assistant of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Lengert Ekaterina V. – Research Assistant of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: lengertkatrin@mail.ru

Stepanova Tat'yana V. – Research Assistant of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Loiko Darya D. – Assistant of the Department of Normal Physiology named after I.A. Chuevsky, Laboratory Assistant of the Central Research Laboratory, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: darya.lagutina@yandex.ru.

Kuznetsova Natalya A. – Research Assistant of the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: kuznetsova.natalia@yandex.ru.

Ivanov Alexey N. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Laboratory Diagnostics of Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of the Central Scientific Research Laboratory, Head of the Department of Normal Physiology named after I. A. Chuevsky of Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia, e-mail: lex558452@rambler.ru.

УДК 612.13

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-51-63

М. Л. ВАСЮТИНА¹, А. Е. ПЕТРОВА³, В. В. БОЙКОВА¹,
Л. В. БОЙКОВ¹, В. Г. СКОПИЧЕВ¹, Д. В. КОРОЛЕВ^{1, 2}

Исследование микроциркуляции сосудов брыжейки и кишечника крыс микроскопическим методом на оригинальной установке локальной абдоминальной декомпрессии

¹ 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

² 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

³ Акционерное общество «Российский научный центр „Прикладная химия (ГИПХ)“», Санкт-Петербург, Россия

Россия, Санкт-Петербург, ул. Крыленко, д. 26

E-mail: raluwow@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.04.22 г.; принята к печати 28.05.22 г.

Резюме

Введение. Известно, что применение локального отрицательного давления, в частности, локальной абдоминальной декомпрессии, способствует интенсивности капиллярного кровотока, улучшает функциональное состояние микроциркуляторного русла. Авторами предложена разработка, которая может быть использована для прижизненного исследования изменений микроциркуляции непосредственно в условиях локального отрицательного давления. **Цель –** исследование изменений микроциркуляции в кишечнике и брыжейке крыс в условиях локального отрицательного давления в сочетании с фармакологическим воздействием. **Материалы и методы.** Для работы была использована установка для биомикроскопии сосудов брыжейки и кишечной крыс в условиях локальной абдоминальной декомпрессии, принцип работы которой заключается в возможности непрерывной видеозаписи записи поля зрения микроскопа до, во время и после сеанса декомпрессии. В исследовании использовались крысы стока Wistar, самцы весом 300–450 г, распределенные на пять групп по 5 животных. Животные были разделены на группы в зависимости от фармакологического воздействия: атропин, пилокарпин, дротаверин и хлоропирамин, и контрольная группа. **Результаты.** Показано, что динамика расширения и сужения сосудов микроциркуляторного русла при используемом диапазоне разрежения варьирует в присутствии определенных агентов, что позволяет судить об участии определенных рецепторных полей. Была проанализирована динамика изменения количества сосудов в кадрах видеозаписи для обозначенных групп животных на разных этапах воздействия: до декомпрессии, во время декомпрессии, в течение 1 мин после воздействия, а также на отрезке от 1 до 5 мин и от 5 до 19 мин после воздействия. Во всех группах декомпрессии предшествовало сужение сосудов (т. е. уменьшение количества сосудов в кадре), а также расширение сосудов (увеличение количества сосудов в кадре) в 1-ю минуту после декомпрессии. Интересно, что в группе с применением дротаверина оказалась наиболее выражена динамика изменений: в отличие от других групп, сужение сосудов ($0,24 \pm 0,177\%$) продолжалось и во время декомпрессии, а расширение сразу после воздействия также было наиболее быстрым ($1,034 \pm 0,997\%$). **Заключение.** В ходе работы было показано, что гиперемические изменения на фоне воздействия локального отрицательного давления и выраженность их пролонгации различаются в зависимости от типа фармакологического воздействия на подопытное животное.

Ключевые слова: микроциркуляция, биомикроскопия, локальная абдоминальная декомпрессия, гиперемия

Для цитирования: Васютина М. Л., Петрова А. Е., Бойкова В. В., Бойков Л. В., Скопичев В. Г., Королев Д. В. Исследование микроциркуляции сосудов брыжейки и кишечника крыс микроскопическим методом на оригинальной установке локальной абдоминальной декомпрессии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):51–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-51-63

M. L. VASYUTINA¹, A. E. PETROVA³, V. V. BOYKOVA¹,
L. V. BOYKOV¹, V. G. SKOPICHEV¹, D. V. KOROLEV^{1, 2}

Laboratory rats mesenteric vessel and intestine microcirculation intravital microscopy using original local abdominal decompression unit

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Akkurateva str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

³ Russian Research Center Applied Chemistry (GIPH) JSC

26, Krilenko str., Saint Petersburg, Russia

E-mail: raluwow@gmail.com

Received 20.04.22; accepted 28.05.22

Summary

Introduction. The local decompression therapy (including local abdominal decompression) is known to contribute to the intensity of capillary blood flow and improve the functional state of the microvasculature. We have proposed a development could be used for intravital investigation of changes in microcirculation directly under local negative pressure conditions. **Purpose.** Investigation of microcirculatory changes under the conditions of local negative pressure in the rat intestine and mesentery combined with pharmacological effects. **Materials and methods.** Unit for vital microscopy under local negative pressure was used for this work. The specific of the unit is the ability of continuous record the field of view of the microscope before, during and after the decompression session. In the experiment there were used Wistar rat males weighing 300–450 g, distributed into 5 groups of 5 animals. The animals were divided into groups depending on the pharmacological impact: atropine, pilocarpinum, drotaverine and chloropyramine and the control group. **Results.** It has been shown that dynamics of vascular constriction and dilatation after decompression session varies in response of certain agents suggested the involvement of certain receptor fields. The changing vessel number within the video recording frames by groups of animals was analyzed at different stages of exposure: before decompression, during decompression, within 1 minute after exposure, as well as in the interval from 1 to 5 minutes and from 5 to 19 minutes after exposure. In all groups vasoconstriction preceded decompression (i. e., reduced number of vessels in the frame), but in all of them vasodilation (increased number of vessels in the frame) occurred in the first minute after decompression. Interestingly, in the «drotaverine» group, the dynamics of changes was most pronounced: unlike other groups, vasoconstriction ($0,24 \pm 0,177\%$) continued during decompression, and expansion right after exposure was also highly expressed ($1,034 \pm 0,997\%$). **Conclusion.** hyperemic changes and the severity of prolongation of these changes was shown to be different depending on the type of pharmacological effect and could be recorded by the experimental unit developed by the authors.

Keywords: microcirculation, intravital microscopy, local abdominal decompression, hyperemia

For citation: Vasyutina M. L., Petrova A. E., Boykova V. V., Boykov L. V., Skopichev V. G., Korolev D. V. Laboratory rats mesenteric vessel and intestine microcirculation intravital microscopy using original local abdominal decompression unit. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(2):51–63. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-51-63.

Введение

За последние десятилетия изучение микроциркуляции стало одной из важнейших фундаментальных проблем биомедицины. Можно утверждать, что характером микроциркуляции в немалой мере определяется функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целом, чем и обуславливается выраженный интерес исследователей к изучению строения, особенностей, механизмов регуляции функционирования микрососудов.

Расстройства микроциркуляции лежат в основе большого числа заболеваний, поэтому при лечении необходимо восстановление функций микрососудов с помощью различных средств. Многие ученые заинтересованы в изучении способов воздействия на микроциркуляторное русло [1–6]. Таким образом, в настоящее время является актуальным поиск неинвазивных, безлекарственных, физиотерапевтических

методов воздействия с достижением клинически эффективных результатов [7]. Одним из таких методов является вакуум-градиентная терапия, в том числе локальная абдоминальная декомпрессия [8]. Применение локальной декомпрессии (или локального отрицательного давления, ЛОД) способствует увеличению интенсивности капиллярного кровотока, улучшает функциональное состояние микроциркуляторного русла, что создает необходимые условия для адаптации кровоснабжения к потребностям органов и тканей в доставке кислорода, питательных веществ и разгрузке их от конечных продуктов метаболизма.

Суть метода заключается в создании отрицательного давления вокруг каудальной половины тела, благодаря которому усиливается кровоток, улучшается микроциркуляция, снимаются спазмы с сосудов, и, следовательно, увеличивается поступление питательных веществ и кислорода к тканям. Также происходит

и детоксикация организма за счет растяжения пор капилляров и увеличения фильтрации крови [9].

На данный момент локальная абдоминальная декомпрессия применяется:

- в токсикологии и наркологии;
- в акушерстве и гинекологии;
- для лечения при заболеваниях печени, ЖКТ, почек.

Также имеют место перспективы использования метода в неврологии и кардиологии.

Клинические результаты физиотерапевтического воздействия ЛОД на абдоминальную область при различных патологиях уже были отмечены ранее [4, 10–12].

Цель работы – исследование изменений микроциркуляции в условиях ЛОД в кишечнике и брыжейке крыс с применением предложенной авторской методики и в сочетании с фармакологическим воздействием. Протокол исследования 18-12ПЗ#V1 был одобрен Комиссией по содержанию и использованию лабораторных животных ИЭМ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 06.07.2018 г. Для изучения прижизненных изменений микроциркуляции в кишечнике и брыжейке крыс по время локальной абдоминальной декомпрессии нами представлена собственная разработка, относящаяся к области медицины и биологии, в частности, к экспериментальной медицине.

В настоящее время известно несколько способов, позволяющих провести биомикроскопию микрососудов брыжейки и кишечника лабораторных животных. Один из них – нагревательный столик А. М. Гусейнова из плексигласа для биомикроскопии микрососудов брыжейки крысы [4], который представляет собой цельный блок, состоящий из подогреваемой платформы для наркотизированного животного и камеры для извлеченной кишечной петли. Основу камеры составляет плексигласовый корпус со световодом. Подогрев платформы, на которой фиксируется животное, может осуществляться как с помощью циркуляционного термостата, так и электронагревателем с автоматической регулировкой температурного режима. Температура изучаемого объекта контролируется ртутным термометром или контактным электротермометром.

К недостаткам известного нагревательного столика относится то, что для поддержания температуры и предотвращения высыхания приходится осуществлять орошение брыжейки подогретыми растворами, например, раствором Рингера, физиологическим раствором, фосфатным буфером.

Известен также металлический нагревательный столик для биомикроскопии сосудов брыжейки крысы [13], содержащий собирательную линзу, контактный термометр, спираль нагревателя, световод из оптического стекла. Особенностью этой конструкции является расположение световода, который имеет цилиндрическую форму и верхним своим торцом выступает над поверхностью подогреваемой пластины, служа основанием, на котором располагают брыжейку с кишечной петлей.

Однако недостатком известного нагревательного столика также является то, что требуется постоянное орошение исследуемого фрагмента вручную.

Дополнение к этому методу было предложено В. С. Котляровым [14]. Целью дополнения метода является предотвращение нарушений микроциркуляции в изучаемом участке, что достигается за счет проведения через исследуемый участок кишки фиксируемого пружинного каркаса. Такой метод позволяет достичь равномерного расправления брыжеечного сегмента на предметном столике.

Материалы и методы исследования

Описание экспериментальных групп. Животные были распределены на пять групп, по 5 голов в каждой.

1. Контроль – животные этой группы не получали дополнительного фармакологического воздействия перед сеансом локальной абдоминальной декомпрессии.

2. Атропин – животные этой группы получали атропин в дозе 0,05 мг/кг в виде внутримышечной инъекции за 10 мин до начала сеанса ЛОД.

3. Пилокарпин – животные этой группы получали пилокарпин в дозе 3–5 мг/кг в виде подкожной инъекции за 10 мин до начала сеанса ЛОД.

4. Дротаверин – животные этой группы получали дротаверин (препарат Но-Шпа) в дозе 5 мг/кг в виде внутримышечной инъекции за 10 мин до начала сеанса ЛОД.

5. Хлоропирамин – животные этой группы получали хлоропирамин (препарат Супрастин) в дозе 20 мг/кг в виде внутримышечной инъекции за 10 мин до начала сеанса ЛОД.

Общая схема эксперимента. Наркотизация животного путем внутрибрюшинного введения смеси ксилазина и золетила 100, по 0,1 мл каждого препарата на голову. Эти препараты были выбраны благодаря сравнительно малому влиянию на общую гемодинамику [15]. Введение расчетной дозы специфичного для данной подопытной группы препарата осуществлялось за 10 мин до сеанса локальной абдоминальной декомпрессии (кроме контрольной группы).

1. Обеспечение хирургического доступа к кишечнику и брыжейке животного, помещение кишечной петли в декомпрессионную камеру.

2. Начало биомикроскопии и видеорегистрации.

3. Проведение сеанса локальной абдоминальной декомпрессии (5 мин, разрежение 1,2–1,4 Кпа (0,2–0,4 PSI)). Видеорегистрация после сеанса продолжалась не менее 15 мин.

4. Выведение животного из эксперимента. Для эвтаназии животного применялся метод передозировки анестетика. Контроль эвтаназии осуществляется с помощью цервикальной дислокации [16]. Оценка влияния фармакологического агента на возникновение и пролонгацию гиперемии осуществлялась в сравнении с контрольной группой.

Непрерывная видеосъемка позволила оценить и сравнить функциональные изменения микроциркуляторного русла кишечника и брыжейки крысы в исходном состоянии, во время сеанса локальной абдоминальной декомпрессии и после него.

Биомикроскопия. Нами сконструирована установка, интегрирующая накопленный опыт в этой сфере в единое решение [17]. Наиболее существенным и принципиальным отличием от идей, предложенных

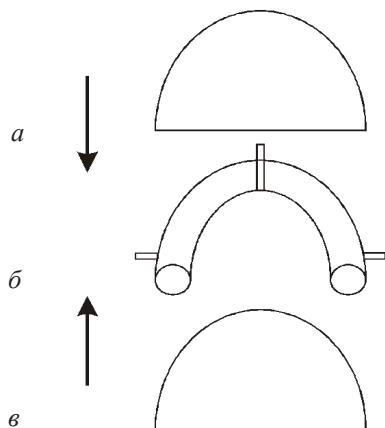


Рис. 1. Конструкция камеры декомпрессии: *а*, *в* – боковые стенки; *б* – рубашка обогрева

Fig. 1. Decompression chamber design: *a*, *b* – side walls; *b* – heating jacket

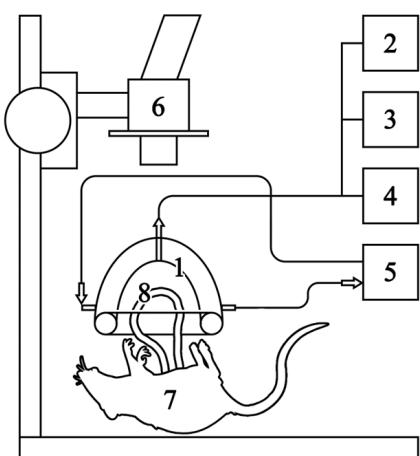


Рис. 2. Схема установки для биомикроскопии сосудов брыжейки и кишечника крыс в условиях локальной абдоминальной декомпрессии. Установка содержит камеру декомпрессии (1) в виде рубашки подогрева со стеклянными плоскостями и имеющую три фланца, с помощью одного из которых терmostатируемая камера подключена к вакуумному насосу (2), вакуумметру (3) и ресиверу (4), с помощью двух других рубашка подогрева камеры подключена к циркуляционному терmostату (5) LT-105A (Loip, Россия). Сосудистые изменения наблюдали при помощи операционного стереоскопического панкратического микроскопа (6) марки МСП-1 («ЛОМО», Россия). Микроскоп имел тринокулярную головку, оснащенную адаптером (C-mount) для фотоаппарата или видеокамеры. В камеру для декомпрессии выводилась петля кишечника (8) животного в эксперименте (7)

Fig. 2. Scheme of the unit for mesentery and intestinal vascular biomicroscopy of rats under local abdominal decompression conditions. The unit contains decompression chamber (1) in the form of a heating jacket with glass planes and having three flanges, one of the flanges is used to connect thermostated chamber to a vacuum pump (2), a vacuum meter (3) and a receiver (4), two other flanges are used to connect chambers heating jacket is connected to a circulation thermostat (5) LT-105A (Loip, Russia). Vascular changes were observed using an operational stereoscopic microscope (6) MSP-1 (LOMO, Russia). The microscope had a trinocular head equipped with an adapter (C-mount) for a camera. The intestinal loop (8) of the animal was placed into the decompression chamber in the experiment (7)

ранее, является наличие камеры декомпрессии особой конструкции (рис. 1), используемой для расположения участка брыжейки и кишечной петли и позволяющей создавать отрицательное давление воздуха определенной контролируемой величины. Это необходимо для изучения изменений сосудистого русла брыжейки и кишечника непосредственно в процессе локальной абдоминальной декомпрессии, что и является основной задачей, на решение которой направлена представленная методика.

Конструкция камеры декомпрессии. Сама камера декомпрессии представляет собой герметизируемую терmostатируемую камеру и выполнена из пирексного стекла. Основу ее составляет рубашка обогрева, через которую с помощью циркуляционного терmostата осуществляется подача воды определенной температуры. К рубашке с помощью акрилового герметика прикрепляются плоские боковые стенки. Конфигурация камеры позволяет манипулировать освещением, располагая источник света, как над исследуемым участком, так и под ним, что позволяет оценивать функционирование микрососудов брыжейки и кишечника на просвет и получать качественные данные с помощью микроскопа. При необходимости исследования небольших участков брыжейки и кишечника в условиях декомпрессии имеется возможность установить в камере перфорированную поликарбонатную перегородку, которая позволит ограничить исследуемую зону.

Конструкция установки. Конструкция установки для биомикроскопии сосудов кишечника и брыжейки крыс в условиях локальной абдоминальной декомпрессии представлена на рис. 2.

В качестве вакуумметра использовался прибор оригинальной конструкции, состоящий из датчика ST015PV1SPCF (Honeywell, США), микроконтроллера ATMega8535 16PU (Atmel, США) и матрицы трехразрядного семисегментного индикатора DC10EVA (Kingbright, Тайвань). В качестве вакуумного использовался поршневой насос китайского производства производительностью 0,3 л/мин. Ресивер имел емкость 5 л. Уровень вакуума в системе регулировался стравливанием его при помощи отвода с микрокраном.

Работа установки для биомикроскопии сосудов брыжейки и кишечника крыс при проведении локальной абдоминальной декомпрессии осуществлялась следующим образом.

Циркуляционный терmostат обеспечивает температуру внутри камеры в пределах 36,5–37,5 °C. Это необходимо для минимизации побочных сосудистых реакций на фоне перепада температур. Перед началом работы края камеры обрабатываются вазелиновым маслом, что обеспечивает дополнительную герметизацию. Наркотизированное животное помещается на столик. Осуществляется разрез по белой линии живота. Затем петля кишечника извлекается из брюшной полости, помещается в камеру и фиксируется в ней. Предварительно исследуемый участок обрабатывается небольшим количеством вазелинового масла, что предотвращает его высыхание.

При включении насоса в камере создается разрежение воздуха. При выбранной программе разрежение составляло 1,2–2 КПа (0,2–0,3 PSI), продолжительность воздействия – 5 мин. Во время декомпрессии сосуды брыжейки и петли кишечника, выведенные в камеру, доступны для микроскопии с помощью операционного микроскопа.

Регистрация данных. Изменения, происходящие под действием отрицательного давления и вводимых препаратов, фиксировались при помощи режима видеосъемки цифрового фотоаппарата Nikon Coolpix

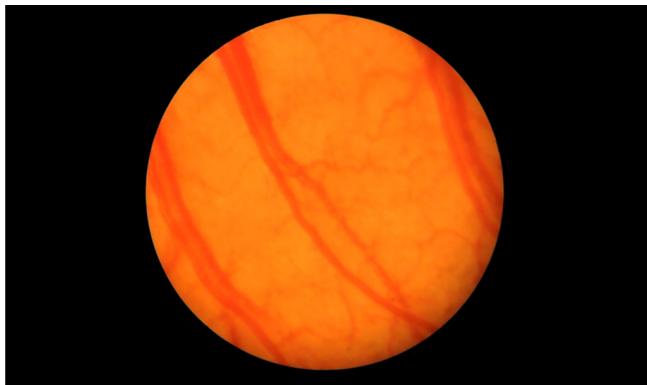


Рис. 3. Кадр видеозаписи до программной обработки. Изображены микрососуды кишечника крысы в поле зрения при витальной микроскопии

Fig. 3. Video recording frame before software processing. Figure shows rat intestinal microvessels in visual field during vital microscopy

P340 (Япония), соединенного специальной муфтой с головкой операционного микроскопа.

Полученные видеофайлы анализировались, выделялись наиболее показательные и пригодные для обработки кадры, которые анализировались морфометрически при помощи программы, разработанной нами. Калибровка проводилась по микрофотографии объект-микрометра.

Обработка и анализ данных, полученных в ходе видеорегистрации. Нами была подготовлена программа, которая обрабатывает и регистрирует данные видеофайла. Программа написана на языке программирования python с использованием библиотеки обработки изображений OpenCv.

При цифровой обработке изображения обычно используется его представление в памяти в виде матрицы пикселов. Цветовая модель кадров полученных видеозаписей – RGB (0–255). Каждая буква этой кодировки обозначает соответствующий цвет (red, green, blue), который может принимать значение от максимально темного (0) до максимально светлого (255). Значения по этим каналам характеризуют общую яркость каждого кадра, которая, в свою очередь, отражает степень заполненности кадра сосудами.

Исходное изображение (рис. 3) кадрировалось, выделялась маска, являющаяся квадратом, вписанным в круг поля зрения микроскопа. Дальнейшей обработке подвергались данные, ограниченные этим квадратом.

При обработке кадрированной области в кадре выделялся зеленый канал (g). В случае анализа видеозаписи изменений сосудистого русла, когда превалирующим цветом является красный, зеленый канал является наиболее информативным.

Для отсеивания помех на видеозаписи применялся медианный фильтр – один из видов цифровых фильтров, широко используемый в цифровой обработке сигналов и изображений для уменьшения уровня шума [18], работающий по принципу размытия.

Для повышения контрастности кадра применялась эквализация гистограммы. Этот процесс не имеет большого значения для машинной обработки, но позволяет улучшить визуальное восприятие обработанного видео человеком (рис. 4).

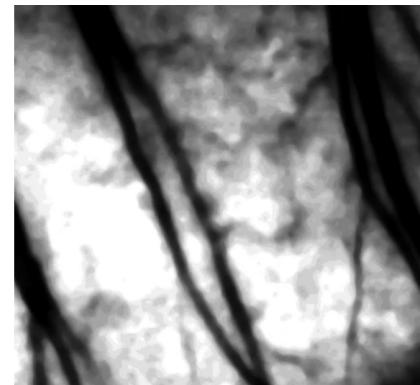


Рис. 4. Кадр видеозаписи после программной обработки, полученной при биомикроскопии сосудов кишечника крысы, после программной обработки и эквализации

Fig. 4. Video recording frame after software processing. Footage obtained from rat intestinal biomicroscopy after software treatment and equalization

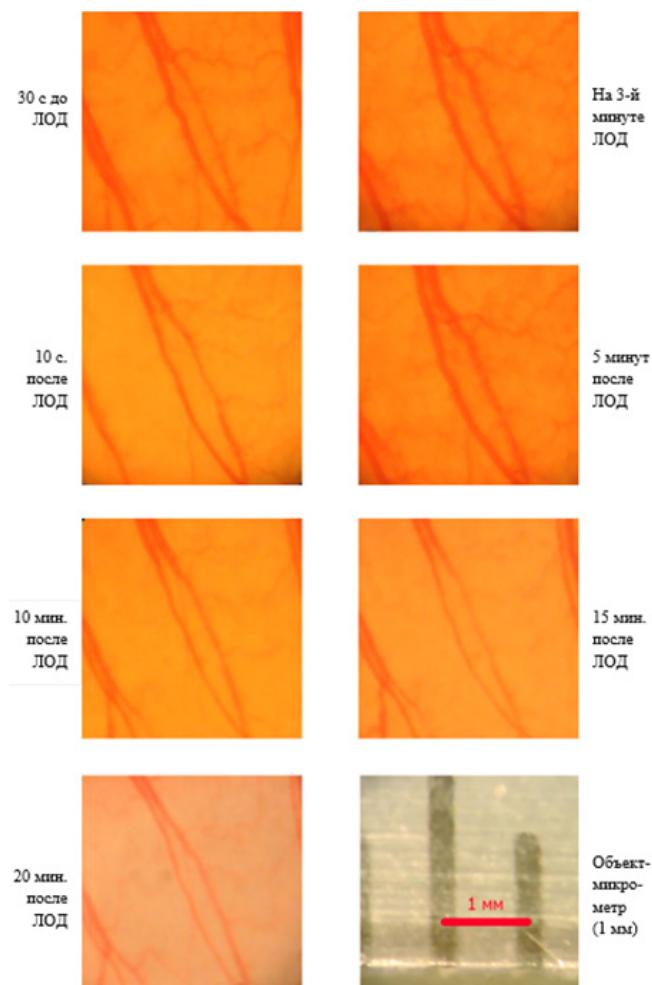


Рис. 5. Стоп-кадры, сделанные в обозначенных временных точках одной видеозаписи. Данные стоп-кадры показывают возможность анализа видеоданных, полученных в ходе биомикроскопии, на разных временных точках

Fig. 5. Freeze frames taken at designated time points of one video recording. Freeze frames show the possibility of analyzing video data obtained during biomicroscopy at different time points

Программа фиксировала минуты, секунды и номер кадра в секунде для нумерации каждого обрабатываемого кадра (формат m_s_f).

Суммировалась яркость всех пикселей кадра. Показатель яркости рассчитывался по одному каналу (g).

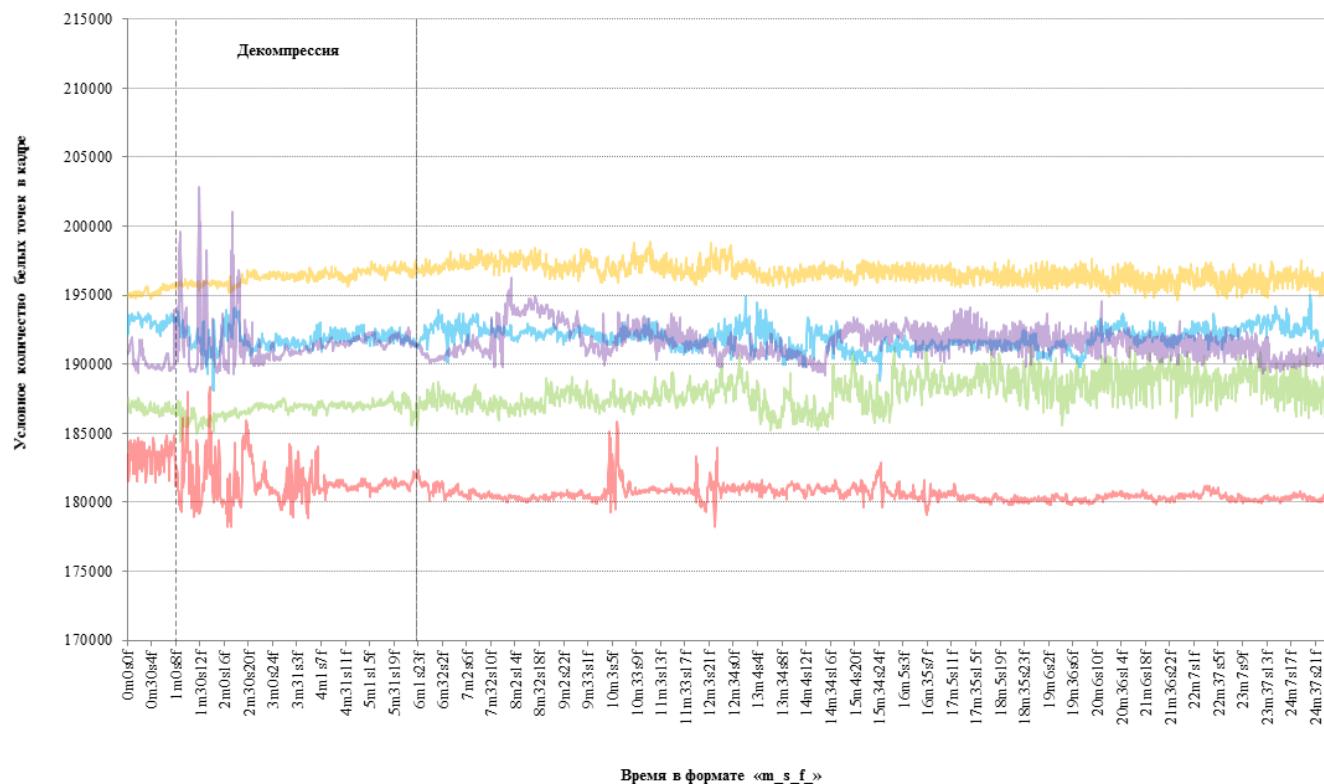


Рис. 6. Исходные данные для группы «контроль». Изменения условного количества белых точек в кадре на протяжении видеорегистрации. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи с учетом времени для 5 животных в группе

Fig. 6. Initial data for the control group. Changes in the conditional number of white points in the frame while video recording. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

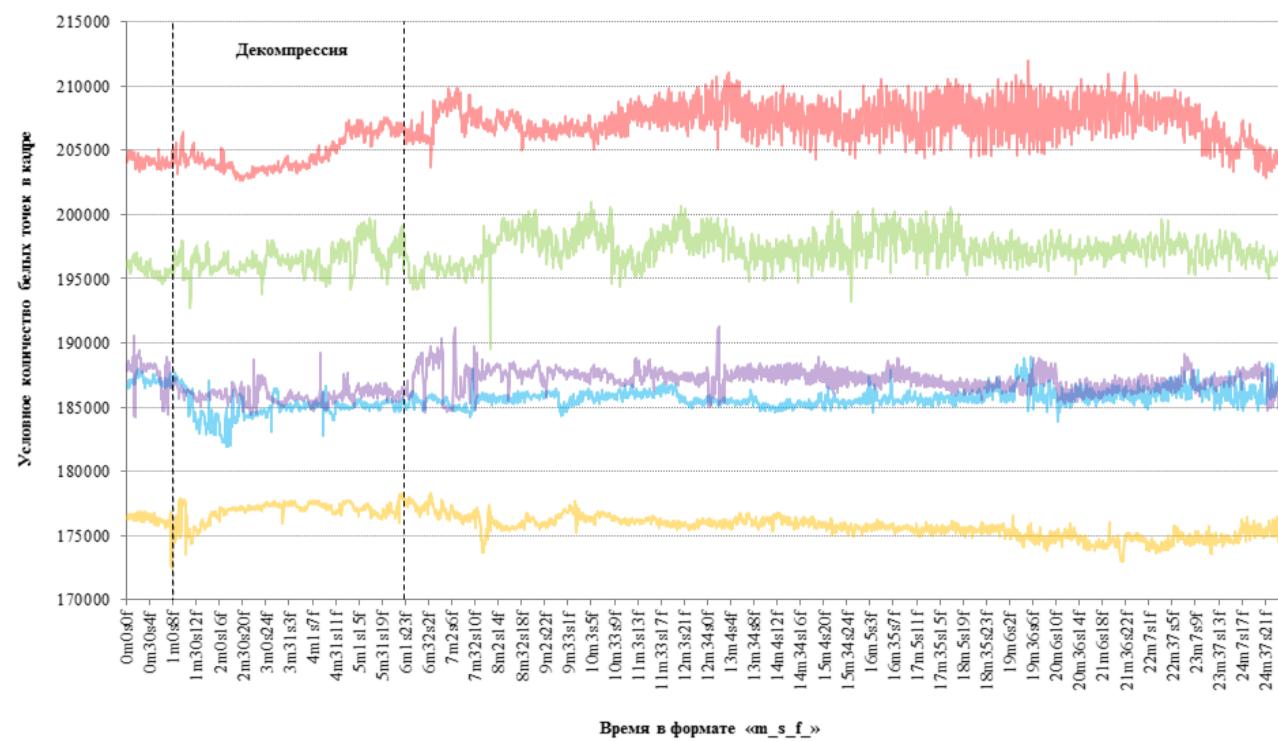


Рис. 7. Исходные данные для группы «атропин». Изменения условного количества белых точек в кадре на протяжении видеорегистрации. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи с учетом времени для 5 животных в группе

Fig. 7. Initial data for atropine group. Changes in the conditional number of white points in the frame during video recording. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

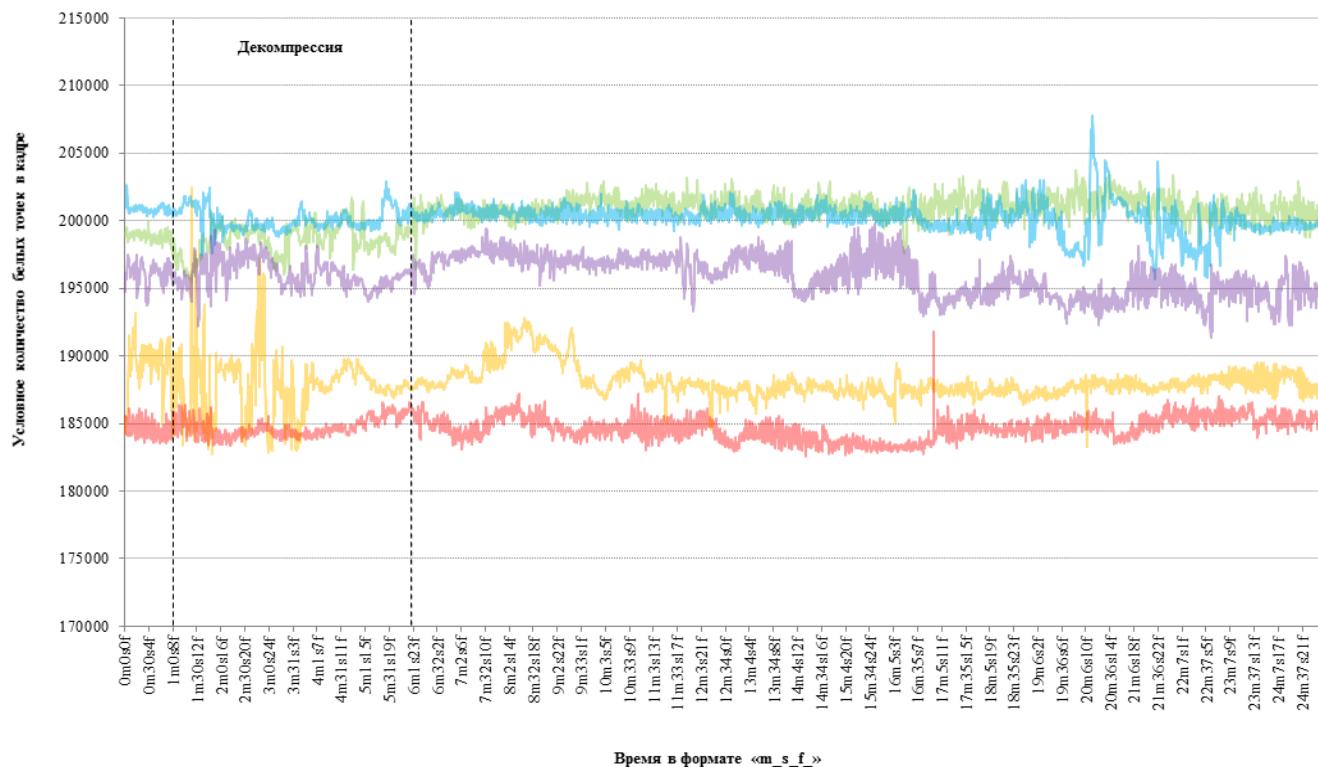


Рис. 8. Исходные данные для группы «пилокарпин». Изменения условного количества белых точек в кадре на протяжении видеорегистрации. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи с учетом времени для 5 животных в группе

Fig. 8. Initial data for the pilocarpine group. Changes in the conditional number of white points in the frame while video recording. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

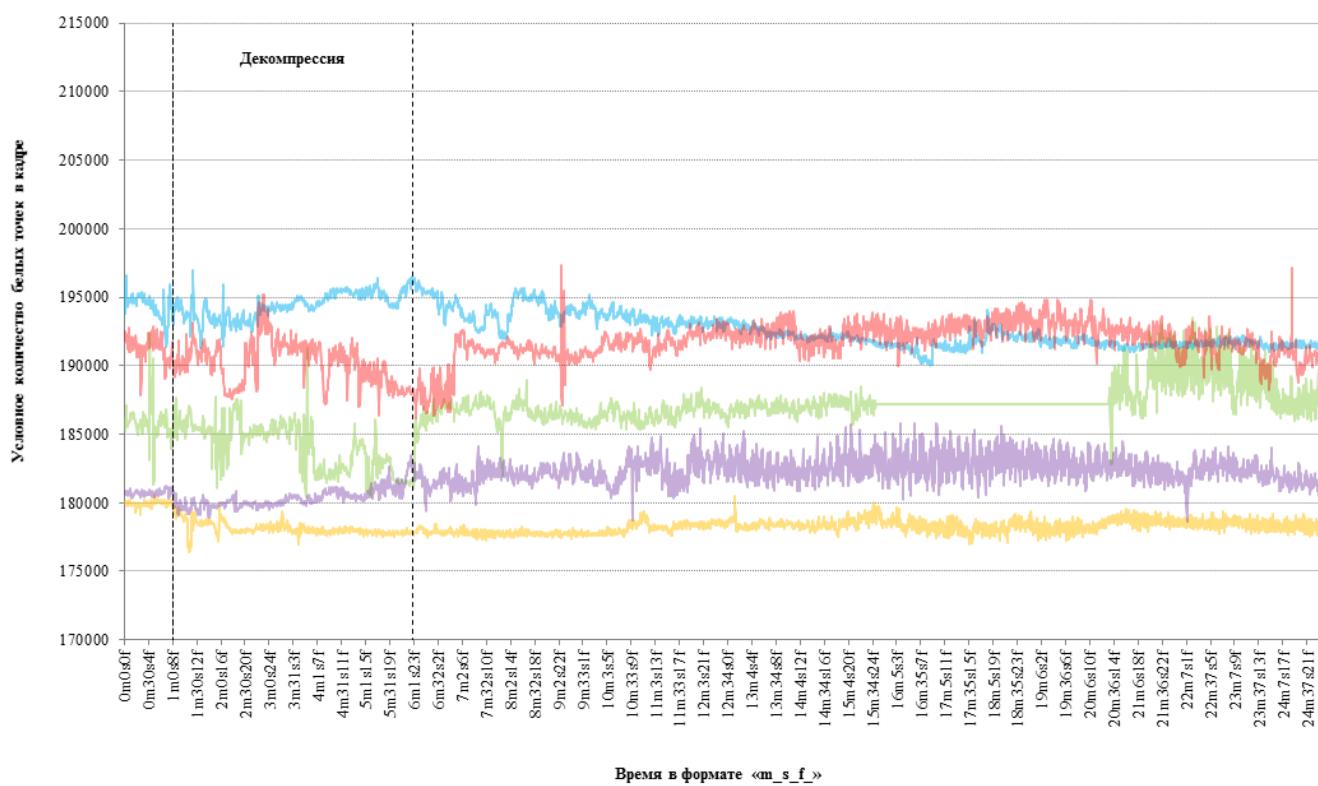


Рис. 9. Исходные данные для группы «дротаверин». Изменения условного количества белых точек в кадре на протяжении видеорегистрации. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи с учетом времени для 5 животных в группе

Fig. 9. Initial data for the drotaverine group. Changes in the conditional number of white points in the frame while video recording. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

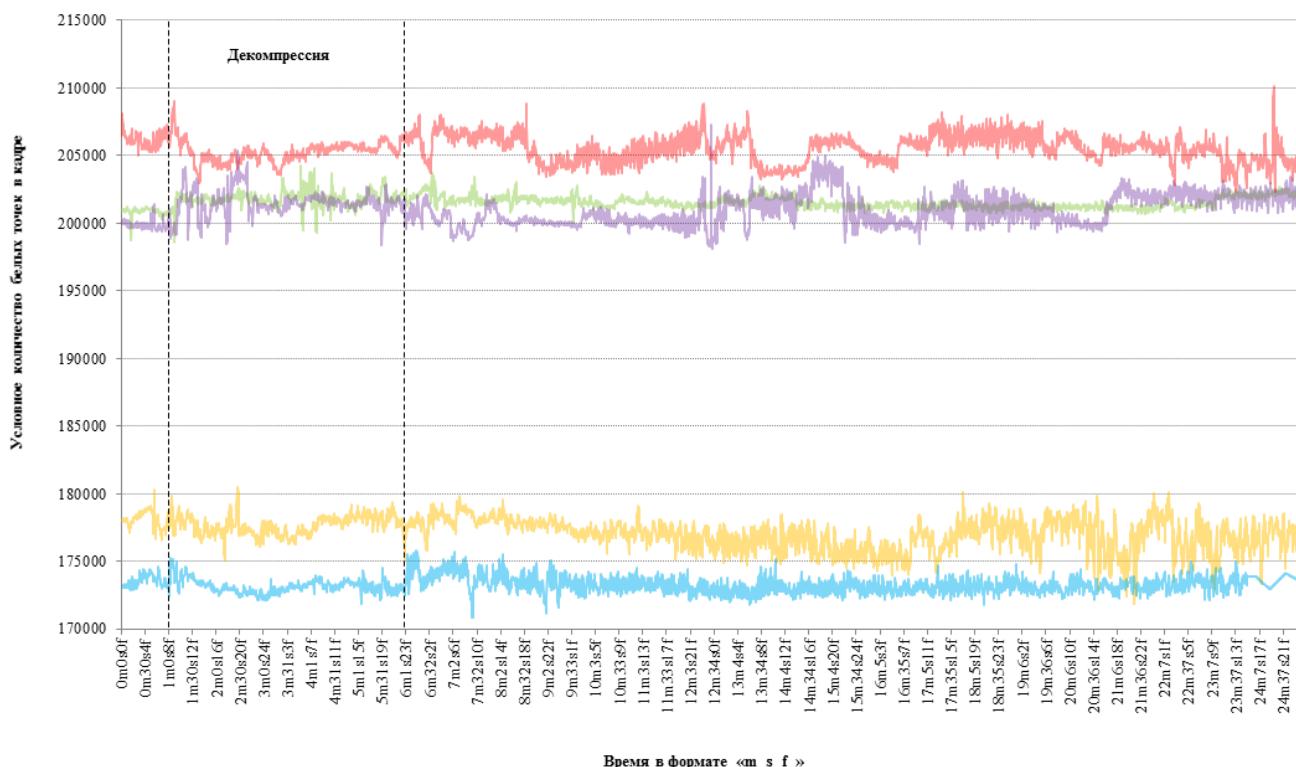


Рис. 10. Исходные данные для группы «хлоропирамин». Изменения условного количества белых точек в кадре на протяжении видеорегистрации. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи с учетом времени для 5 животных в группе

Fig. 10. Initial data for the chloropyramine group. Changes in the conditional number of white points in the frame while video recording. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

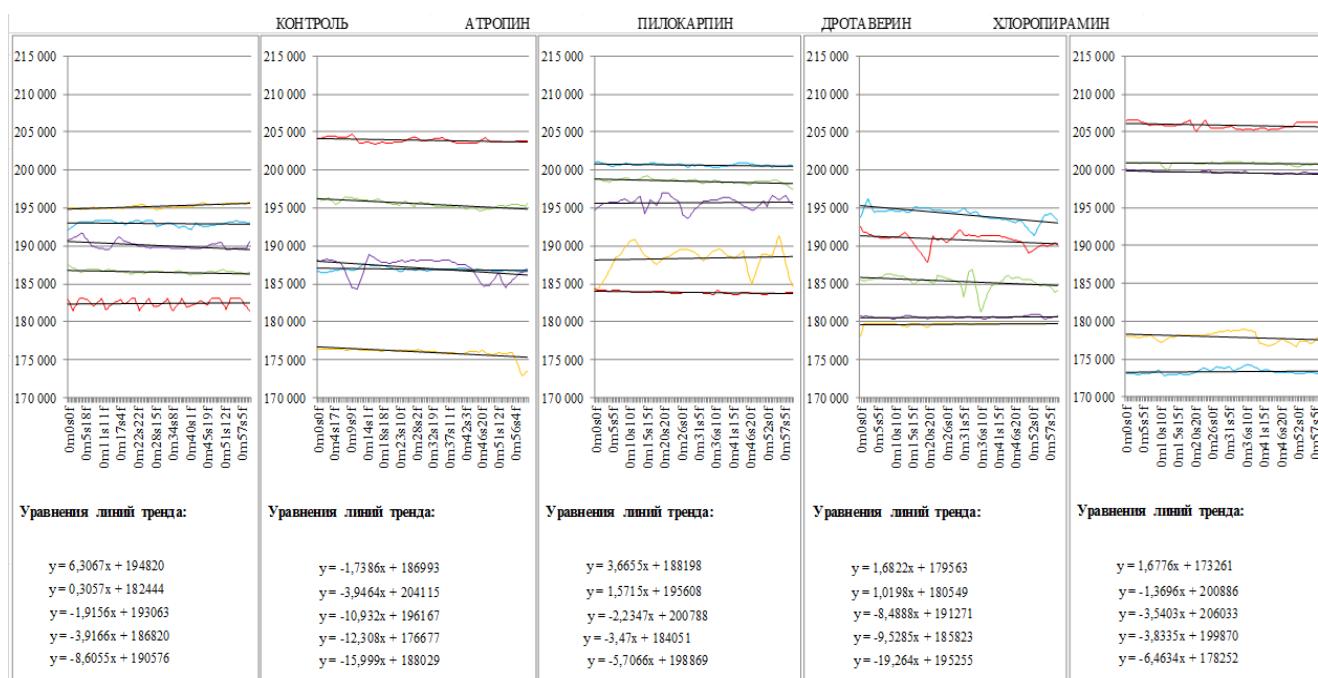


Рис. 11. Данные, полученные путем сглаживания недостоверных значений кривой исходных данных за период до декомпрессии. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи для 5 животных в группе

Fig. 11. Data obtained by smoothing unreliable values of the original data curve for the period before decompression. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

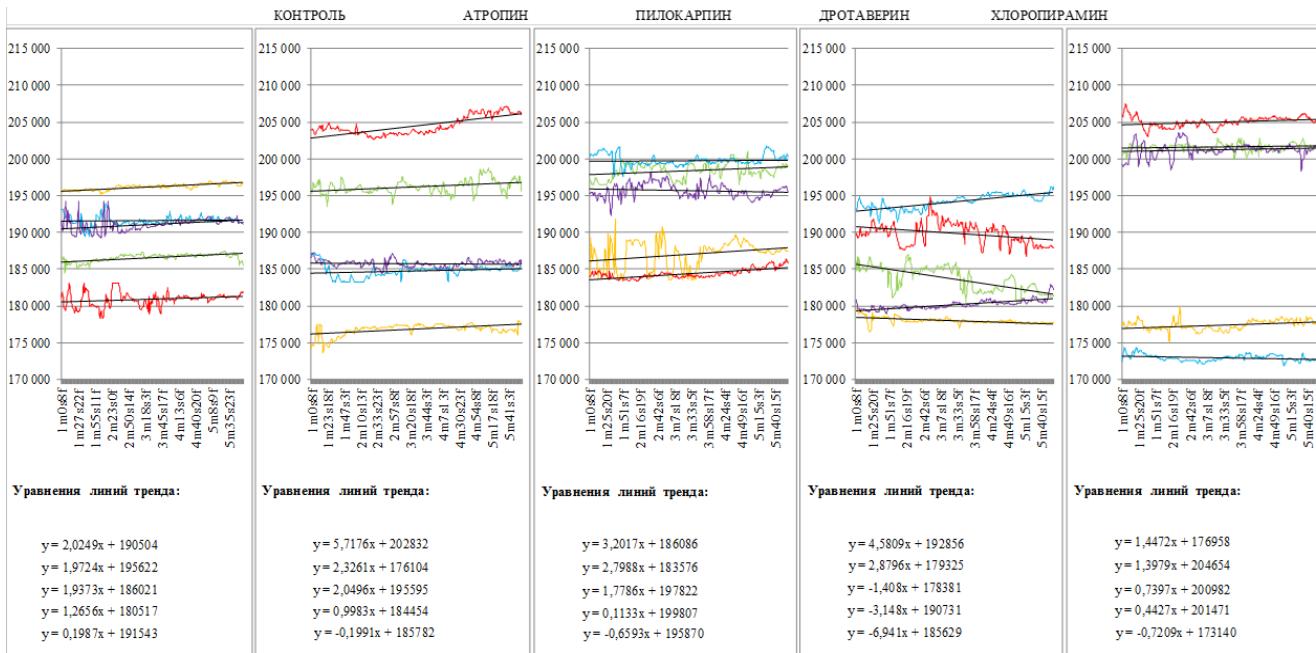


Рис. 12. Данные, полученные путем сглаживания недостоверных значений кривой исходных данных за период декомпрессии. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи для 5 животных в группе

Fig. 12. Data obtained by smoothing unreliable values of the original data curve over the decompression period. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

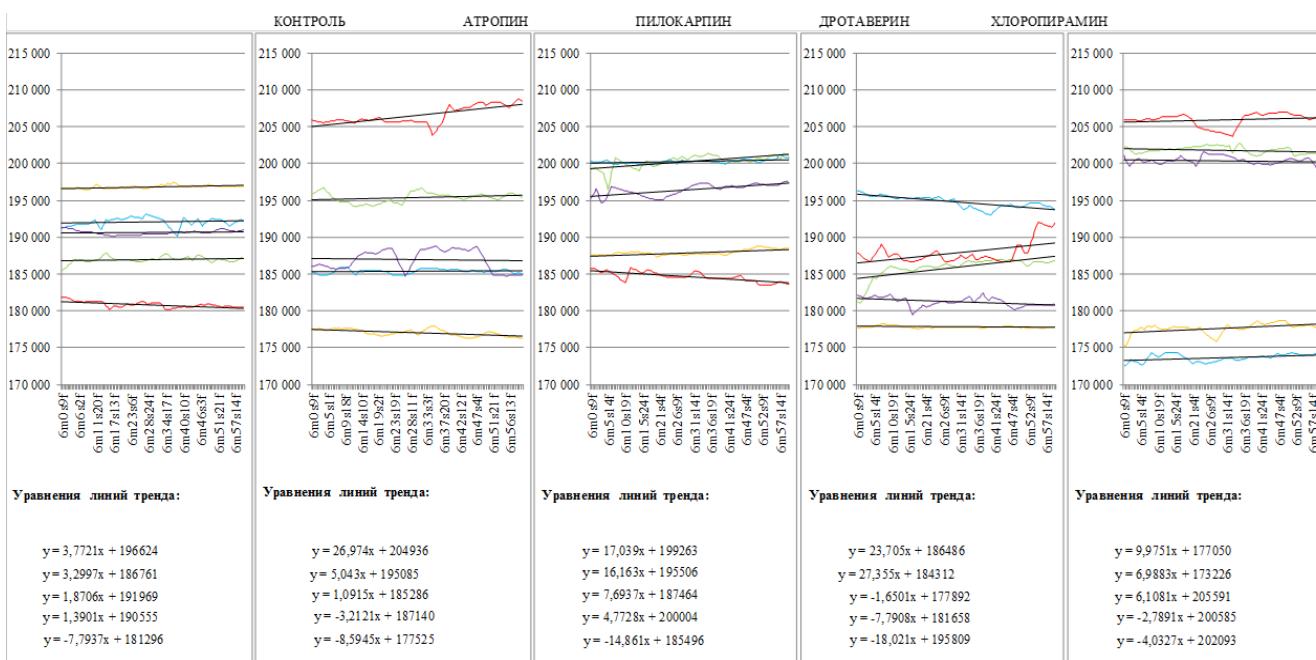


Рис. 13. Данные, полученные путем сглаживания недостоверных значений кривой исходных данных за 1-ю минуту после декомпрессии. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи для 5 животных в группе

Fig. 13. Data obtained by smoothing unreliable values of the original data curve in the first minute after decompression. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

Деление полученного значения на 255 (максимальное значение яркости пикселя) позволяло определить условное количество белых точек в кадре.

Программа записывала обозначенные выше данные в формате таблицы «Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

Предложенная методика позволяет получить наглядный материал, пригодный к дальнейшей статистической обработке, и может быть внедрена в исследовательскую практику.

На рис. 5 приведены стоп-кадры полученных видеозаписей, сделанные в определенных временных точках.

Эти кадры позволяют говорить о том, что получаемые данные (видео и изображения) обладают высоким качеством и позволяют визуализировать изменения, происходящие в микроциркуляторном русле на фоне экспериментального воздействия, делая возможным применение программного метода для оценки динамики этих изменений.

Данные, полученные в результате биомикроскопии и видеорегистрации изменений микроциркуляции

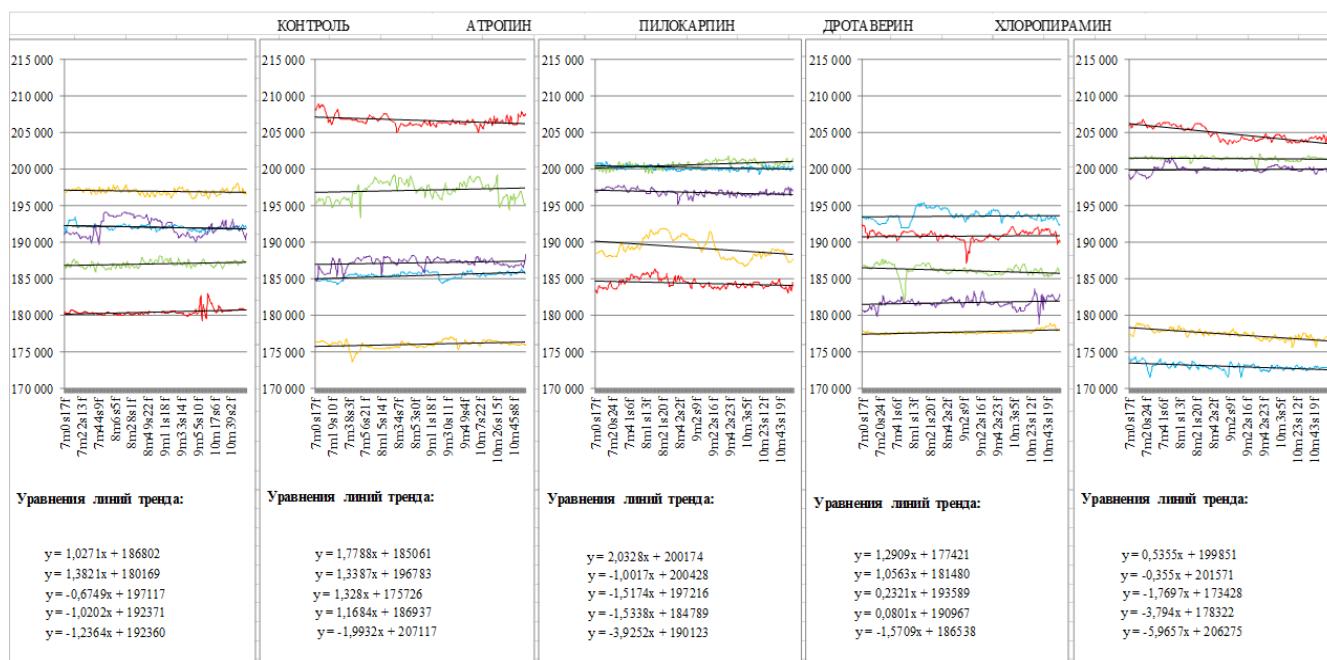


Рис. 14. Данные, полученные путем сглаживания недостоверных значений кривой исходных данных за период от 1 до 5 мин после декомпрессии. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи для 5 животных в группе

Fig. 14. Data obtained by smoothing unreliable values of the original data curve from 1 to 5 minutes after decompression. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

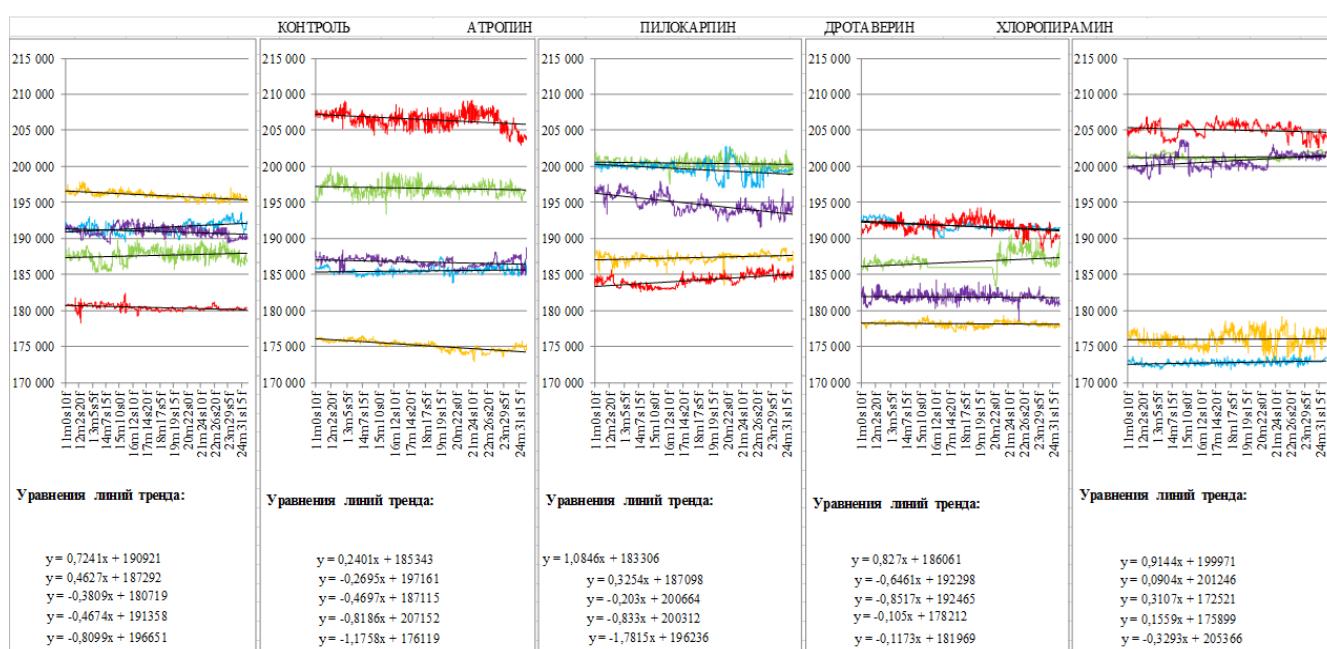


Рис. 15. Данные, полученные путем сглаживания недостоверных значений кривой исходных данных за период от 5 до 19 мин после декомпрессии. Отображено условное количество белых точек в кадрах обработанной видеозаписи для 5 животных в группе

Fig. 15. Data obtained by smoothing unreliable values of the original data curve from 5 to 19 minutes after decompression. The conditional number of white dots in the frames of the processed video is displayed, for 5 animals in the group at different time points

в сосудах брыжейки и кишечника крыс в условиях локальной абдоминальной декомпрессии и после нее. Видеорегистрация в ходе биомикроскопии позволила оценить и сравнить функциональные изменения микроциркуляторного русла кишечника и брыжейки крысы в исходном состоянии, во время сеанса локальной абдоминальной декомпрессии и после него.

Полученные видеофайлы анализировались с помощью программы, которая фиксирует яркость каждого кадра в установленные моменты времени.

Значения яркости, которые отображают степень заполнения кадра сосудами, фиксировались в числовом формате с пересчетом на условное количество белых точек в кадре (одна белая точка численно равна 255). Время, соответствующее каждому кадру, фиксировалось в формате «m_s_f» – минуты, секунды и номер кадра в секунде для нумерации каждого обрабатываемого кадра. Данные, полученные после программной обработки видеофайлов, показаны на рис. 6–10.

Динамика изменения количества сосудов

Dynamics of changes in the amount of vessels

Период	Группа							
	контроль		атропин		пилокарпин		дротаверин	
До декомпрессии	Сужение		Сужение		Сужение		Сужение	
	Среднее	-0,22 %	Среднее	-0,56 %	Среднее	-0,23 %	Среднее	-0,55 %
	SD	0,23 %	SD	0,38 %	SD	0,10 %	SD	0,50 %
	n	4	n	5	n	3	n	4
Декомпрессия	Расширение		Расширение		Расширение		Сужение	
	Среднее	0,09 %	Среднее	0,13 %	Среднее	0,12 %	Среднее	-0,24 %
	SD	0,05 %	SD	0,13 %	SD	0,09 %	SD	0,18 %
	n	5	n	5	n	4	n	3
1-я минута после декомпрессии	Расширение		Расширение		Расширение		Расширение	
	Среднее	0,16 %	Среднее	0,19 %	Среднее	0,68 %	Среднее	1,03 %
	SD	0,07 %	SD	0,16 %	SD	0,36 %	SD	0,10 %
	n	4	n	2	n	4	n	3
От 1 до 5 мин после декомпрессии	Сужение		Расширение		Сужение		Расширение	
	Среднее	-0,06 %	Среднее	0,09 %	Среднее	-0,12 %	Среднее	0,04 %
	SD	0,02 %	SD	0,02 %	SD	0,08 %	SD	0,04 %
	n	3	n	4	n	4	n	4
От 5 до 19 мин после декомпрессии	Сужение		Сужение		Сужение		Сужение	
	Среднее	-0,03 %	Среднее	-0,04 %	Среднее	-0,06 %	Среднее	-0,03 %
	SD	0,01 %	SD	0,03 %	SD	0,05 %	SD	0,02 %
	n	3	n	3	n	3	n	4

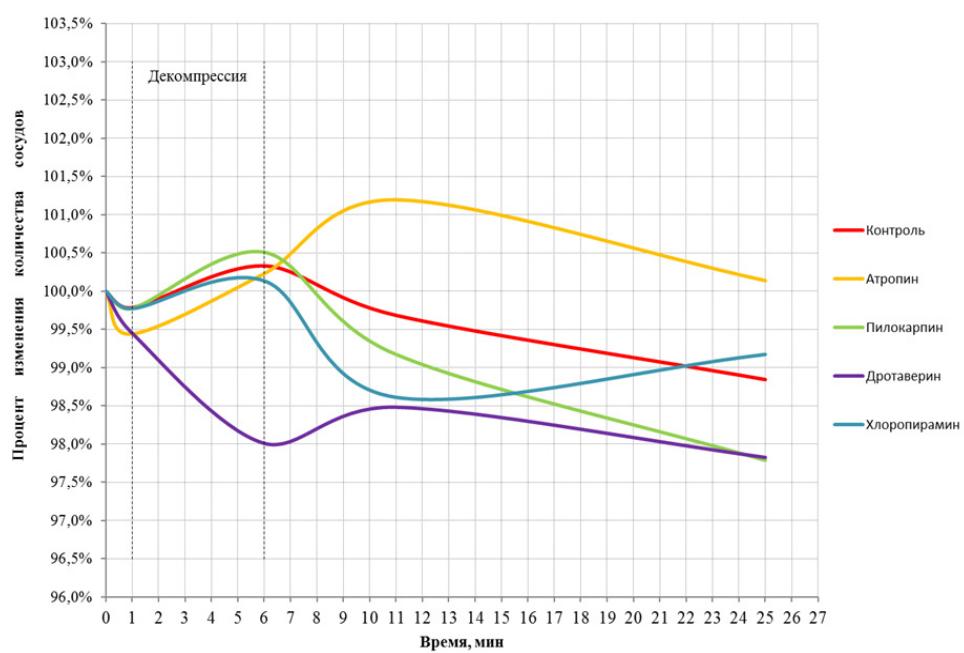


Рис. 16. Динамика изменения количества сосудов. Представлен обобщенный график, отображающий усредненный по группам процент изменения количества сосудов в кадрах видеозаписи, полученной в ходе биомикроскопии микроциркуляторного русла брыжейки и кишечника крыс, т. е. скорость или динамику изменения количества сосудов в поле зрения

Fig. 16. Dynamics of changes in the amount of vessels. A generalized graph showing the group-averaged percent change in the number of vessels in the video footage obtained by biomicroscopy of the mesentery and intestine microvasculature of rats, i.e., the rate or dynamics of the change in the number of vessels in the field of view

Искажающие факторы (сокращения кишечника, смещение изображения и автонастройка баланса белого) и недостоверные значения были исключены с помощью компьютерного анализа.

После этого данные были разбиты на пять временных интервалов (рис. 11–15).

Выполнив анализ на основании коэффициентов уравнений линий тренда, построенных на приведенных ранее графиках, определили основные тенденции изменения количества функционирующих микрососудов в поле зрения.

Яркость для видеозаписей экспериментов различна, поэтому учитывалось относительное изменение числа белых точек, т. е. отношение изменения яркости к ее начальному значению.

На основании результатов этих вычислений, исключив недостоверные значения, было определено достоверное значения динамики изменения количества сосудов.

Результаты, полученные после статистической обработки экспериментальных данных, приведены в таблице и на рис. 16.

Таким образом, был исследован механизм физиологического ответа на сеанс локальной абдоминальной декомпрессии. Статистический анализ подтверждает гипотезы о том, что приведенные фармакологические субстанции оказывают влияние на микроциркуляцию в условиях ЛОД:

1) локальная абдоминальная декомпрессия вызвала увеличение кровенаполнения и расширение сосудов (капилляров, венул) микроциркуляторного русла брыжейки и кишечника во всех исследуемых группах, кроме той, где применялся дротаверин;

2) в некоторых группах ЛОД-индуцированная гиперемия имела постэффект (пролонгирование).

Показано, что пролонгирование эффекта гиперемии при используемом диапазоне разрежения в камере достигается только в присутствии определенных агентов, что позволяет судить о задействованности определенных рецепторных полей.

По данным статистического анализа:

– отмечена тенденция к сужению микрососудов во время ЛОД при использовании дротаверина (митропный спазмолитик, ингибитор ФДЭ IV). Тем не менее в период 5 мин после декомпрессии отмечена тенденция к расширению микрососудов;

– при использовании М-холинолитика атропина ЛОД имеет наиболее выраженный пост-эффект – расширение сосудов продолжается в течение 5 мин после декомпрессии;

– при использовании блокатора H1-гистаминовых рецепторов с М-холинолитическим эффектом (хлоропирамина) пост-эффект ЛОД в первые 5 мин после сеанса не выявлен – сосуды сужаются, но есть стойкая тенденция к их расширению по истечении этого периода;

– при использовании М-холиномиметика пилокарпина, как и в контрольной группе, отмечается постепенное сужение микрососудов после ЛОД.

Исследование проведено в рамках государственного задания «Разработка технологии изготовле-

ния липосомальных форм кардиопротекторов для направленной доставки в миокард»

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Аванесов В. У. Применение локального отрицательного давления в подготовке спортсменов: монография. – М.: СпортАкадемПресс, 2001. – 84 с. – (Медицина – спорт). [Avanесов ВU. Local Negative Pressure Application in the Training of Athletes: Monograph. Moscow, SportAcademPress, 2001:84. (In Russ.)].
2. Длигач Д. Л., Иоффе Л. А., Коробков А. В. Физиологические механизмы функциональных сдвигов при локальной декомпрессии // Материалы итоговой науч. конф. – М.: ВНИИФК, 1975. – 110 с. [Dligach DL, Ioffe LA, Korobkov AV. Physiological Mechanisms of Functional Shifts Due to Local Decompression // Materials of the final scientific conference. Moscow, VNIIFK, 1975:110. (In Russ.)].
3. Михайличенко П. П. Основы вакуум-терапии: теория и практика. – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. – 318 с. [Mikhaylichenko PP. Basics of Vacuum-therapy: Theory and Practice. Moscow, AST, 2005:318. (In Russ.)].
4. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1984. – 432 с. [Chernukh AM, Aleksandrov PN, Alekseev OV. Microcirculation. Moscow, Medicinem, 1984:432. (In Russ.)].
5. Adrill B, Fentem P, Finley R et al. K2Adrill B. Some effects on the blood vessels of the human forearm of local exposure to pressure below sub atmospherica // J. Physiol. 1969;80:31. Doi: 10.1113/jphysiol.1969.sp008847.
6. Muenchow S, Horch RE, Dragu A. Effects of topical negative pressure therapy on perfusion and microcirculation of human skin // Clin Hemorheol Microcirc. 2019;72(4):365–374. Doi: 10.3233/CH-180536. PMID: 30909192.
7. Прижизненная микроциркуляция сосудов брыжейки крыса до и после воздействия ЛОД/Л. В. Жичкина, В. Г. Скопичев, М. К. Касумов, М. Л. Васютина // Трансляцион. мед. – 2015. – № 1. – С. 46–51. [Zhichkina LV, Skopichev VG, Kasumov MK, Vasutina ML. Vital Microcirculation of Vessels of A Mesenterium of Rats Before And After Influence of Local Negative Pressure // Translational Medicine. 2015;(1):46–51. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/2311-4495-2015-0-1-46-51.
8. Скопичев В. Г., Жичкина Л. В. Физиология локального отрицательного давления//Абдоминальная декомпрессия в медицине: теория и практика. – СПб., 2004. – С. 29–51. [Skopichev VG, Zhichkina LV. Physiology of Local Negative Pressure // Abdominal Decompression in Medicine. Theory and Practice. SPb., 2004:29–51. (In Russ.)].
9. Семенова А. Е., Мар'яновская Ю. В. Разработка методов вакуум-градиентной физиотерапии при заболеваниях конечностей // Вестн. Новгород. гос. ун-та. – 2015. – № 3-1 (86). – С. 72–75. [Semenova AE, Mar'yanovskaya YuV. The development of methods of vacuum gradient physiotherapy for diseases of the extremities // Vestnik NovSU. 2015;3(86):72–75. (In Russ.)].
10. Гайдуков С. Н., Прохорович Т. И., Скопичев В. Г. Абдоминальная декомпрессия – стационарзамещающая технология для акушерства и гинекологии // Абдоминальная декомпрессия в медицине: теория и практика. – СПб., 2004. – С. 6–11. [Gaydukov SN, Prokhorovich TI, Skopichev VG. Abdominal Decompression - Stationary Replacement Technology for Obstetrics and Gynecology // Abdominal Decompression in Medicine. Theory and Practice. SPb., 2004:6–11. (In Russ.)].

11. Henry, Reynold & Ghafil, Cameron & Golden, Adam & Berry, Emily & Grabo, Daniel & Matsushima, Kazuhide & Clark, Damon & Inaba, Kenji & Carey, Joseph & Strumwasser, Aaron. *A Novel Abdominal Decompression Technique to Treat Compartment Syndrome After Burn Injury* // *Journal of Surgical Research*. 2020;(260). Doi: 10.1016/j.jss.2020.11.019.

12. Thomas Auer, Siegfried Sauseng, Pavle Delcev and Peter Kohek. *Effect of Negative Pressure Therapy on Open Abdomen Treatments. Prospective Randomized Study With Two Commercial Negative Pressure Systems* // *Front. Surg.* 2021. Doi: 10.3389/fsurg.2020.596056.

13. Смоличев Е. П., Володин В. М. *Метод приживленного изучения капиллярного кровообращения с фотоэлектрической регистрацией диаметра сосудов и определением скорости кровотока* // *Патол. физиология и эксперимент. терапия*. – 1968. – № 3. – С. 74–75. [Smolichev EP, Volodin VM. *A Method of Intravital Capillary Circulation Study with Photoelectric Registration of the Diameter of the Vessels and Determination of the Blood Flow Rate* // *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1968;12(3):72–77. (In Russ.).] PMID: 5747739.

14. Патент № 662070. «пособ фиксации кишечной петли при витальной микроскопии / Котляров В. С. 1977. [Patent № SU662070A1. *Method of Intestinal Loop Fixation in Vital Microscopy* / Kotlyarov V. S. 1997. (In Russ.).]

15. Васютина М. Л., Смирнова С. В. *Сравнительный анализ препаратов, используемых для общей анестезии у крыс*. // *Вестн. Новгород. гос. ун-та им. Ярослава Мудрого*. – 2015. – № 3-1 (86). – С. 41–43. [Vasyutina ML, Smirnova SV. *Comparative Analysis of Drugs Used for General Anesthesia in Rats* // *Vestnik NovSU*. 2015;3(86):41–43. (In Russ.).]

16. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals / American Veterinary Medical Association. 2013.

17. Патент № 170951. Установка для биомикроскопии сосудов брыжейки крыс при проведении локальной абдоминальной декомпрессии / Королев Д. В., Васютина М. Л., Скопичев В. Г., Петрова А. Е. 2017 г. [Patent № RU170951U1. *Unit for Rat Mesentery Vascular Biomicroscopy During Local Abdominal Decompression* / Korolev DV, Vasyutina ML, Skopichev VG, Petrova AE. 2017. (In Russ.).]

18. Каламбет Ю. А., Козьмин Ю. П., Самохин А. С. *Фильтрация шумов. Сравнительный анализ методов* // *Аналитика*. – 2017. – № 5 (36). – С. 88–101. [Kalambet, Yuri & Kozmin, Y. & Samokhin, A. (2017). *Noise filtering. Comparative analysis of methods* // *Analytics*. 2017;(5(36)):88–101. (In Russ.).] Doi: 10.22184/2227-572X.2017.36.5.88.101.

Информация об авторах

Васютина Марина Львовна – научный сотрудник НИЛ биопротезирования и кардиопротекции, главный ветеринарный врач Ветеринарной службы, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: raluwow@gmail.com.

Петрова Александра Евгеньевна – ведущий инженер-архитектор, АО «Российский научный центр „Прикладная химия (ГИПХ)“», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: petrova_ae.spb@mail.ru.

Бойкова Валерия Викторовна – лаборант-исследователь Ветеринарной службы, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mzkraru@gmail.com.

Бойков Леонид Владимирович – лаборант-исследователь Ветеринарной службы, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: leonid.v.boykov@gmail.com.

Скопичев Валерий Григорьевич – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Fysiology@yandex.ru.

Королев Дмитрий Владимирович – доктор химических наук, зав. НИЛ нанотехнологий, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: office@cardioprotect.spb.ru.

Authors information

Vasyutina Marina L. – research associate of Research Laboratory of Bioprosthetics and Cardiac Protection, Chief Veterinarian of Veterinarian department, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: raluwow@gmail.com.

Petrova Aleksandra E. – Lead architect engineer, Russian Research Center Applied Chemistry (GIPH) JSC, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: petrova_ae.spb@mail.ru

Boykova Valeriya V. – laboratory research assistant of Veterinary department, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: mzkraru@gmail.com.

Boykov Leonid V. – laboratory research assistant of Veterinary department, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: leonid.v.boykov@gmail.com.

Skopichev Valeriy G. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Physiology Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: Fysiology@yandex.ru.

Королев Дмитрий Владимирович – Doctor of Chemical Sciences, Head of the Research Laboratory of Nanotechnology, Federal State Budgetary Institution «Almazov National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: office@cardioprotect.spb.ru.

УДК 611.149:612.13:611.146
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-64-71

И. В. АНДРЕЕВА, В. Д. ТЕЛИЯ, М. Г. УСТАРОВА

Особенности гемодинамики каудальной полой вены крыс в различные возрастные периоды

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. 7
E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 06.05.22 г.; принята к печати 28.05.22 г.

Резюме

Введение. Одним из перспективных направлений исследования возрастных особенностей гемодинамики печени является изучение кровотока в воротной и каудальной полой венах, а также в собственной печеночной артерии крыс. Цель – определить качественные и количественные показатели гемодинамики в каудальной полой вене у лабораторных крыс различного пола и возраста. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три возрастные группы. В первую группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяца, во вторую – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев и в третью – 20 крыс в возрасте более 18–24 месяцев. Изучение качественных и количественных показателей гемодинамики в каудальной полой вене выполняли с помощью ультразвуковых сканеров под золетил-ксилазиновым наркозом. Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. **Результаты.** У всех животных направление кровотока в каудальной полой вене было антеградным. Спектр кровотока различался по количеству, форме зубцов и фазности, у большинства животных был трехфазным, что не зависело от пола и возраста животных. Диаметр вены не зависел от пола. В I и II возрастных группах выявлено преобладание показателя объемной скорости кровотока в каудальной полой вене у самцов, по сравнению с самками, в пределах 10 % ($R=0,98$ и $R=0,37$ соответственно), в III возрастной группе взаимосвязь статистически не значима ($R=-0,03$). Диаметр и максимальная систолическая скорость кровотока в каудальной полой вене незначительно (в пределах 3 %) увеличились с возрастом животных ($R=0,64$ и $R=0,43$ соответственно). Показатель объемной скорости кровотока с увеличением возраста уменьшился в пределах 4 % ($R=0,42$). **Заключение.** Спектр кровотока в каудальной полой вене крыс отличался количеством, формой зубцов и фазностью, у большинства животных был трехфазным. У всех животных направление кровотока было антеградным. Зависимости фазности спектра от пола и возраста животных не выявлено. Статистически значимой зависимости диаметра и показателей линейной скорости кровотока от пола не выявлено. Объемная скорость кровотока была незначительно больше у самцов (в пределах 10 %) по сравнению с самками. Диаметр и максимальная систолическая скорость кровотока незначительно (в пределах 3 %) увеличились с возрастом животных. Показатель объемной скорости кровотока с увеличением возраста уменьшился в пределах 4 %.

Ключевые слова: печень, гемодинамика, каудальная полая вена, ультразвуковое дуплексное сканирование, допплерометрия, крысы различного пола и возраста.

Для цитирования: Андреева И. В., Телия В. Д., Устарова М. Г. Особенности гемодинамики каудальной полой вены крыс в различные возрастные периоды. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):64–71. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-64-71.

UDC 611.149:612.13:611.146
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-64-71

I. V. ANDREEVA, V. D. TELYA, M. G. USTAROVA

Rats caudal vena cava hemodynamics features in different age periods

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

Received 06.05.22; accepted 28.05.22

Summary

Introduction. Liver hemodynamics age-related features studying is promising area of portal and caudal vena cava and hepatic artery of rats hemodynamics exploration. Aim was to determine qualitative and quantitative hemodynamic parameters of the laboratory rats caudal vena cava of different genders and ages. **Materials and methods.** The study was conducted on 60 mongrel rats (males and females, 120–170 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 caudal vena cava qualitative and quantitative hemodynamic parameters was performed by ultrasound scanners. Animals were anaesthetized by zoletil-xylazine. Digital data were processed by methods of variational statistics. **Results.** All animals showed the antegrade

caudal vena cava blood flow. The spectrum of blood flow differed in the number, shape of teeth and phase. The most animals showed three-phase spectrum not depend on the animals gender and age. The diameter of the vein did not depend on the gender. In the I and II age groups, the predominance of the volumetric blood flow rate in the CPV in males compared with females was within 10 % (R=0.98 and R=0.37, respectively), in the III age group, the relationship was not statistically significant (R=−0.03). The diameter and maximum systolic blood flow velocity in the caudal vena cava increased slightly (within 3 %) with the age of the animals (R=0.64 and R=0.43, respectively). Volumetric blood flow rate decreased within 4 % with increasing age (R=0.42). *Conclusion.* The spectrum of rats caudal vena cava blood flow differed in the number, shape of waves and phase. In most animals it was three-phase. In all animals the direction of blood flow was antegrade. The phase of the spectrum was not affected by the animals gender and age. There was no statistically significant dependence of the diameter and linear velocity of blood flow on the gender. The volumetric blood flow rate was slightly higher in males (within 10 %) compared to females. The diameter and the maximum systolic blood flow velocity increased slightly (within 3 %) with the age of the animals. The indicator of the volumetric blood flow rate decreased within 4 % with increasing age.

Keywords: liver, hemodynamics, caudal vena cava, ultrasound duplex scanning, dopplerometry, rats of different genders and ages

For citation: Andreeva I. V., Telia V. D., Ustarova M. G. Rats caudal vena cava hemodynamics features in different age periods. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2022;21(2):64–71. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-64-71.

Введение

В связи с ростом заболеваемости хроническими диффузными болезнями печени и связанными с ними метаболическим синдромом и развитием сердечно-сосудистых осложнений, актуальным вопросом является исследование особенностей гемодинамики печени в возрастном аспекте [1]. Не изучены критерии различий между нормальным процессом возрастных изменений сосудистой системы печени и появлением патологических изменений ее гемодинамики. Говоря о сосудистом старении, обычно имеют в виду изменения в артериальной системе, которые достаточно хорошо исследованы [2, 3]. При этом вопросы возрастных изменений венозной системы, в частности, венозной гемодинамики печени, раскрыты недостаточно.

Наиболее доступным неинвазивным методом оценки сосудистой системы печени и функциональных параметров ее кровотока является ультразвуковое исследование и дуплексное сканирование (УДС) [4, 5]. Метод играет важную роль в определении диаметра воротной вены (ВВ), скорости и направлении кровотока, фазности спектра в печеночных венах и нижней полой вене (НПВ) [6].

Тремя основными сосудами, исследуемыми при УДС печени, являются печеночные артерии, печеночные вены и ВВ [7]. Характерная сигнатура формы волны, которая коррелирует с уникальной структурой потока рассматриваемого сосуда, определяется анатомическим положением сосуда в системе кровообращения и циклическими изменениями давления, вызванными сердечной деятельностью [7, 8].

НПВ образуется путем слияния трех печеночных вен. Число печеночных вен может варьировать от 2 до 8. Гемодинамику в НПВ обычно оценивают по состоянию кровотока в правой печеночной вене. У здоровых людей диаметр печеночных вен составляет ≤ 1 см, скорость кровотока составляет 16–40 см/с [8].

Форма волны в печеночных венах и НПВ весьма сложна для понимания из-за многих компонентов волны, генерируемых перепадами давления, связанными с сердечным циклом [7]. Кроме того, существуют различные мнения по номенклатуре и терминологии допплеровских параметров кровотока, по критериям оценки и методикам измерения [7].

Интерпретация спектра в печеночных венах может быть ошибочной без одновременного отслеживания электрокардиограммы (ЭКГ) [9]. По мнению Н. Ф. Берестень и др. (2001) [10], при УДС сосудов спланхнического региона необходимо учитывать тип центральной гемодинамики методом кардиосовместимой допплерографии.

Существуют различные мнения по поводу трактовки фазности потока в сосудах [4, 7, 11]. Что представляет собой фазу, является вопросом интерпретации. Трехфазные – наличие обратного потока, по крайней мере, в одной фазе, двухфазные – без обратного потока и с уменьшением фазовых колебаний или без них, монофазные – плоские с легкой волнистостью или без нее [12]. D. A. McNaughton et al. (2011) [7] интерпретируют фазу как каждый дискретный компонент формы волны по обе стороны от базовой линии (направления переменного потока) в течение одного цикла. При такой интерпретации количество фаз (количественная оценка фазы) равно количеству компонентов формы волны на каждой стороне базовой линии в течение одного цикла. Основная часть печеночного венозного потока является антеградной.

Нормальная форма волны в печеночных венах может быть вариабельной по форме, скоростям и соотношению компонентов и состоит последовательно из ретроградного зубца А, возникающего в результате сокращения предсердий сразу после зубца Р электрокардиограммы (ЭКГ), антеградной систолической волны S, возникающей в результате движения кольца трехстворчатого клапана к верхушке сердца вскоре после QRS на ЭКГ; ретроградного зубца V, возникающего в результате переполнения предсердий сразу после зубца Т ЭКГ; антеградной диастолической волны S, возникающей в результате открытия трехстворчатого клапана вскоре после Т-волны. Систоло-диастолическое отношение варьирует от 1,0 до 2,8 (в среднем 1,4), показатель уменьшается на вдохе, но всегда больше 0,6 и увеличивается на выдохе. Все нормальные кривые кровотока печеночных венах показывали мультифазность [4, 9, 12, 13]. У здоровых людей кровоток в средней части правой печеночной вены был трехфазным у 86,7 %, двухфазным – у 10,0 % и монофазным – в 3,3 % случаев [12].

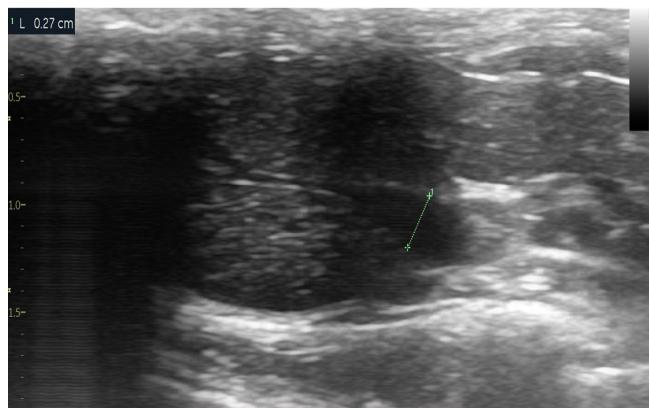


Рис. 1. Визуализация печени и КПВ (диаметр обозначен курсорами) в режиме серой шкалы

Fig. 1. The liver and the caudal vena cava (diameter indicated by cursors) in the gray scale mode

На форму волны влияет не только сердечный цикл, но и изменение дыхания [7, 10, 13]. Было показано, что вдох и выдох влияют на систоло-диастолическое соотношение, маневр Вальсальвы может заметно снизить пульсацию, даже до точки нефазности. Идеальное время для получения спектральной формы волны – во время неполной задержки дыхания при вдохе [10, 12, 13]. Точные причины изменений в допплеровских формах волн в печеночных венах остаются неясными. Возможно, на форму кривых оказывают влияние фиброз и стеатоз печени либо наличие внутрипеченочного шунтирования крови. Но подтверждения этой теории пока не найдено [12]. Кроме того, необходимо учитывать влияние на кровоток в печеночных венах сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления [4, 12]. Исследовано влияние заболеваний сердца и печени на кровоток в печеночных венах и НПВ [6, 10, 14–16].

Гемодинамика печени, в том числе воротной и печеночных вен, у лабораторных животных изучена недостаточно. Наш многолетний опыт работы с крысами показал возможность выполнения УДС кровотока в брюшном отделе аорты, каудальной полой вене (КПВ), которая является аналогом НПВ у человека, и воротной вене, а также в сердце животных [17–19]. Отсутствие необходимой информации о структурно-функциональных особенностях гемодинамики лабораторных животных в различные возрастные периоды уменьшает возможность правильного выбора животного для целенаправленного моделирования, повышает вероятность ошибки в интерпретации результатов эксперимента. Поэтому изучение возрастных особенностей гемодинамики в системе КПВ крыс является важной задачей, как для сравнения данных экспериментальных исследований, так и для понимания физиологических механизмов гемодинамики печени в целом [20].

Цель исследования – определить качественные и количественные показатели гемодинамики в КПВ у лабораторных крыс различного пола и возраста.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 60 беспородных крысах обоего пола массой 120–270 г, разделенных на три

возрастные группы. В первую группу вошло 20 крыс в возрасте 1 месяца, во вторую – 20 крыс в возрасте 6–12 месяцев и в третью – 20 крыс в возрасте более 18–24 месяцев. Учитывая среднюю продолжительность жизни беспородных крыс в лабораторных условиях, возраст крыс в первой группе соответствовал юношескому возрасту у людей, во второй группе – зрелому возрасту, в третьей 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 1 августа 2015 г.), приказа Минздрава России от 1 апреля 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) [21]. Эвтаназию животных осуществляли передозировкой золетила. Получено положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального Этического комитета № 25 Рязанского государственного медицинского университета от 12 февраля 2021 г.

Ультразвуковое дуплексное сканирование и допплерометрию крыс проводили на различных ультразвуковых сканерах (Vivid 3 GE, Sonosite Titan, Vivid iq, Logiq e) линейными высокочастотными датчиками 5–15 МГц. В условиях наркоза (золетил 20–40 мг/кг массы, ксилазин 5–10 мг/кг массы) крысу фиксировали к подставке в положении лежа на спине за четыре конечности. Шерсть в проекции зоны сканирования обильно смазывали гелем для ультразвуковых исследований.

У всех животных проводили сканирование печени в режиме серой шкалы (В-режим) и исследование показателей кровотока в ВВ, КПВ и БА. КПВ лоцировали ближе к диафрагмальной поверхности печени в виде трубчатого образования с однородной гипоэхогенной структурой (рис. 1).

Затем получали цветовое окрашивание потока крови в КПВ в режиме цветового допплеровского картирования (ЦДК), проводили оптимизацию настроек прибора. После этого в спектральном допплеровском режиме определяли спектр кровотока в КПВ. Анализ кривой проводили в режиме автоматической или ручной трассировки с определением количественных показателей кровотока с помощью программного обеспечения ультразвукового сканера.

К качественным параметрам кровотока относили: наличие/отсутствие кровотока, характер допплеровского спектра, направление кровотока, наличие/отсутствие отраженных сигналов внутри сосуда [22]. К количественным показателям относили диаметр сосуда (D), см; максимальную линейную скорость кровотока (Vms), см/с. Измерение диаметра КПВ крыс стремились проводить на расстоянии до 1 см

от места впадения в правый желудочек сердца на высоте неполного вдоха.

Также рассчитывали дополнительные параметры гемодинамики в КПВ:

– площадь поперечного сечения сосуда (S), $S=\pi D^2/4$, см²;

– объемную скорость кровотока (Q): $Q=S \times TAV \times 60$, мл/мин; где TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока, см/с.

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

У всех животных был визуализирован кровоток в КПВ, отраженные сигналы, характеризующие наличие внутрисосудистых образований, отсутствовали. В режиме цветового допплеровского картирования кровоток в КПВ был всегда окрашен в синий цвет. Отмечали большое разнообразие характера спектра в КПВ животных, однако при этом возрастных различий в спектральных характеристиках кровотока не обнаружено. Выделены две основных формы кривых.

Первая форма встречалась у большинства (около 70 %) животных. При этом спектр кровотока в КПВ был однонаправленным, но имеющим несколько зубцов (волн), расположенных ниже изолинии (при использовании линейного датчика 10L в режиме Carotid). При этом первый (наибольший по амплитуде) зубец имел вид остроконечного, затем располагалась небольшая изолизура, после которой визуализировали пологую волну с двумя более глубокими изолизурами, не доходящими до изолинии. В конце сердечного цикла спектральная кривая доходила до изолинии (рис. 2).

Вторая форма отмечена у 30 % животных независимо от пола и возраста. Спектр кровотока в КПВ был представлен в виде однонаправленной ниже изолинии кривой, имеющей 2 или 3 повторяющиеся волны (при использовании линейного датчика 10L в режиме 3D ANGIO). Причем наибольший по амплитуде отрицательный зубец имел более пологую фазу акселерации и быструю фазу деселерации. За ним следовали 2–3 отрицательные волны, инцизуры между ними доходили до изолинии. Визуализировали ретроградные низкоамплитудные зубцы, разделяющие антеградные волны (рис. 3).

При использовании датчика E721 с микроконвексной сканирующей поверхностью на спектре

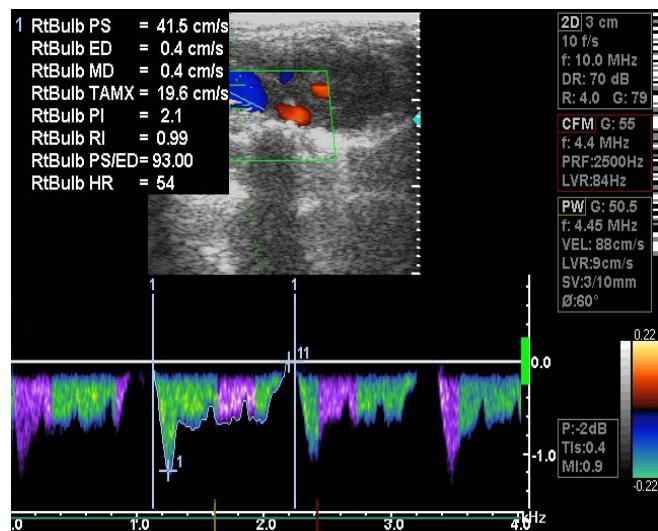


Рис. 2. Вариант спектра кровотока в КПВ у крыс при использовании линейного датчика 10L в режиме Carotid: однонаправленный, имеющий первый наибольший зубец и несколько пологих зубцов (волн), расположенных ниже изолинии

Fig. 2. A variant of the blood flow spectrum in the caudal vena cava in rats using a linear sensor 10L in the Carotid mode: unidirectional, having the first highest peak and several gentle peaks located below the isoline

кровотока в КПВ появлялись положительные зубцы с небольшой амплитудой, а инцизуры среди отрицательных зубцов (волн) были более глубокими и практически доходили до изолинии. Также обращало на себя внимание увеличение амплитуды первого (наибольшего) отрицательного зубца. По форме наибольшего зубца этот спектр соответствовал первой форме кривой (рис. 4). Эта кривая напоминала спектр кровотока в НПВ и печеночных венах людей, в ней были отчетливо различимы положительные (ретроградные) волны A и нейтральные волны V.

В I возрастной группе показатель D КПВ колебался от 0,16 до 0,26 см, составляя в среднем $0,223 \pm 0,026$ см. Показатель у самцов ($0,223 \pm 0,026$ см) не отличался от показателя у самок ($0,223 \pm 0,026$ см). Различия между группами самцов и самок в пределах I возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=1,00$) показал некорректные данные.

Показатель Vms КПВ колебался от 8,39 до 15,67 см/с, составляя в среднем $10,90 \pm 1,32$ см/с. Показатель Vms КПВ у самцов ($10,81 \pm 1,35$ см/с) был на 1,64 % меньше, чем у самок ($10,99 \pm 1,32$ см/с). Различия между группами самцов и самок в пределах I возрастной группы по t-критерию Стьюдента статистически не значимы, по U-критерию Манна – Уитни $U_{эмп}=25$ находился в зоне значимости. Коэффициент корреляции ($R=0,87$) выявил наличие высокой положительной силы связи показателя с полом животных.

Показатель Q КПВ колебался от 10,37 до 30,00 мл/мин, составляя в среднем $21,62 \pm 5,38$ мл/мин. Показатель Q КПВ у самцов ($21,42 \pm 5,30$ мл/мин) был на 1,88 % больше, чем у самок ($21,83 \pm 5,47$ мл/мин). Различия между группами самцов и самок в пределах I возрастной группы по t-критерию Стьюдента статистически не значимы, по U-критерию Манна – Уитни

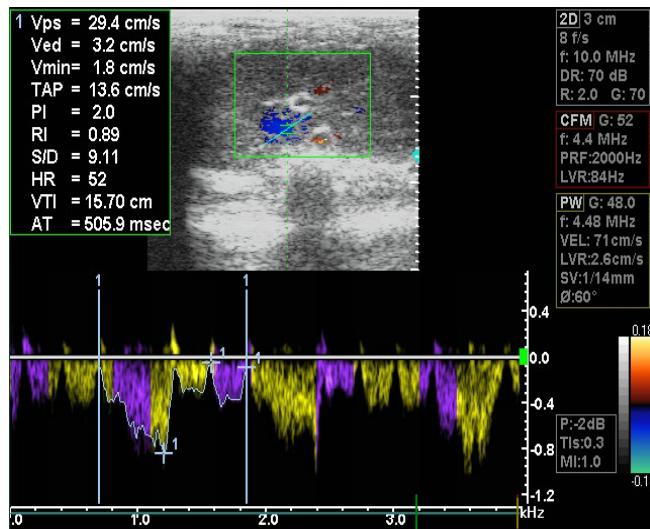


Рис. 3. Вариант спектра кровотока в КПВ у крыс при использовании линейного датчика 10L в режиме 3D ANGIO: в виде односторонней кривой, имеющей 2 или 3 повторяющиеся волны. Наибольший по амплитуде отрицательный зубец имел более пологую фазу акселерации и быструю фазу деселерации

Fig. 3. A variant of the blood flow spectrum in the caudal vena cava in rats when using a linear sensor 10L in 3D ANGIO mode: in the form of a unidirectional curve below the contour having 2 or 3 repeating waves. The largest negative peak had a more gentle acceleration phase and a fast deceleration phase

Уэмп=23 находился в зоне значимости. Коэффициент корреляции ($R=0,98$) показал наличие высокой положительной связи показателя с полом животных.

Во II возрастной группе показатель D КПВ колебался от 0,150 до 0,260 см, составляя в среднем $0,215 \pm 0,027$ см. Показатель у самцов ($0,210 \pm 0,030$ см) был на 4,55 % меньше, чем у самок ($0,220 \pm 0,020$ см). Различия между группами самцов и самок в пределах I возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=-0,28$) выявил наличие слабой отрицательной силы связи показателя с полом животных

Показатель D КПВ у крыс II возрастной группы ($0,215 \pm 0,027$ см) был на 3,59 % меньше, чем в I ($0,223 \pm 0,026$ см). Различия показателя D КПВ между I и II возрастными группами по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=-0,03$) указал на отсутствие связи показателя с возрастом животных (таблица).

Показатель Vms КПВ колебался от 8,89 до 15,67 см/с, составляя в среднем $10,99 \pm 1,32$ см/с. Показатель Vms КПВ у самцов ($10,99 \pm 1,32$ см/с) не отличался от показателя у самок ($10,99 \pm 1,32$ см/с). Различия между группами самцов и самок в пределах II возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,91$) выявил наличие весьма высокой положительной силы связи показателя с полом животных.

Показатель Vms КПВ у крыс II возрастной группы ($10,99 \pm 1,32$ см/с) был на 0,82 % больше, чем в I ($10,90 \pm 1,32$ см/с). Различия показателя D BB между

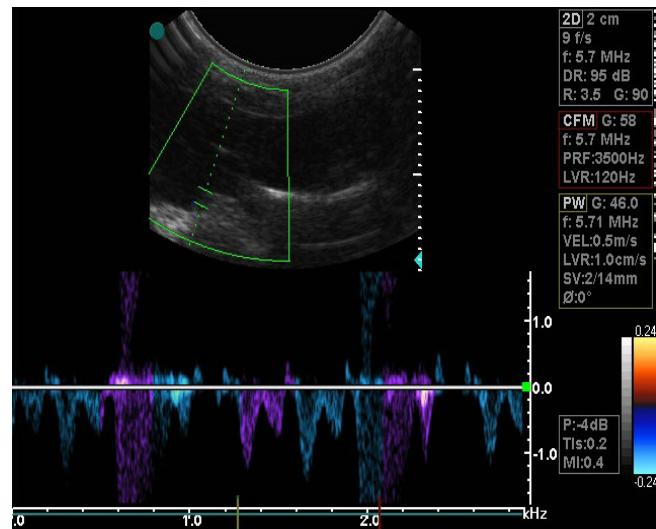


Рис. 4. Вариант спектра кровотока в КПВ у крыс при использовании датчика E721: появление положительных зубцов с небольшой амплитудой, углубление инцизур среди отрицательных зубцов (волн). Увеличение амплитуды первого (наибольшего) отрицательного зубца

Fig. 4. A variant of the blood flow spectrum in the caudal vena cava in rats using the E721 sensor: the appearance of positive waves with a small amplitude, the deepening of incisors among negative waves. An increase in the amplitude of the first (largest) negative wave

I и II возрастными группами по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,43$) указал на наличие умеренной положительной связи показателя с возрастом животных (таблица).

Показатель Q КПВ колебался от 9,46 до 35,49 мл/мин, составляя в среднем $20,47 \pm 6,07$ мл/мин. Показатель Q КПВ у самцов ($19,41 \pm 7,02$ мл/мин) был на 9,85 % меньше, чем у самок ($21,53 \pm 4,98$ мл/мин). Различия между группами самцов и самок в пределах II возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,37$) показал наличие умеренной положительной связи показателя с полом животных.

Показатель Q КПВ у крыс II возрастной группы ($20,47 \pm 6,07$ мл/мин) был на 5,32 % меньше, чем в I ($21,62 \pm 5,38$ мл/мин). Различия показателя Q КПВ между I и II возрастными группами по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=-0,15$) выявил отсутствие связи показателя с возрастом животных (таблица).

В III возрастной группе показатель D КПВ колебался от 0,170 до 0,260 см, составляя в среднем $0,230 \pm 0,020$ см. Показатель у самцов ($0,220 \pm 0,030$ см) был на 8,33 % меньше, чем у самок ($0,240 \pm 0,010$ см). Различия между группами самцов и самок в пределах III возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,09$) выявил отсутствие связи показателя с полом животных.

Показатель D КПВ у крыс III возрастной группы ($0,230 \pm 0,020$ см) был на 3,04 % больше, чем в I

**Статистические критерии различий показателей гемодинамики каудальной полой вены
у крыс различных возрастных групп**

Statistical criteria for hemodynamic differences of caudal rat vena cava flow of different age groups

Статистический критерий	Показатель гемодинамики		
	D	Vms	Q
t-критерий (группы I и II)	0,220	0,050	0,030
P (группы I и II)	0,82	0,96	0,99
t кр	2,101		
U-критерий (группы I и II)	152	146	164
U кр	114–138		
R (группы I и II)	-0,03	0,43	-0,15
t-критерий (группы I и III)	0,19	0,24	0,03
P (группы I и III)	0,78	0,72	0,92
t кр	2,101		
U-критерий (группы I и III)	126	152	140
U кр	114–138		
R (группы I и III)	0,64	0,05	0,42

При мечани: D – диаметр; Vms – максимальная систолическая скорость кровотока; Q – объемная скорость кровотока.

($0,223 \pm 0,026$ см). Различия показателя D КПВ между I и III возрастными группами по t-критерию Стьюдента статистически не значимы, по U-критерию Манна – Уитни $U_{эмп}=126$ находится в зоне значимости. Коэффициент корреляции ($R=0,64$) указал на наличие заметной положительной силы связи показателя с возрастом животных (таблица).

Показатель Vms КПВ колебался от 8,39 до 15,67 см/с, составляя в среднем $11,17 \pm 1,43$ см/с. Показатель Vms КПВ у самцов ($10,81 \pm 1,31$ см/с) был на 6,24 % меньше, чем у самок ($11,53 \pm 1,52$ см/с). Различия между группами самцов и самок в пределах III возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=-0,08$) выявил отсутствие связи показателя с полом животных.

Показатель Vms КПВ у крыс III возрастной группы ($11,17 \pm 1,43$ см/с) был на 2,42 % больше, чем в I ($10,90 \pm 1,32$ см/с). Различия показателя D ВВ между I и III возрастными группами по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,05$) указывает на отсутствие связи показателя с возрастом животных (таблица).

Показатель Q КПВ колебался от 10,73 до 28,76 мл/мин, составляя в среднем $22,50 \pm 4,26$ мл/мин. Показатель Q КПВ у самцов ($21,06 \pm 4,91$ мл/мин) был на 11,99 % меньше, чем у самок ($23,93 \pm 3,55$ мл/мин). Различия между группами самцов и самок в пределах III возрастной группы по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=-0,03$) показал отсутствие связи показателя с полом животных.

Показатель Q КПВ у крыс III возрастной группы ($22,50 \pm 4,26$ мл/мин) был на 3,91 % меньше, чем в I ($21,62 \pm 5,38$ мл/мин). Различия показателя Q КПВ между I и III возрастными группами по t-критерию

Стьюдента и U-критерию Манна – Уитни статистически не значимы. Коэффициент корреляции ($R=0,42$) выявил наличие умеренной положительной силы связи показателя с возрастом животных (таблица).

Исследование характера спектра кровотока в КПВ крыс показало разнообразие формы кривой, количества и глубины зубцов и волн спектральной кривой, а также зависимость полученных результатов от используемого датчика и режима сканирования. Возрастных и половых различий в спектральных характеристиках кровотока в КПВ не обнаружено. Наибольшее сходство в характере кривой кровотока в КПВ крыс и НПВ у человека было получено при использовании датчика E721. При этом отчетливо визуализированы положительный зубец A и нейтральный зубец V с небольшой амплитудой, отрицательные зубцы S и D (рис. 4). Отмечено увеличение амплитуды первого (наибольшего) отрицательного зубца S у крыс. У человека в большинстве случаев отмечается преобладание отрицательного зубца D [7, 9, 12]. Также большое влияние на показатели кровотока в КПВ животных оказывала глубина наркоза и вид анестетика, а также прием пищи [17]. Весьма важным является стандартизация методики исследования у всех животных, так как показатели кровотока зависят от расположения окна опроса на протяжении КПВ или печеночных вен, влияния пульсации брюшного отдела аорты, угла инсонации и других параметров настройки сканера. При этом существуют определенные трудности при измерении диаметра КПВ, который зависит от фаз дыхания и сердечной деятельности животных, которые, в свою очередь, очень чувствительны к качеству наркоза [17, 18]. Кроме того, оценить тип центральной гемодинамики у крыс также достаточно сложно. Учитывая определенные ограничения допплеровских методик, особенно при исследовании гемодинамики вен, трактовать

полученные данные о диаметре и линейной скорости кровотока в КПВ нужно с осторожностью.

При исследовании количественных показателей гемодинамики в КПВ крыс обнаружен выраженный разброс колебаний показателей по возрасту и полу животных. Диаметр КПВ во всех возрастных группах не зависел от пола животных. Показатель максимальной линейной скорости кровотока во всех возрастных группах был меньше у самцов, по сравнению с самками, в пределах 7 % ($R=0,87$ в I, $R=0,91$ во II и $R=-0,08$ в III возрастной группе). В I и II возрастных группах выявлено преобладание показателя объемной скорости кровотока в КПВ у самцов, по сравнению с самками, в пределах 10 % ($R=0,98$ и $R=0,37$ соответственно), в III возрастной группе взаимосвязь статистически не значима ($R=-0,03$).

Диаметр КПВ незначительно (в пределах 3 %) увеличивался с возрастом ($R=0,64$ между показателями в I и III возрастных группах), между показателями в I и II группах взаимосвязь статистически не значима ($R=-0,03$). Показатель максимальной систолической скорости кровотока в КПВ также незначительно увеличивался с возрастом (в пределах 1 %) ($R=0,43$ между показателями в I и II возрастных группах), между показателями в I и III группах взаимосвязь статистически не значима ($R=0,05$). Показатель объемной скорости кровотока в КПВ незначительно (в пределах 4 %) уменьшился с возрастом ($R=0,42$ между показателями в I и III возрастных группах), между показателями в I и II группах взаимосвязь статистически не значима ($R=-0,15$).

Выводы

1. Спектр кровотока в КПВ крыс отличался количеством, формой зубцов и фазностью, у большинства животных был трехфазным. У всех животных направление кровотока в КПВ было антеградным. Зависимости фазности спектра от пола и возраста животных не выявлено.

2. Статистически значимой зависимости диаметра и показателей линейной скорости кровотока в КПВ крыс от пола не выявлено. Объемная скорость кровотока была незначительно больше у самцов (в пределах 10 %), по сравнению с самками.

3. Диаметр и максимальная систолическая скорость кровотока в КПВ незначительно (в пределах 3 %) увеличились с возрастом животных. Показатель объемной скорости кровотока с увеличением возраста уменьшился в пределах 4 %.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность научному отделу и виварию ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России за активное содействие исследованию. / The authors express their gratitude to the Scientific department and vivarium of the Ryazan State Medical University for hands-on assistance in the study.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Kalinin AL. The morphological and pathophysiological features of the liver in elderly patients // Health and Ecology Issues. 2016;(1):13–17. (In Russ.). Doi: 10.51523/2708-6011.2016-13-1-3.
2. Ротарь О. П., Толкунова К. М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск по-вреждающих и протективных факторов // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133–145. [Rotar OP, Tolkunova KM. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors // Arterial Hypertension. 2020;26(2):133–145. (In Russ.)]. Doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
3. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020;7. Doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.
4. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171. [Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment // Arterial Hypertension. 2017;23(2):160–171. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
5. Afif AM, Chang JP, Wang YY, Lau SD, Deng F, Goh SY, Pwin MK, Ooi CC, Venkatanarayana N, Lo RHG. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore // Ultrasound. 2017;25(4):213–221. Doi: 10.1177/1742271X17721265.
6. Yang Y-L, Di L, Duan Y-Y, Liu X, Liu J, Yang R-J, Chen S, Yuan L-J. A prospective experimental study of liver fibrosis with ultrasound and its correlation with hepatic reserve function and hemodynamics // BMC Gastroenterology. 2012;12:1–6.
7. Solhjoo E, Mansour-Ghanaei F, Moulaei-Langorudi R, Joukar F. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control // Hepat Mon. 2011;11(9):740–744. Doi: 10.5812/kowsar.1735143X.729.
8. McNaughton DA, Monzer MA. Doppler US of the Liver Made Simple // RadioGraphics. 2011;31(1):161–189. Doi: 10.1148/rg.311105093.
9. Lechowicz R, Elwertowski M. Standards of the Polish Ultrasound Society. Ultrasound examination of the portal system and hepatic vessels // Journal of Ultrasonography. 2015;(15):208–226. Doi:10.15557/JoU.2015.0018.
10. Galindo P, Gasca C, Argaiz ER, Koratala A. Point of care venous Doppler ultrasound: Exploring the missing piece of bedside hemodynamic assessment // World J. Crit. Care Med. 2021;10(6):310–322. Doi:10.5492/wjccm.v10.i6.310.
11. Кардиосовместимая доплерография кавального кровообращения печени / Н. Ф. Берестень, С. Н. Романов, Л. И. Барвиченко, А. О. Цыпунов // SonoAce International. – 2001. – № 11. [Beresten NF, Romanov SN, Barvichenko LI, Tsypunov AO. Cardiocompatible dopplerography of the caval circulation of the liver // SonoAce International. 2001;(11). (In Russ.)].
12. Omarjee L, Stivalet O, Hoffmann C, Scissons R, Bressolle L, Mahé G, Jaquinandi V. Heterogeneity of Doppler waveform description is decreased with the use of a dedicated classification // Vasa. 2018;(47): 471–474. Doi: 10.1024/0301-1526/a000724.
13. Zhang L, Yin J, Duan Y, Yang Y, Yuan L, Cao T. Assessment of intrahepatic blood flow by Doppler ultrasonography: Relationship between the hepatic vein, portal vein, hepatic artery and portal pressure measured intraoperatively in patients with portal hypertension // BMC Gastroenterology. 2011;(11):84.

14. Abu-Yousef MM. Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlation // *J. Ultrasound Med.* 1992;11(6):263–268. Doi: 10.7863/jum.1992.11.6.263.

15. Koratala A. Venous congestion assessment using point-of-care Doppler ultrasound: Welcome to the future of volume status assessment // *Clin. Case Rep.* 2021;(9):1805–1807. Doi: 10.1002/CCR3.3840.

16. Bhardwaj V, Vikneswaran G, Rola P, Raju S, Bhat RS, Jayakumar A, Alva A. Combination of Inferior Vena Cava Diameter, Hepatic Venous Flow, and Portal Vein Pulsatility Index: Venous Excess Ultrasound Score (VEXUS Score) in Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Cardiorenal Syndrome: A Prospective Cohort Study // *Indian J. Crit. Care Med.* 2020;24(9):783–789. Doi: 10.5005/jp-journals-10071-23570; 10.5005/jp-journals-10071-23570.

17. Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the Spectral Doppler Waveform of the Hepatic Veins in Health and Disease // *RadioGraphics*. 2009;(29):2081–2098. Doi: 10.1148/rg.297095715.

18. Андреева И. В., Виноградов А. А. Атлас нормальной и ультразвуковой анатомии брюшной полости крысы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 180 с. [Andreeva IV, Vinogradov AA. *Atlas of normal and ultrasound anatomy of the rat abdominal cavity*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014:180 . (In Russ.)].

19. Андреева И. В., Виноградов А. А., Жесткова Т. М. и др. Современные возможности изучения гемодинамики в экспериментальных исследованиях // *Дальневосточ. мед. журн.* – 2019. – № 2. – С. 54–58. Doi: 10.35177/1994-5191-2019-1-54-58. [Andreeva IV, Vinogradov AA, Zhestkova TM, Kalina NV, Simakov RYU, Simakova ES, Grigoriev AS, Svyatitvoda RV. *Modern options of hemodynamics studies in experimental researches* // *Far Eastern Medical Journal*. 2019; (2):54–58. (In Russ.)].

20. 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 = Eruditio Juvenium*. 2015;(4):59–69. (In Russ.)].

21. Джадранов Е. С., Ергазина М. Ж., Джангельдина З. Н. и др. Возрастные морфологические особенности печени и щитовидной железы беспородных лабораторных крыс // *Вестн. КазНМУ*. – 2015. – № 3. – С. 220–222. [Jadranov ES, Ergazina MZh, Dzhangeldina ZN, Krasnoshtanov AV, Krasnoshtanov VK. *Age-related morphological features of the liver and thyroid gland of mongrel laboratory rats* // *Bulletin of KazNMU*. 2015;(3):220–222. (In Russ.)].

22. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть 2 / В. А. Липатов, А. А. Крюков, Д. А. Северинов, А. Р. Саакян // *Рос. медико-биолог. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. – 2019. – Т. 27, № 1. – С. 80–92. [Lipatov VA, Kryukov AA, Severinov DA, Saakyan AR. *Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research of the conduct* // *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):245–257. (In Russ.)]. Doi: 10.23888/PAVLOVJ201927180-92.

23. Лельюк В. Г., Лельюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. – 2-е изд. – М.: Реальное время, 2003. – 322 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ultrasound angiology. 2nd ed.* Moscow, Real Time, 2003:322. (In Russ.)].

Информация об авторах

Андреева Ирина Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом хирургических болезней, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, зав. отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», руководитель НИР «Влияние физиологических факторов на функциональную адаптацию центральной, портальной и органной гемодинамики», г. Рязань, Россия, E-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Телия Владимир Демуриевич – соискатель кафедры физиологии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, врач – ортопед-травматолог, врач ультразвуковой диагностики травматологического и приемного отделения ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва, Россия, e-mail: stroncy_872@mail.ru.

Устарова Марина Галкиевна – соискатель кафедры физиологии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики, ГБУ Рязанской области «ГКБСМП», г. Рязань, Россия, e-mail: somniferum@inbox.ru.

Authors information

Andreeva Irina V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Urology with a course of surgical diseases of the Ryazan State Medical University, Chief of Dept. of Functional and Ultrasound Diagnostics of Ryazan City Clinical hospital of emergency medical care, Head of research «The influence of physiological factors on the functional adaptation of central, portal and organ hemodynamics», Ryazan, Russia, e-mail: prof.andreeva.irina.2012@yandex.ru.

Teliya Vladimir D. – Graduate student of the Department of Physiology of the Ryazan State Medical University, Doctor orthopedic traumatologist, Doctor of ultrasound diagnostics of the Traumatology and Reception Department of Central Clinical Hospital «Russian railways-Medicine», Moscow, Russia, e-mail: stroncy_872@mail.ru.

Ustarova Marina G. – Graduate student of the Department of Physiology of the Ryazan State Medical University Radiologist, Doctor of ultrasound diagnostics of Ryazan City Clinical hospital of emergency medical care, Ryazan, Russia, e-mail: somniferum@inbox.ru.

УДК [616.127-005.4+616.126.422]-089
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-72-79

В. В. КРЫЛОВ

Нетипичный случай ишемической митральной недостаточности: патогенетически обоснованное лечение

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимировского», Москва, Россия
129110, Россия, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2
E-mail: malus5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.01.22 г.; принята к печати 14.05.22 г.

Резюме

Введение. Эволюция представлений об ишемической дисфункции митрального клапана под влиянием фундаментальных и экспериментальных исследований последних лет привела к изменению роли митральных створок в патогенезе ишемической митральной недостаточности (ИМН) как статичного компонента митрального аппарата, в особенности при хронической ишемии миокарда. **Описание случая.** Описан клинический случай остро возникшей ИМН в результате отрыва хорды ЗСМК у пациента, имеющего анамнез ишемической болезни сердца неуточненной давности без развития острого коронарного синдрома и перенесенного ранее инфаркта миокарда, отражающий все этапы диагностического поиска и результаты хирургического лечения. **Заключение.** При выполнении реконструктивной коррекции ИМН следует учитывать возможность обратного ремоделирования створок при условии устранения триггерного фактора, которым является ишемия миокарда, что диктует необходимость полноценной и достаточной реваскуляризации миокарда левого желудочка, что в сочетании с коррекцией всех морфофункциональных изменений митрального аппарата позволяет гарантировать отсутствие резидуальной и рецидивной митральной недостаточности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, митральный клапан, ишемическая митральная недостаточность, ишемическая дисфункция створок, пролапс митрального клапана, хирургическая коррекция ишемической митральной недостаточности

Для цитирования: Крылов В. В. Нетипичный случай ишемической митральной недостаточности: патогенетически обоснованное лечение. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):72–79. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-72-79.

UDC [616.127-005.4+616.126.422]-089
DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-72-79

V. V. KRYLOV

Atypical case of ischemic mitral regurgitation: pathogenetically based treatment

M. F. Vladimirsy Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», Moscow, Russia
61/2, Shepkina str., Moscow, Russia, 129110
E-mail: malus5@yandex.ru

Received 07.01.22; accepted 14.05.22

Summary

Introduction. The evolution of the study of mitral valve ischemic dysfunction influenced by fundamental and experimental research in recent years has led to a change of mitral leaflets role as a static component of the mitral valve in the pathogenesis of ischemic mitral regurgitation especially in the chronic myocardial ischemia. **Objective.** We report the clinical case of acute ischemic mitral regurgitation as a result of a chord rupture of the PML in a patient with unspecified duration of coronary artery disease without acute coronary syndrome and previous myocardial infarction including all stages of the diagnostic search and the results of surgical treatment. **Conclusion.** While performing reconstructive correction of the ischemic mitral regurgitation the possibility of reverse remodeling of the leaflets should be considered in case of removal the myocardial ischemia triggering factor. And therefore it is necessary to perform a full and adequate myocardial revascularization that combined with a full correction of all morphofunctional mitral valve changes guarantees the freedom from residual and recurrent mitral regurgitation.

Keywords: ischemic heart disease, mitral valve, ischemic mitral regurgitation, ischemic leaflet dysfunction, mitral valve prolapse, surgical treatment of ischemic mitral regurgitation

For citation: Krylov V. V. Atypical case of ischemic mitral regurgitation: pathogenetically based treatment. Regional hemodynamics and microcirculation. 2022;21(2):72–79. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-72-79.

Введение

Изучение ишемической митральной недостаточности (ИМН) неразрывно связано с совершенствованием теоретических знаний о физиологии левого желудочка (ЛЖ) и патогенетических особенностях ишемической болезни сердца (ИБС).

Представления об ИМН прошли достаточно большой путь под влиянием совершенствования знаний о строении и функции как митрального клапана (МК), так и взаимосвязанных с ним структур, составляющих митральный аппарат [1–3]. Существовавшее изначально представление об отсутствии поражения створок МК при его ишемической дисфункции изменилось под влиянием фундаментальных и экспериментальных исследований последних лет. На сегодняшний день не вызывает сомнений динамичное изменение гистологической структуры митральных створок в ответ на ишемию миокарда ЛЖ, в особенности длительно существующую. Тем не менее изучение данных процессов только начинается.

Влияние ишемии миокарда на гистологическую структуру створок на сегодняшний день описано рядом авторов.

M. Chaput et al. в своих работах [4, 5] отмечают, что створки сердечных клапанов не являются пассивными структурами, а способны к активному ремоделированию. В ответ на механическое растяжение интерстициальных клеток митральных створок и кардиомиоцитов происходит выработка факторов роста (в частности, TGF- β) и связанных сигнальных молекул, что приводит к трансформации эндотелиальных стволовых клеток в мезенхимальные и последующей пролиферации внеклеточного матрикса. В норме апоптоз и деградация внеклеточного матрикса металлопротеиназами ограничивают избыточный рост ткани створок, однако в ишемизированном сердце регуляция данных процессов нарушается, что обуславливает неравномерный рост и уменьшение эластичности створок.

M. Rausch et al. [6] на основании своих наблюдений заключают, что митральные створки обладают способностью активно адаптироваться к ремоделированию ЛЖ и выраженность митральной регургитации на фоне ишемии миокарда может отражать недостаточность или дисрегуляцию данных приспособительных процессов.

В статье J. Beaudoin et al. [7] рассматриваются отсроченные изменения МК после перенесенного инфаркта миокарда. В частности, авторы отмечают, что чрезмерное ремоделирование створок может приводить к дезадаптивному фиброзу, что свидетельствует о наличии органического компонента в патогенезе ишемической митральной недостаточности. При этом указывается на необходимость дальнейшего изучения роли TGF- β и ренин-ангиотензиновой системы в модулировании данных изменений МК.

В одной из новейших публикаций A. Calafiore et al. [8] МК рассматривается как динамичная структура, обладающая внутренней пластичностью и реагирующая на изменения натяжения или механические нагрузки посредством активации биогуморальных механизмов с целью адаптации клапана к изменен-

ным условиям среды. При этом умеренная активация TGF- β способствует стимуляции процессов роста створок, в то время как чрезмерная активация TGF- β (например, после инфаркта миокарда) приводит к фиброзным изменениям створок с увеличением их толщины и жесткости.

В сообщении A. Sielicka et al. [9] указывается, что фиброзные изменения створок МК, ассоциированные с повышением уровня TGF- β и клеточными фенотипическими сдвигами, являются потенциальной мишенью для воздействия лекарственных препаратов.

В настоящее время все чаще регистрируется ИМН, возникающая на фоне хронической ишемии миокарда и не являющаяся классическим осложнением инфаркта миокарда с вовлечением подклапанных структур или тяжелого постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Тяжесть такой ИМН может быть значительной, что, наряду с наличием атеросклеротического поражения коронарного русла, определяет неблагоприятный прогноз у таких пациентов при отсутствии патогенетически обоснованного подхода к хирургическому лечению [10, 11].

Таким образом, описанные A. Carpentier [12, 13] патофизиологические механизмы дисфункции митрального аппарата не теряют своей актуальности по сей день, однако концепция функциональной коррекции, возможно, уже не является достаточной с учетом появления вышеописанных данных об изменении гистологической структуры створок и патофизиологии митрального аппарата на фоне хронической ишемии миокарда.

При этом растет число случаев с атипичной клинической картиной, что затрудняет постановку правильного диагноза и увеличивает сроки получения пациентом адекватной высокотехнологичной медицинской помощи, а следовательно, снижает ее эффективность. С этих позиций проблема ИМН приобретает организационно-экономический характер, что имеет важное значение как для регионального, так и для федерального уровня здравоохранения.

Для демонстрации этапной диагностики и хирургического лечения выраженной митральной недостаточности ишемического генеза, остро возникшей на фоне хронической ишемии миокарда без развития острого коронарного синдрома и перенесенного ранее инфаркта миокарда и являющейся одним из первых проявлений ИБС, представляется клинический случай.

Клиническое наблюдение

Представляется клинический случай этапной диагностики и хирургического лечения остро возникшей ИМН и прямой реваскуляризации миокарда у пациента Ф., 1970 г. р., имеющего анамнез ИБС неуточненной давности без развития острого коронарного синдрома и перенесенного ранее инфаркта миокарда.

Пациент почувствовал себя больным со второй половины января 2021 г., когда впервые начал отмечать одышку и снижение переносимости физических нагрузок. 29.01.2021 г. обратился к терапевту поликлиники по месту жительства, лечился и наблюдался амбулаторно. 03.02.2021 г. выполнена флюорография

грудной клетки, выявлены изменения, характерные для двухсторонней пневмонии или интерстициального отека легких, умеренный двухсторонний гидроторакс. Вышеуказанные жалобы прогрессировали, поэтому пациент с предварительным диагнозом «Внебольничная двухсторонняя пневмония? отек легких? двухсторонний гидроторакс» направлен на госпитализацию в стационар.

8.02.2021 г. госпитализирован в кардиологическое отделение ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница» (г. Долгопрудный). При поступлении предъявлял жалобы на одышку и сжимающие боли в области сердца при незначительных физических нагрузках (наклон туловища, медленная ходьба на расстояние нескольких метров) и в покое, купирующиеся приемом корвалола, учащенное сердцебиение, ночной кашель с розовой мокротой.

Данных о контактах с больными COVID-19 не получено, при исследовании мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 не выявлена.

Общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и коагулограмма особенностей не имели.

При МСКТ органов грудной клетки выявлена КТ-картина двухстороннего симметричного поражения легочной ткани по типу альвеолярного отека легких, массивного двухстороннего гидроторакса. С учетом большого объема правостороннего гидроторакса 8.02.2021 г. выполнено дренирование правой плевральной полости.

Трансторакальная эхокардиография: глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная (фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 59 %), зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено, дилатации полости ЛЖ не выявлено, умеренная дилатация левого предсердия (ЛП) (объем ЛП – 92 мл); МК: створки уплотнены, отмечается умеренный пролапс ЗСМК в области сегмента Р2 с нарушением коаптации створок, также в данной области визуализируется тонкая подвижная структура, пролабирующая в полость ЛП (нельзя исключить наличие вегетаций или отрыва хорд), митральная регургитация III степени, пансистолическая, преимущественно вдоль ПСМК (V_{max} – 3,53 м/с, пиковый градиент – 50,4 мм рт. ст.), признаки умеренной легочной гипертензии (СДЛА – 53,0 мм рт. ст.).

Для верификации диагноза и определения дальнейшей стратегии лечения проведена очная консультация кардиохирурга ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского». На основании данных анамнеза, физикального осмотра и эхокардиографического обследования установлен предварительный диагноз: «Пролапс ЗСМК II степени с вероятным отрывом хорд ЗСМК, осложненный недостаточностью МК III степени, НК 2А стадии по Стражеско – Василенко, XCH III ФК по NYHA, умеренной легочной гипертензией, двухсторонним гидротораксом и альвеолярным отеком легких от 8 февраля 2021 г.». При этом на основании особенностей течения заболевания и специфики морфологических изменений МК заподозрен ишемический генез митральной недостаточности. Рекомендовано

дообследование в рамках предоперационной подготовки с последующим переводом в кардиохирургическое отделение для взрослых ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» для оперативного лечения, даны рекомендации по ведению.

В рамках рекомендованного дообследования, по данным УЗИ органов брюшной полости, выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, по данным УЗИ почек – уплотнение ЧЛС без признаков нарушения уродинамики, по данным ЭГДС – признаки поверхностного гастрита вне обострения, микробиологическое исследование гемокультуры – отрицательное, ИХА на COVID-19 – отрицательный.

На фоне проводимой консервативной терапии отмечалась положительная динамика, 20.02.2021 г. пациент переведен в кардиохирургическое отделение для взрослых ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» для выполнения коронарографии и решения вопроса об оперативном лечении.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на одышку и сжимающие боли в области сердца при незначительных физических нагрузках, купирующиеся в покое и при приеме корвалола и нитропрепаратов.

При физикальном осмотре: границы относительной сердечной тупости не расширены, сердечный толчок не определяется, верхушечный толчок определяется в V межреберье по среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, выслушивается пансистолический во всех точках аускультации с максимумом в I и V точках аускультации с проведением в подмышечную область, акцента тона нет. Ритм правильный, пульс – 78 уд./мин. Артериальное давление – 125/85 мм рт. ст., одинаковое на обеих верхних конечностях. Пульсация магистральных артерий удовлетворительная.

Пациенту проведено стандартное обследование в рамках подготовки к операции в условиях искусственного кровообращения с учетом ранее выполненных инструментальных исследований на предыдущем этапе стационарного лечения.

По данным ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 78–84 уд./мин, нормальное положение ЭОС. При рентгенографии грудной клетки отмечалась картина незначительного интерстициального отека легких, малый двухсторонний гидроторакс.

Трансторакальная эхокардиография: глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная (фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 62 %), зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено, дилатации полости ЛЖ не выявлено, умеренная дилатация ЛП (объем ЛП – 90 мл); МК: незначительная дилатация фиброзного кольца (переднезадний диаметр – 30 мм), створки МК уплотнены, умеренно утолщены (миксоматозная дегенерация?), отмечается пролабирование ЗСМК в области сегмента Р2 (нельзя исключить отрыв хорд) с нарушением коаптации створок, митральная регургитация III степени, пансистолическая, эксцентрическая, преимущественно вдоль ПСМК (V_{max} – 3,41 м/с, пиковый градиент – 44,8 мм рт. ст., *vena contracta* – 8 мм, *EROA* – 0,6 см²), признаки умеренной легочной гипертензии (СДЛА – 47,4 мм рт. ст.).

02.03.2021 г. выполнена коронарография, выявлено мультифокальное атеросклеротическое поражение

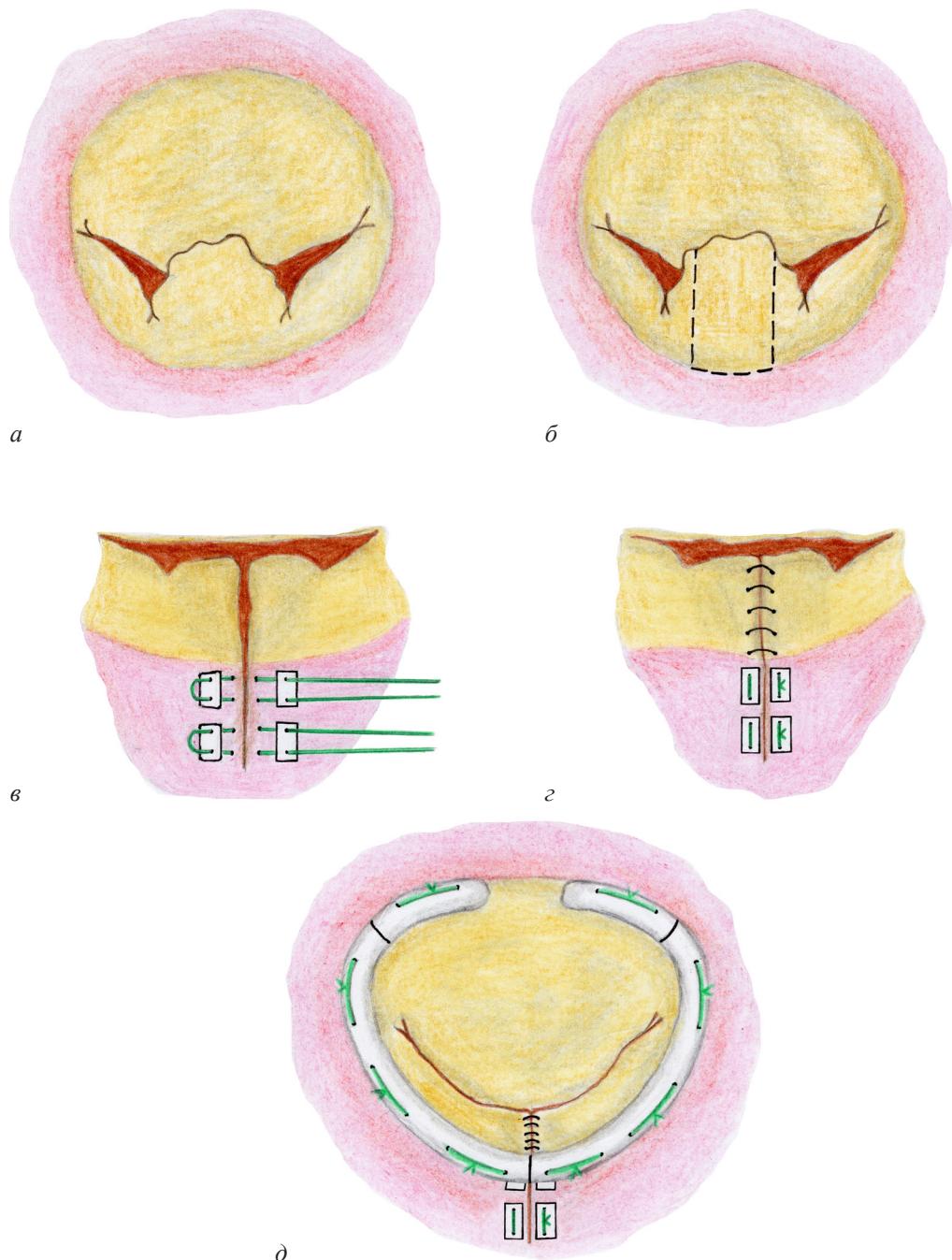


Рис. 1. Схема многокомпонентной реконструктивной коррекции ИМН (собственный материал) (а). Пролапс ЗСМК в области сегмента P2 вследствие отрыва краевой хорды (б). Квадриангурлярная резекция ЗСМК в области сегмента P2 (в-г). Плицирование фиброзного кольца МК двумя П-образными швами на прокладках и ушивание ЗСМК непрерывным обививным швом (д).

Имплантация жесткого разомкнутого опорного кольца МЕДИНЖ-26

Fig. 1. The scheme of multicomponent surgical reconstruction of the ischemic mitral regurgitation (own material) (a). Prolapse of PML in the segment P2 due to rupture of the marginal chordae (b).

Quadriangular resection of the of PML in the segment P2 (c-g). Annular plication by two mattress sutures with pledgets and suturing of PML with a continuous suture (d). Implantation of the rigid open annuloplasty ring MEDINZH-26

коронарных артерий с поражением: ствол ЛКА – неровности контуров, ПМЖВ – стеноз в средней трети 60 %, ДВ – неровности контуров, ОВ представлена крупной доминирующей ВТК с неровностями контуров, ПКА – стеноз в проксимальной трети до 50–60 %, в дистальной трети формирует ЗМЖВ и ЗБВ, ЗМЖВ – субтотальный стеноз в проксимальной трети, ЗБВ – стеноз в проксимальной и средней трети до 40–50 %.

Учитывая большой объем и эксцентричное направление струи регургитации, а также ее возможный ишемический генез, для уточнения морфологических изменений МК и выбора объема хирургической коррекции дополнительно на дооперационном этапе выполнена чреспищеводная эхокардиография.

Чреспищеводная эхокардиография: створки МК уплотнены, умеренно утолщены (миксоматозная дегенерация?), отмечается пролабирование ЗСМК в области

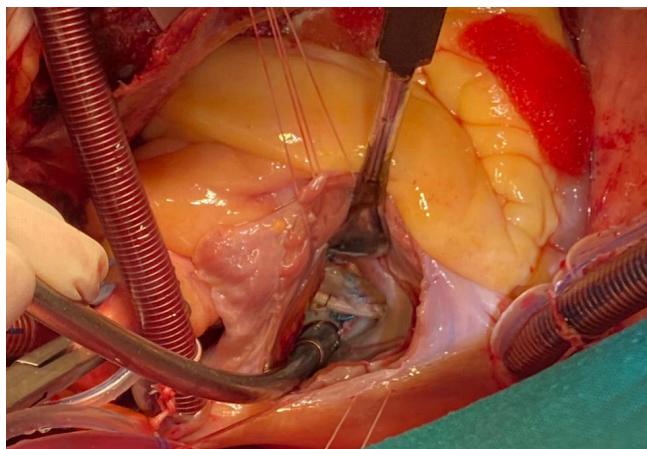


Рис. 2. Финальный вид выполненной реконструкции МК (собственный материал)

Fig. 2. Final view of the completed reconstruction of mitral valve (own material)

сегмента P2 с нарушением коаптации створок (высокая вероятность отрыва хорд), митральная регургитация III степени, пансистолическая, эксцентрическая, вдоль ПСМК, преимущественно в области сегмента A2.

В соответствии с общепринятыми критериями количественной и полукачественной оценки степени митральной недостаточности, митральная недостаточность расценена как выраженная [14–16], при этом характер морфологических изменений митрального аппарата и их развитие на фоне наличия мультифокального атеросклеротического поражения коронарных артерий и хронической ишемии миокарда с большой долей вероятности свидетельствовали об ишемическом генезе выявленной дисфункции МК [1–3].

На основании анализа анамнестических, клинических и инструментальных данных установлен клинический диагноз: «ИБС: стенокардия III ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. ИМН III степени. НК 2А стадии по Стражеско – Василенко. ХСН III ФК по NYHA. Рецидивирующий отек легких».

С учетом наличия у больного гемодинамически значимого мультифокального поражения коронарного русла и выраженной ИМН, низкой эффективности и бесперспективности продолжения консервативной терапии, сформулированы показания для выполнения прямой реваскуляризации миокарда в бассейне пораженных коронарных артерий и хирургической коррекции митральной недостаточности. Абсолютных противопоказаний к оперативному вмешательству не выявлено, риск операции на основании шкалы EuroSCORE II составил 0,80 %.

Последовательно выполнено аутовенозное аортокоронарное шунтирование ЗМЖВ и ЗБВ в средней трети, маммарно-коронарное шунтирование ПМЖВ в средней трети и многокомпонентная реконструктивная коррекция ишемической дисфункции МК в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии (КОНСОЛ) с наружным охлаждением сердца. Продолжительность оперативного вмешательства составила 248 мин, время искусственного кровообращения – 132 мин, время пережатия аорты – 90 мин.

Экспозиция МК осуществлялась посредством правой атриотомии и Г-образного модифицированного разреза межпредсердной перегородки (МПП). При ревизии МК выявлена умеренная дилатация фиброзного кольца МК, уплотнение и умеренное увеличение площади обеих створок с выраженным пролапсом ЗСМК в области сегмента P2 за счет отрыва краевой хорды I порядка со значительным нарушением коаптации створок (рис. 1, а). При гидропробе отмечалась выраженная эксцентрическая струя регургитации в области пролабирующего сегмента ЗСМК.

Выполнена квадриангулярная резекция ЗСМК в области сегмента P2 (рис. 1, б) с плицированием фиброзного кольца МК двумя П-образными швами на прокладках (ETHIBOND 2-0) и ушиванием створки двухрядным обвивным швом (PROLENE 5-0) (рис. 1, в–г). Реконструкция МК завершена аннулопластикой фиброзного кольца жестким разомкнутым опорным кольцом МЕДИНЖ-26 (модель RIGID AM26-12) на 8 П-образных швах (ETHIBOND 2-0) (рис. 1, д). Финальный вид выполненной реконструкции показан на рис. 2. При контрольной гидропробе коаптация створок хорошая, запирательная функция клапана восстановлена. МПП и атриотомный разрезы ушиты двухрядным обвивным непрерывным швом (PROLENE 3-0).

При интраоперационном эхокардиографическом контроле на этапе восстановления сердечной деятельности регургитация на МК не выявлена.

При гистологическом исследовании иссеченного участка ЗСМК изменений, характерных для дистрофических процессов и миксоматозной дегенерации (нарушения архитектоники коллагеновых и эластических волокон, наличие клеток звездчатой формы, накопление мукополисахаридов), не выявлено. Отмечалась умеренная пролиферация соединительнотканного слоя с частичным замещением эластических волокон фиброзными, что подтверждает ишемическую природу изменения структуры створок.

Послеоперационный диагноз: «ИБС: стенокардия III ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. ИМН III степени».

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 2-е сутки пациент переведен в профильное отделение.

Эхокардиографический контроль выполнен на 7-е сутки после оперативного вмешательства: глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная (фракция выброса ЛЖ по Симпсону – 65 %), зон нарушения локальной сократимости ЛЖ не выявлено, дилатации полости ЛЖ не выявлено, умеренная дилатация ЛП (объем ЛП – 64 мл); МК: опорное кольцо в проекции клапана (МЕДИНЖ-26), створки уплотнены, умеренно утолщены, коаптация створок удовлетворительная, митральная регургитация не определяется; давление в легочной артерии нормальное (СДЛА – 32,1 мм рт. ст.). Полученная эхокардиографическая картина свидетельствовала об отсутствии резидуальной и рецидивной митральной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Течение послеоперационного периода гладкое, мероприятия послеоперационной реабилитации на

стационарном этапе выполнены в полном объеме, на 9-е сутки после операции пациент выписан под наблюдение кардиолога по месту жительства.

При амбулаторном осмотре 27.09.2021 г. состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет. При контрольной трансторакальной эхокардиографии глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная, коаптация створок МК удовлетворительная, митральная регургитация не определяется.

Таким образом, сроки диагностики кардиохирургической патологии и ее хирургического лечения в данном случае составили 11 койко-дней на первом уровне оказания медицинской помощи (первичная медико-санитарная помощь на амбулаторном этапе), 11 койко-дней на втором уровне оказания медицинской помощи (специализированная медицинская помощь на базе кардиологического отделения ГБУЗ МО «Долгопрудненская центральная городская больница») и 28 койко-дней на третьем уровне оказания медицинской помощи (высокотехнологичная специализированная медицинская помощь (ВТМП) на базе кардиохирургического отделения для взрослых ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского»).

Время от первичного обращения до выявления кардиохирургической патологии – 21 сутки, от первичного обращения до операции – 42 суток, общая длительность лечения – 50 суток.

Обсуждение

В литературе описаны случаи остро развившейся митральной недостаточности в результате внезапного отрыва хорд на фоне дегенеративных или миксоматозных изменений МК [17–21]. При этом даже при наличии у пациента подтвержденного диагноза ИБС и хронической ишемии миокарда данные изменения митрального аппарата авторы не связывают с его ишемической дисфункцией [18].

Острый отрыв хорд достаточно часто наблюдается при инфекционном эндокардите с поражением МК [17, 22]. Также в литературе встречается сравнительно редкий случай отрыва хорд ЗСМК при эндокардите Либмана – Сакса [23].

Рядом авторов описан травматический отрыв хорд МК при тупых и проникающих ранениях грудной клетки, являющийся следствием прямого или косвенного повреждения митрального аппарата [17, 24–26]. Значительно реже приводится описание отрыва хорд МК на фоне чрезмерной физической нагрузки или выраженной артериальной гипертензии (как правило, на фоне существующего пролапса МК различной степени), при этом в большинстве случаев изменения гистологической структуры створок не описаны и патогенез отрыва хорд не уточняется [17].

Напротив, в сообщениях авторов, посвященных митральной недостаточности ишемического генеза, развитие острой ИМН всегда ассоциируется с инфарктом миокарда [27–32].

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует полный цикл диагностики и лечения кардиохирургической патологии с применением ВТМП в условиях

здравоохранения Московской области, при этом следует стремиться к сокращению сроков оказания медицинской помощи на всех уровнях, в особенности сроков первичной диагностики и верификации диагноза.

В представленном клиническом наблюдении недостаточность МК, возникшая вследствие отрыва хорд ЗСМК, расценена как ишемическая и обусловлена гемодинамическим воздействием на измененные на фоне длительной ишемии миокарда митральные створки. Это подтверждается данными интраоперационной ревизии митрального аппарата, выявившей уплотнение, увеличение жесткости и снижение эластичности створок, а также данными коронарографии, свидетельствующими о поражении коронарного русла и длительным анамнезом ИБС. Пролапс ЗСМК с отрывом хорд и незначительно выраженная дилатация фиброзного кольца соответствует II типу дисфункции по А. Саркентье [12, 13]. Следует отметить, что суммарное поражение коронарного русла у демонстрируемого пациента не было значительным, систолическая функция ЛЖ оставалась хорошей, нарушения локальной сократимости, равно как и ранее перенесенный инфаркт миокарда, отсутствовали. При этом клинически возникшая у пациента митральная недостаточность была ближе к острой ИМН, возникающей после инфаркта миокарда.

Все это обуславливает нетипичность клинической картины и сложность диагностики и планирования стратегии и тактики оперативного лечения. Однако совершенствование представлений о патофизиологии ишемической дисфункции митрального аппарата и появлении данных об ишемическом ремоделировании митральных створок позволило заподозрить ишемический генез митральной недостаточности у данного пациента, что было впоследствии подтверждено результатами интраоперационной ревизии МК и гистологического исследования резецированного участка ЗСМК.

На основании приведенного случая следует отметить, что даже умеренная степень хронической ишемии миокарда ЛЖ способствует изменению гистологической структуры створок, что может приводить к вышеописанным последствиям.

Таким образом, можно заключить, что значительное число дегенеративных и диспластических пороков МК и идиопатических отрывов хорд у пациентов с ИБС, на самом деле, имеет в своей основе ишемический генез и связано с гистологической перестройкой створок и изменением их реакции на гемодинамические стимулы. По современным данным, различная степень дисфункции МК ишемического генеза диагностируется более чем у 50 % больных, страдающих ИБС, а с учетом пересмотра неишемической природы митральной недостаточности эта цифра может стать еще больше [10, 33].

Успеху реконструктивных операций у данной категории пациентов будет способствовать возможное наличие обратного ремоделирования створок при устранении триггерного фактора, которым является ишемия миокарда. Именно поэтому реконструктивные операции при ИМН всегда должны носить

патогенетически обоснованную направленность и базироваться на полноценной и достаточной реваскуляризации миокарда ЛЖ и последовательной коррекции всех морфофункциональных изменений митрального аппарата, что может гарантировать отсутствие резидуальной и рецидивной митральной недостаточности в непосредственном и ближайшем послеоперационном периоде.

Изучение закономерностей регуляции процессов гистологической перестройки ткани створок МК, так же как и способов влияния на их обратное развитие, является делом ближайшего будущего. Возможно, в скором времени новые лекарственные препараты, влияющие на обратное ремоделирование структуры митральных створок, будут включены в клинические рекомендации по ведению пациентов с ИБС как после оперативного лечения, так и с профилактической целью.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Руденко С. А. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности. Клин. хир. – 2015. – № 7. – С. 35–37. [Rudenko SA. Mechanisms of the ischemic mitral regurgitation // Klinicheskaiia khirurgiia. 2015;(7):35–37. (In Russ.)].
2. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Фатулаев З. Ф. и др. Митральная регургитация: этиопатогенетические механизмы и обзор диагностических методов // Кардиология. 2017;3(57):75–80. [Bokerija LA, Bokerija OL, Fatulaev ZF et al. Mitral regurgitation: etiopathogenetic mechanisms and a review of diagnostic methods // Kardiologija. 2017;3(57):75–80. (In Russ.)].
3. Чернявский А. М., Рузматов Т. М., Эфендиев В. У. и др. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;2(82):85–89. [Chernjavskij AM, Ruzmatov TM, Yefendiev VU et al. Mechanisms of the progression of ischemic mitral regurgitation // Serdce: zhurnal dlja praktikujuushhih vrachej. 2015;2(82):85–89. (In Russ.)].
4. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F et al. Mitral Leaflet Adaptation to Ventricular Remodeling Occurrence and Adequacy in Patients with Functional Mitral Regurgitation // Circulation. 2008;(118):845–852. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440.
5. Chaput M, Handschumacher MD, Guerrero JL et al. Mitral Leaflet Adaptation to Ventricular Remodeling Prospective Changes in a Model of Ischemic Mitral Regurgitation // Circulation. 2009;(120):S99–S103. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749440.
6. Rausch MK, Tibayan FA, Miller DC, Kuhl E. Evidence of Adaptive Mitral Leaflet Growth // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2012;(15):208–217. Doi: 10.1016/j.jmbbm.2012.07.001.
7. Beaudoin J, Dal-Bianco JP, Aikawa E et al. Mitral Leaflet Changes Following Myocardial Infarction Clinical Evidence for Maladaptive Valvular Remodeling // Circulation: Cardiovascular Imaging. 2017;(10):e006512. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006512.
8. Calafiore AM, Totaro A, Testa N et al. The secret life of the mitral valve // Journal of Cardiac Surgery. 2021;(36):247–259. Doi: 10.1111/jocs.15151.
9. Sielicka A, Sarin EL, Shi W et al. Pathological Remodeling of Mitral Valve Leaflets from Unphysiological Leaflet Mechanics after Undersized Mitral Annuloplasty to Repair Ischemic Mitral Regurgitation // Journal of the American Heart Association. 2018;7(21):e009777. Doi: 10.1161/JAHA.118.009777.
10. Sannino A, Smith RL II, Schiattarella GG et al. Survival and Cardiovascular Outcomes of Patients with Secondary Mitral Regurgitation: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Cardiology. 2017;2(10):1130–1139. Doi: 10.1001/jamacardio.2017.2976.
11. Abouradi S, Maaroufi A, Kherraf A et al. The impact of mild ischemic mitral regurgitation in the occurrence of congestive heart failure // Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. 2021;13(2):226. Doi: 10.1016/j.acvdsp.2021.04.190.
12. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the «French correction» // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1983;86(3):323–337.
13. Carpentier's reconstructive valve surgery / Alain Carpentier, David H. Adams, Farzan Filsoufi; illustrations by A. Carpentier and M. Williams. Maryland Heights, Missouri, Elsevier Saunders, 2010:368: cm.
14. Catherine M. Otto Textbook of Clinical Echocardiography. 5th ed. Seattle, Washington, Elsevier Saunders, 2013:552.
15. Рыбакова М. К., Митков В. В., Балдин Д. Г. Эхокардиография от М. К. Рыбаковой. – М.: Видар-М, 2016. – 600 с.: ил. + 1 DVD. [Rybakova MK, Mitkov VV, Baldwin DG. Echocardiography from M. K. Rybakova. Moscow, Vidar-M, 2016:600: cm. + 1 DVD. (In Russ.)].
16. Андрианова А. М., Сайдова М. А. Ишемическая митральная недостаточность: современные критерии оценки по данным трансторакальной эхокардиографии // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 93–102. [Andrianova AM, Saidova MA. Ischemic mitral regurgitation: modern assessment criteria according to transthoracic echocardiography data // Lechebnoe delo. 2015;(3):93–102. (In Russ.)].
17. Gabbay U, Yosefy C. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review // International Journal of Cardiology. 2010;143(2):113–118. Doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.011.
18. Zhuravlyova LV, Lopina NA, Kuznetsov IV et al. Clinical case of acute chord rupture of the mitral valve posterior leaflet in older patient with co-morbidities // Nauchnyi rezultat. 2015;(1):54–63. Doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-1-54-63.
19. Журавлева А. С., Александрова М. Р., Бычкова Л. В. и др. Тяжелая митральная регургитация у пациента с миксоматозной дегенерацией митрального клапана и частичным отрывом хорды его задней створки // Труды пациента. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 30–33. [Zhuravleva AS, Alexandrova MR, Bychkova LV et al. Severe Mitral Regurgitation in a Patient with Myxomatous Mitral Valve Degeneration and Partial Detachment of the Chord of its Posterior Cusp // Trudnyi patsient. 2020;18(4):30–33. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2074-1995-2020-10027.
20. Кардашевская Л. И. Случай острой митральной недостаточности, развившейся в результате отрыва хорд миксоматозно измененного митрального клапана на фоне чрезмерной физической нагрузки // Вестник неотложной и восстановительной мед. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 514–517. [Kardashewskaia LI. Case of acute mitral insufficiency resulted from chord abruption of myxomatous mitral valve due to extreme physical activity // Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitelnoi meditsiny. 2011;12(4):514–517. (In Russ.)].
21. Эстрин С. И., Тополов П. А., Денисова Е. М. и др. Клиническое наблюдение успешного хирургического лечения пациента с острой недостаточностью митрального

клапана // Вестн. неотложной и восстановительной мед. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 489–492. [Estrin SI, Topolov PA, Denisova EM et al. Clinical case of successful surgical treatment of patient with acute mitral regurgitation // Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitelnoi meditsiny. 2009;10(4):489–492. (In Russ.)].

22. Шевченко Ю. Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения) // Клин. мед. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 600–605. [Shevchenko YuL. Surgery of infectious endocarditis (40 years of treatment experience) // Klinicheskai meditsina. 2020;98(8):600–605. (In Russ.)]. Doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-8-600-605.

23. Lampert J, Halista M, Pujadas E et al. Cardiogenic Shock and Mitral Valve Chord Rupture: A Rare Presentation of Libman-Sacks Endocarditis // Journal of the American College of Cardiology: Case Reports. 2020;2(12):1988–1991. Doi: 10.1016/j.jaccas.2020.06.044.

24. Nahar D, Zuidema X, Gerling V et al. Traumatic mitral valve rupture // Netherlands Heart Journal. 2012;(20):425–427. Doi: 10.1007/s12471-011-0201-6.

25. Селиваненко В. Т., Дудаков В. А., Мартаков М. А. и др. Современные аспекты хирургического лечения посттравматических пороков сердца // Алъм. клин. мед. – 2007. – № 16. – С. 174–177. [Selivanenko V, Dudakov VA, Martakov MA. Modern aspects of the surgical treatment of post-traumatic heart disease // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2007;(16):174–177. (In Russ.)].

26. Соболев Ю. А., Медведев А. П., Широков М. В. Хирургическое лечение посттравматических пороков сердца // МедиАль. – 2014. – Т. 1, № 11. – 39–41. [Sobolev YuA, Medvedev AP, Shirokov MV. Surgical treatment of post-traumatic heart disease // MediAl. 2014;1(11):39–41. (In Russ.)].

27. Drake DH, Zimmerman KG, Sidebotham DA. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation // New England Journal of Medicine. 2015;372(18):1771–1773. Doi: 10.1056/nejmoc1503128.

28. Вавилов А. В., Скопин И. И., Сливнева И. В. и др. Реконструктивная хирургия ишемической недостаточности митрального клапана: результаты хирургического лечения в зависимости от патоморфологии порока // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН: Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20, № 55. – С. 22. [Vavilov AV, Skopin II, Slivneva IV et al. Reconstructive surgery of ischemic mitral regurgitation: results of surgical treatment depending on the pathomorphology // Biulleten NCSSH im. A. N. Bakulova RAMN: Serdechno-sosudistye zabolевaniia. 2019;20(55):22. (In Russ.)].

29. Вайкин В. Е., Рязанов М. В., Гамзаев А. Б. и др. Модифицированная пластика митрального клапана при его недостаточности ишемического генеза // Современные технологии в мед. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 59–67. [Vaykin VE, Riazanov MV, Gamzaev AB et al. Modified mitral valve plasty in case of ischemic mitral regurgitation // Sovremennye tekhnologii v meditsine. 2021;13(2):59–67. (In Russ.)]. Doi: 10.17691/stm2021.13.2.07.

30. Семеновский М. Л., Акопов Г. А., Анисьевич Г. В. и др. Обобщение многолетнего опыта хирургии приобретенных пороков сердца // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 39–44. [Semenovskii ML, Akopov GA, Anishevich GV et al. Generalization of many years of experience of the surgery of acquired heart defects // Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2014;16(3):39–44. (In Russ.)]. Doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-39-44.

31. Скопин И. И., Мерзляков В. Ю., Цискаридзе И. М. и др. Многокомпонентная реконструкция митрального клапана и шунтирование коронарных артерий – гибридная операция // Груд. и сердечно-сосуд. хир. – 2009. – № 3. – С. 65–67. [Skopin II, Merzliakov VYu, Tsiskaridze IM et al. Multicomponent mitral valve reconstruction and coronary artery bypass grafting – A hybrid operation // Grudnaya i serdechno-sosudistaia khirurgia. 2009;3:65–67. (In Russ.)].

32. Чрагян В. А., Арутюнян В. Б. Непосредственные и отдаленные результаты одномоментной пластики митрального клапана и коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с умеренной митральной недостаточностью // Груд. и сердечно-сосуд. хир. – 2017. – Т. 59, № 5. – С. 320–325. [Chragjan VA, Arutjunyan VB. Immediate and long-term results of single-stage plasty of the mitral valve and coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease and moderate mitral regurgitation // Grudnaja i serdechno-sosudistaja khirurgija. 2017;59(5):320–325. (In Russ.)]. Doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-5-320-325.

33. Nicholas T Kouchoukos, Eugene H Blackstone, Frank L Hanley, James K Kirklin Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013:2256.

34. Болезни митрального клапана: функция, диагностика, лечение / под ред. С. Л. Дземешкевича, Л. У. Стивенсона. – 2-е изд., доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с.: ил. [Mitral valve disease: function, diagnosis, treatment / eds by S. L. Dzemeshkovich, L. U. Stivenson. 2nd ed. Moscow, GEOTAR-Media, 2015:352. (In Russ.)].

35. Dominik J, Zacek P. Heart Valve Surgery. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010: 415.

36. Donald B Doty, John R Doty Cardiac surgery: Operative Technique. 2nd ed. Austin, Texas, Elsevier Saunders, 2012: 630.

37. Gerhard Z, Axel H. Cardiac Surgery: Operations on the Heart and Great Vessels in Adults and Children. Berlin, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017:1158.

38. Narain M, Sunil K Ohri, Andrew S. Wechsler Cardiac Surgery Recent Advances and Techniques. N.-Y., CRC Press, 2014:183.

39. Гордеев М. Л. Осложненные формы ИБС. Хирургия ремоделированного левого желудочка. М.: ИД Академии им. Н. Е. Жуковского, 2019. – 432 с.: ил. [Gordeev ML. Complicated forms of ischemic heart disease. Surgery of the remodeled left ventricle. Moscow, Izdatelskii dom Akademii im. N. E. Zhukovskogo, 2019:432. (In Russ.)].

40. Основы реконструктивной хирургии клапанов сердца / под ред. Н. Н. Шихвердиева. – СПб.: Дитон, 2007. – 340 с.: ил. [Basics of reconstructive surgery of heart valves / eds by N. N. Shihverdiev. SPb., Diton; 2007:340. (In Russ.)].

Информация об авторе

Крылов Владислав Викторович – врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения для взрослых и отделения экстренной и плановой консультативной медицинской помощи, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия, e-mail: malus5@yandex.ru.

Author information

Krylov Vladislav V. – cardiovascular surgeon of the adult's cardiovascular surgery department and emergency and routine counseling department of the M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», Moscow, Russia, e-mail: malus5@yandex.ru.

УДК 616.13-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-80-85

А. С. ШАПОВАЛОВ¹, А. В. КЕБРЯКОВ¹, Т. Х. ГАМЗАТОВ¹,
А. В. СВЕТЛИКОВ^{1, 2}, Г. Н. ГОРБУНОВ³, В. А. КАЩЕНКО^{1, 2},
В. А. РАТНИКОВ¹

Применение локального катетерного тромболизиса в комплексном лечении артериального ковид-ассоциированного тромбоза

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

E-mail: shapo@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.22 г.; принята к печати 28.05.22 г.

Резюме

Новая коронавирусная инфекция приводит к выраженным изменениям гемокоагуляции в организме больных. Высокая частота возникновения и особенности клинического течения тромботических событий у пациентов с инфекцией, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, диктуют необходимость дополнительной оценки существующих и разработки новых подходов к лечению данной категории больных. В клиническом наблюдении приведены детальные данные успешного комплексного лечения пациента, мужчины 56 лет, с тромбозом артерий нижней конечности, возникшим на фоне острого периода заболевания новой коронавирусной инфекции, тяжелой формы течения. В описание клинического наблюдения включены краткий обзор имеющихся зарубежных и отечественных публикаций, посвященных данной тематике, и патогенетическое обоснование использованных лечебных методик. Рассматриваемые вопросы активной хирургической тактики при нарушении артериального кровообращения являются актуальными и могут играть большую роль в потенциальном снижении негативных последствий возникновения острой ишемии конечностей в условиях продолжающейся пандемии.

Ключевые слова: острая артериальная ишемия, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ковид-ассоциированная коагулопатия, артериальный тромболизис

Для цитирования: Шаповалов А. С., Кебряков А. В., Гамзатов Т. Х., Светликов А. В., Горбунов Г. Н., Кащенко В. А., Ратников В. А. Применение локального катетерного тромболизиса в комплексном лечении артериального ковид-ассоциированного тромбоза. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022;21(2):80–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-80-85.

UDC 616.13-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-80-85

А. С. ШАПОВАЛОВ¹, А. В. КЕБРЯКОВ¹, Т. Х. ГАМЗАТОВ¹,
А. В. СВЕТЛИКОВ^{1, 2}, Г. Н. ГОРБУНОВ³,
В. А. КАЩЕНКО^{1, 2}, В. А. РАТНИКОВ^{1, 2}

The management of COVID-associated thrombosis by local arterial thrombolysis

¹ North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

4, Kultury pr., Saint Petersburg, Russia, 194291

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

7/9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

E-mail: shapo@inbox.ru

Received 10.05.22; accepted 28.05.22

Summary

The COVID-19 infection leads to profound changes in coagulation among patients affected by the disease. High prevalence of thrombotic events and its different clinical manifestations forced medical society to reevaluate the existent guidelines and to

find the new applicable treatment approaches. This case study report includes a brief review of latest guidelines and scientific manuscripts, pathogenic justification of proposed treatment methods, an example of successful treatment of 56 years old male with acute limb ischemia, nonsmoker, with no previous history of peripheral arterial disease, severely affected by coronavirus infection. Ongoing pandemic makes the aspects of active surgical treatment of COVID-19 patients with associated thrombotic complications playing crucial role to decrease the number of negative consequences of infection.

Keywords: *acute limb ischemia, new coronavirus infection, COVID-19, COVID-associated coagulopathy, arterial thrombosis*

For citation: Shapovalov A. S., Kebriakov A. V., Gamzatov T. Kh., Svetlikov A. V., Gorbunov G. N., Ratnikov V. A., Kashchenko V. A. The management of COVID-associated thrombosis by local arterial thrombolysis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(2):80–85. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-80-85.

Введение

По данным медицинского университета Джонса Хопкинса (США) к маю 2022 г., новая коронавирусная инфекция стала зарегистрированной причиной смерти для более чем 6 млн пациентов во всем мире с момента начала пандемии. Одним из наиболее грозных осложнений среднетяжелой и тяжелой формы течения инфекции COVID-19 является венозный и артериальный тромбоз [1, 2].

Частота тромботических осложнений при новой коронавирусной инфекции сильно варьирует в зависимости от выбранной для изучения группы больных. Стоит отметить, что в имеющихся научных работах сообщается о разной частоте тромботических событий у инфицированных SARS-CoV-2 пациентов: от 1,1 % вне отделений интенсивной терапии до 69 % пациентов с тяжелой формой течения инфекции в реанимационных отделениях, выявляемых при рутинном дуплексном сканировании [3].

Наиболее частыми формами обтурации сосудистого русла при новой коронавирусной инфекции являются тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз внутрисудистых катетеров, инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоз артерий конечностей, в том числе микросудистое поражение пальцев (так называемые «ковидные пальцы»).

Частота развития острой артериальной ишемии конечностей среди госпитализированных с коронавирусной инфекцией пациентов составляет 0,4–0,9 % при среднетяжелой форме течения инфекции и достигает 2,5 % среди больных с тяжелой формой течения заболевания. Следует обратить внимание, что в 16 % случаев развитие острой артериальной ишемии при ковид-ассоциированной коагулопатии сочетается с тромбозом глубоких вен [4, 5].

У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 и страдающих хроническим облитерирующим заболеванием периферических артерий, иногда довольно сложно дифференцировать основную причину развития острой артериальной ишемии. Патофизиология развития ковид-ассоциированной коагулопатии изучена еще недостаточно и, по-видимому, мультифакториальна. Однако уже сегодня мы располагаем научными данными, подтверждающими, что ведущую роль в формировании тромбозов микро- и макроциркуляторного русла могут играть следующие основные процессы: гиперактивация воспалительного каскада, угнетение эндогенного фибринолиза и повреждение эндотелия [6].

Несмотря на то, что подавление чрезмерной воспалительной реакции и антикоагулянтная терапия составляют основу профилактики осложнений в лечении пациентов с COVID-19, добиться существенного снижения частоты тромбозов путем смены стандартных терапевтических схем (например, с профилактической на лечебную дозировку низкомолекулярного гепарина (НМГ)) в группе госпитализированных больных не удается [7].

Лабораторными отклонениями, чаще всего отмечаемыми у госпитализированных пациентов с ковид-ассоциированной коагулопатией, являются: умеренное снижение числа тромбоцитов, повышение уровня Д-димера, увеличение циркулирующих продуктов деградации фибрина, увеличенное протромбиновое время. Необходимо отметить, что в опубликованных на сегодняшний день исследованиях именно повышенный уровень Д-димера являлся единственным независимым предиктором высокого риска артериального тромботического события у пациентов с коронавирусной инфекцией [8].

Лечение пациентов с острой артериальной ишемией, находящихся на лечении в условиях инфекционного стационара, может быть сопряжено с рядом дополнительных сложностей: поздняя выявляемость, недостаточная оснащенность инфекционного отделения диагностической аппаратурой, невозможность выполнения полноценного хирургического лечения и адекватного анестезиологического пособия.

Традиционные «открытые» хирургические методики остаются наиболее часто применяемыми техниками реваскуляризации во многих лечебных учреждениях, что нашло также свое отражение в последних Европейских рекомендациях по лечению острой артериальной ишемии [9, 10]. Однако, в связи с ковид-ассоциированным гиперкоагуляционным состоянием, риск ампутации после выполнения классической хирургической тромбэктомии может быть выше, в том числе из-за нередко возникающего у этих больных симультанного тромбоза дистального макроциркуляторного русла [11]. В этих условиях использование методики регионального катетерного тромболизиса может быть эффективным средством, дополняющим эндоваскулярную или традиционную тромбэктомию, особенно в комплексном лечении пациентов с сочетанным или резидуальным тромбозом дистального артериального русла. Клиническим маркером этой ситуации может являться сохраняющаяся симптоматика критической ишемии конечности после технически успешной хирургической реваскуляризации.

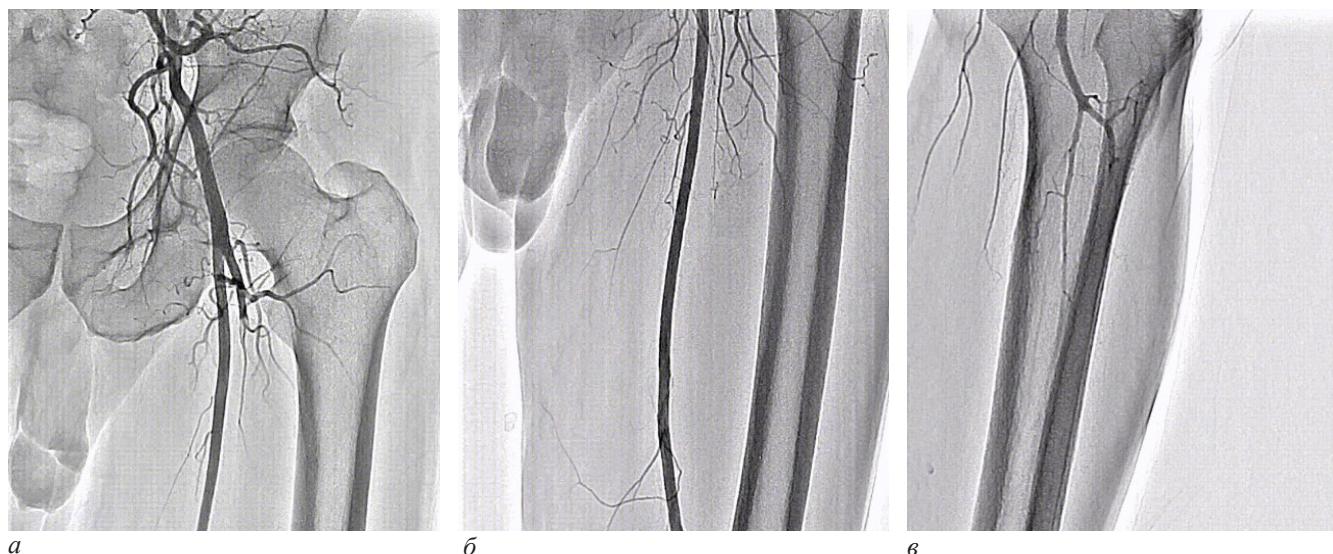


Рис. 1. Ангиограммы: *а* – наружная подвздошная артерия, общая бедренная артерия и проксимальная порция поверхностной бедренной артерии, без значимого атеросклеротического поражения. Окклюзия глубокой бедренной артерии; *б* – поверхностная бедренная и подколенная артерия без значимого атеросклеротического поражения; *в* – проходимая дистальная порция подколенной артерии, окклюзия передней большеберцовой, задней большеберцовой и малоберцовой артерий

Fig. 1. Angiographic images: *a* – external iliac artery, common femoral and proximal part of superficial femoral arteries without significant atherosclerotic lesions. Occlusion of the deep femoral artery; *b* – superficial femoral artery and popliteal artery without significant atherosclerotic lesions; *c* – potent distal portion of the popliteal artery. Occlusion of the anterior, posterior tibial and peroneal arteries

Несмотря на высокую частоту тромботических событий, нельзя забывать о риске кровотечений и формирований клинически значимых, а иногда и фатальных гематом у госпитализированных пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции [12], что диктует необходимость тщательного формирования индивидуальной лечебной стратегии.

Клиническое наблюдение

В данной работе приводится клиническое наблюдение успешного комплексного лечения пациента с ковид-ассоциированным тромбозом артерий нижней конечности с применением эндоваскулярных методик реваскуляризации и регионального катетерного тромболизиса.

Пациент Б., некурящий мужчина 56 лет, с дислипидемией (гиперхолестеринемия – 6,2 ммоль/л) без клинических данных за наличие облитерирующего заболевания периферических артерий в анамнезе. В сентябре 2020 г. заболел новой коронавирусной инфекцией тяжелой формы течения, в связи с выраженной дыхательной недостаточностью и общей тяжестью состояния проходил лечение в условиях отделения реанимации стационара по месту жительства. На фоне клинического улучшения и компенсации респираторной недостаточности пациент получал стандартную профилактическую дозировку НМГ. 06.10.2020 г. впервые отметил появление симптомов острой артериальной ишемии левой нижней конечности в виде резкого побледнения, похолодания кожных покровов, снижения мышечной силы и болей покоя в левой стопе (Па ст. по И. И. Затевахину). После установления диагноза, в связи с невозможностью перевода пациента из инфекционного стационара, проводилось консервативное лечение: смена дозировки НМГ на лечебную, реологическая инфузионная и анальгетическая терапия.

13.10.2020 г. в стабильном состоянии и отрицательным ПЦР тестом на наличие SARS-CoV-2 пациент был переведен из инфекционного отделения для выполнения рентгеноангиографии артерий нижних конечностей – выявлен тромбоз глубокой артерии бедра (ГБА) и тромбоз артерий голени левой нижней конечности (рис. 1).

13.10.2020 г. пациенту выполнены аспирационная эндоваскулярная тромбэктомия и интраваскулярная баллонная ангиопластика передней большеберцовой артерии (ПББА), малоберцовой артерии (МБА) и задней большеберцовой артерии (ЗББА) левой голени стандартными дилатационными катетерами. Однако полностью восстановить кровоток в берцовых артериях и стопе не удалось (рис. 2–4).

Несмотря на проведенное лечение, пациент не отметил значимого клинического улучшения, был выписан из стационара на амбулаторное лечение с нарастающими трофическими изменениями и болями покоя в левой стопе. В связи с отсутствием положительной динамики в состоянии 21.10.2020 г. пациент поступил на отделение сосудистой и эндоваскулярной хирургии СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова. При поступлении у пациента сохранялись жалобы на изнуряющую боль в левой нижней конечности, нарушение ночного сна и прогрессирующие трофические изменения левой стопы (рис. 5; 6).

По данным клинических и биохимических анализов отмечены умеренные отклонения от нормы: повышенный уровень фибриногена – 4,32 г/л (Н: 2–4 г/л) и Д-димера 286 нг/мл (Н: 0–250 нг/мл). Проведенное комплексное обследование, в том числе ЭХОКГ и суточное ЭКГ-мониторирование, не выявило конкурирующих причин возникновения атеротромботического события. При проведении ультразвукового дуплексного ангиосканирования получены следующие данные: кровоток по ПББА и артерии тыла стопы не локализуется, кровоток по МБА не получен, магистрально-



Рис. 2. Контрольная ангиограмма после выполненной интервенции. Контрастирование задней большеберцовой артерии до уровня голеностопного сустава, окклюзия передней большеберцовой и малоберцовой артерий, отсутствие контрастирования артерий стопы

Fig. 2. Postprocedural angiographic images. Restoration of the blood flow in posterior tibial artery to the ankle level. Residual occlusion of the anterior tibial and peroneal arteries. Absence of contrast in the arteries of the foot



Рис. 3. Внешний вид левой стопы пациента Б. при повторном поступлении на сосудистое отделение. Отмечаются ишемические дефекты дистальных отделов фаланг I и II пальцев, тыла и подошвенной части стопы

Fig. 3. The ischemic left forefoot changes of the patient B., at his second admission to the vascular surgery department. Visible ischemic skin affection of the I and II toe, plantar and dorsal part of the foot

измененный кровоток по ЗББА с высоким периферическим сопротивлением, ЗББА проходима до уровня лодыжки, лодыжечно-плечевой индекс по ЗББА – 0,5.

Учитывая наличие явлений критической ишемии левой нижней конечности, дистальный тромботический тип поражения сосудистого русла и неэффективность консервативного лечения, принято решение о попытке проведения пролонгированного регионального катетерного тромболизиса (РКТ).

25.10.2020 г. в поверхностную бедренную артерию под УЗИ-контролем антеградным способом установлен тромболитический катетер 4 Fr. После инициирующего болюсного введения 5 мг рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (альтеплаза), проводилась пролонгированная инфузия фибринолитического препарата со скоростью 1 мг/ч в течение 48 ч (рис. 6).



Рис. 4. Антеградная позиция интродьюсера в поверхностной бедренной артерии левого бедра для проведения пролонгированной региональной катетерной тромболитической терапии

Fig. 4. Antegrade position of the 4Fr sheath-introducer in superficial femoral artery for prolonged regional catheter-directed thrombolytic therapy

Уже на 1-е сутки от начала РКТ пациент отметил значительное улучшение: уменьшение боли покоя, появление поверхностной тактильной чувствительности и увеличение кожной температуры левой стопы. Несмотря на то, что при контрольном ангиографическом исследовании, выполненном спустя 48 ч от начала тромболитической терапии, полной реканализации в берцовых артериях добиться не удалось (рис. 7), явления критической ишемии конечности значимо регрессировали.

В послеоперационном периоде, по данным допплерографии, отмечено появление магистрально-измененного кровотока в подошвенной артериальной дуге и перфорантной ветви МБА, увеличение лодыжечно-плечевого индекса по ЗББА (до 1,18). Пациент был выписан из стационара спустя 7 суток после окончания РКТ, на фоне выраженного клинического



Рис. 5. Интраоперационная ангиограмма. Окклюзия ПББА и МБА, контрастирование артерий левой стопы

Fig. 5. Postprocedural angiographic image. Restoration of the blood flow in posterior tibial artery to the forefoot level. Residual occlusion of the anterior tibial and peroneal arteries. Presence of the contrast media in small arterial collaterals of the foot

улучшения. На амбулаторном этапе лечения пациент получал пролонгированную двойную антиагрегантную терапию (аспирин+Клопидогрель). При контрольном осмотре спустя 3 месяца после стационарного лечения отмечено полное заживление трофических дефектов и отсутствие признаков артериальной недостаточности левой нижней конечности (рис. 6).

Обсуждение

Сегодня в рутинной практике отделения сосудистой хирургии выполнение открытой и эндоваскулярной тромбэкстракции продолжает оставаться одним из наиболее действенных методов борьбы с острой артериальной ишемией конечностей. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции нередким явлением стало изолированное или сочетанное поражение сосудов русла оттока малого диаметра (например, дистальных отделов берцовых артерий, артерий стопы), которое, как было продемонстрировано в нашем наблюдении, может приводить к снижению эффективности стандартных хирургических методик, направленных на полноценное разрешение симптомов острой ишемии. По-видимому, имеющийся сегодня в нашем распоряжении арсенал средств для конвенциональной и эндоваскулярной тромборедукции не всегда позволяет полноценно восстановить артериальный кровоток у пациентов с ковид-ассоциированной гиперкоагуляцией. Несмотря на имеющиеся существенные ограничения в применении тромболитической терапии, именно отсутствие значимого клинического улучшения от применения стандартной хирургической тактики в сочетании с поражением сосудов мелкого калибра может стать в будущем показанием к применению РКТ. Необходимо отметить, что, имея лимитированный опыт лечения ковид-ассоциированной коагулопатии, основные технические аспекты применения



Рис. 6. Вид стопы пациента Б., до и спустя 3 месяца после проведенного комплексного лечения ковид-ассоциированного тромбоза артерий левой голени

Fig. 6. The appearance of the patient foot before and 3 months after complex treatment of the left calf arteries COVID-associated thrombosis

РКТ (дозировки, сроки проведения терапии и пр.) были экстраполированы нами из практики лечения неинфекционных сосудистых больных.

Заключение

Методика артериального РКТ в комплексном лечении ковид-ассоциированных тромбозов является эффективным и относительно безопасным инструментом в хирургическом арсенале отделения сосудистой хирургии, при наличии возможности выполнения эндоваскулярных вмешательств. В условиях угнетенного воспалительным каскадом эндогенного фибринолиза, гиперкоагуляционного состояния и тромботического поражения сосудов мелкого калибра выполнение тромболитической терапии является патогенетически обоснованным и способно улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с тромботическими осложнениями, вызванными COVID-19. Дальнейшее накопление и обработка клинических данных должны позволить определить четкие показания и сформировать детализированный лечебный алгоритм для данной категории больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Jongkind V, Earnshaw JJ, Gonçalves FB, Cochennec F, Debus E S, Hincliffe R, Menyhei G, Svetlikov A V, Tshomba Y, Van Den Berg J C, Björck M. Update of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia in Light of the COVID-19 Pandemic, Based on a Scoping Review of the Literature // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;(63):80–89.
2. Johns Hopkins University of medicine. Coronavirus resource center. Available at: <https://origin-coronavirus.jhu.edu>.

3. American Society of Hematology. Version 11.0; last updated July 15, 2021.

4. Etkin Y, Conway AM, Silpe J, Qato K, Carroccio A, ManvarSingh P, et al. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City area // Ann Vasc Surg. 2021;(70): 290–294.

5. Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, Misiani M, Munguti J, Ogeng'o J. Arterial thrombosis in coronavirus disease 2019 patients: a rapid systematic review // Ann Vasc Surg. 2021;(70):273–281.

6. Loo J, Spittle DA, Newham MCOVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms // Thorax. 2021;(76):412–420.

7. de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. Int J Cardiol 2021; 323:281-4.

8. Fournier M, Faille D, Dossier An, Mageau A, Roland PN, Ajzenberg N et al. Arterial thrombotic events in adult inpatients with COVID-19 // Mayo Clin Proc. 2021;(96):295–303.

9. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochennec F, Debus ES, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) // Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;(59):173–218.

10. Jongkind V, Earnshaw JJ, Gonçalves F B, Cochennec F, Debus E S, Hinchliffe R, Menyhei G, Svetlikov A V, Tshomba Y, Van Den Berg J C, Björck M. Update of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia in Light of the COVID-19 Pandemic, Based on a Scoping Review of the Literature // Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;(63):80–89.

11. Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturriola M, Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19 // J Vasc Surg. 2020;(72):756–757.

12. Кащенко В. А., Ратников В. А., Васюкова Е. Л. и др. Гематомы различных локализаций у пациентов с COVID-19 // Эндоскоп. хир. – 2021. – Т. 27, № 6. – С. 5–13. [Kashchenko VA, Ratnikov VA, Vasiukova EL, Svetlikov AV, Kebriakov AV, Ratnikova AK. Hematomas of different localizations in patients with COVID-19 // Endoscopic surgery. 2021;27(6):5–13. (In Russ.). Doi: 10.17116/endoskop2021270615.

Информация об авторах

Шаповалов Александр Сергеевич – сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. А. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-9376-9780, e-mail: shapo@inbox.ru.

Кебряков Алексей Владимирович – сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. А. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-8307-3453, e-mail: kebriakov@gmail.com.

Гамзатов Темирлан Хизриевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. А. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tgamzatov@mail.ru.

Светликов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зав. отделением сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени А. Г. Соколова» ФМБА России, доцент кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8652-8778, e-mail: asvetlikov@mail.ru.

Горбунов Георгий Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: g.gorbunov@mail.ru.

Кашенко Виктор Анатольевич – д-р мед. наук, зам. генерального директора по научной работе, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. А. Г. Соколова» ФМБА России, зав. кафедрой факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-4958-5850, e-mail: surg122@yandex.ru.

Ратников Вячеслав Альбертович – д-р мед. наук, профессор, медицинский директор, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. А. Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-9645-8408, e-mail: dr.ratnikov@mail.ru.

Authors information

Shapovalov Aleksandr S. – cardiovascular surgeon, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-9376-9780, e-mail: shapo@inbox.ru.

Kebriakov Aleksei V. – cardiovascular surgeon, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-8307-3453, e-mail: kebriakov@gmail.com.

Gamzatov Temirlan K. – PhD, cardiovascular surgeon, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, e-mail: tgamzatov@mail.ru.

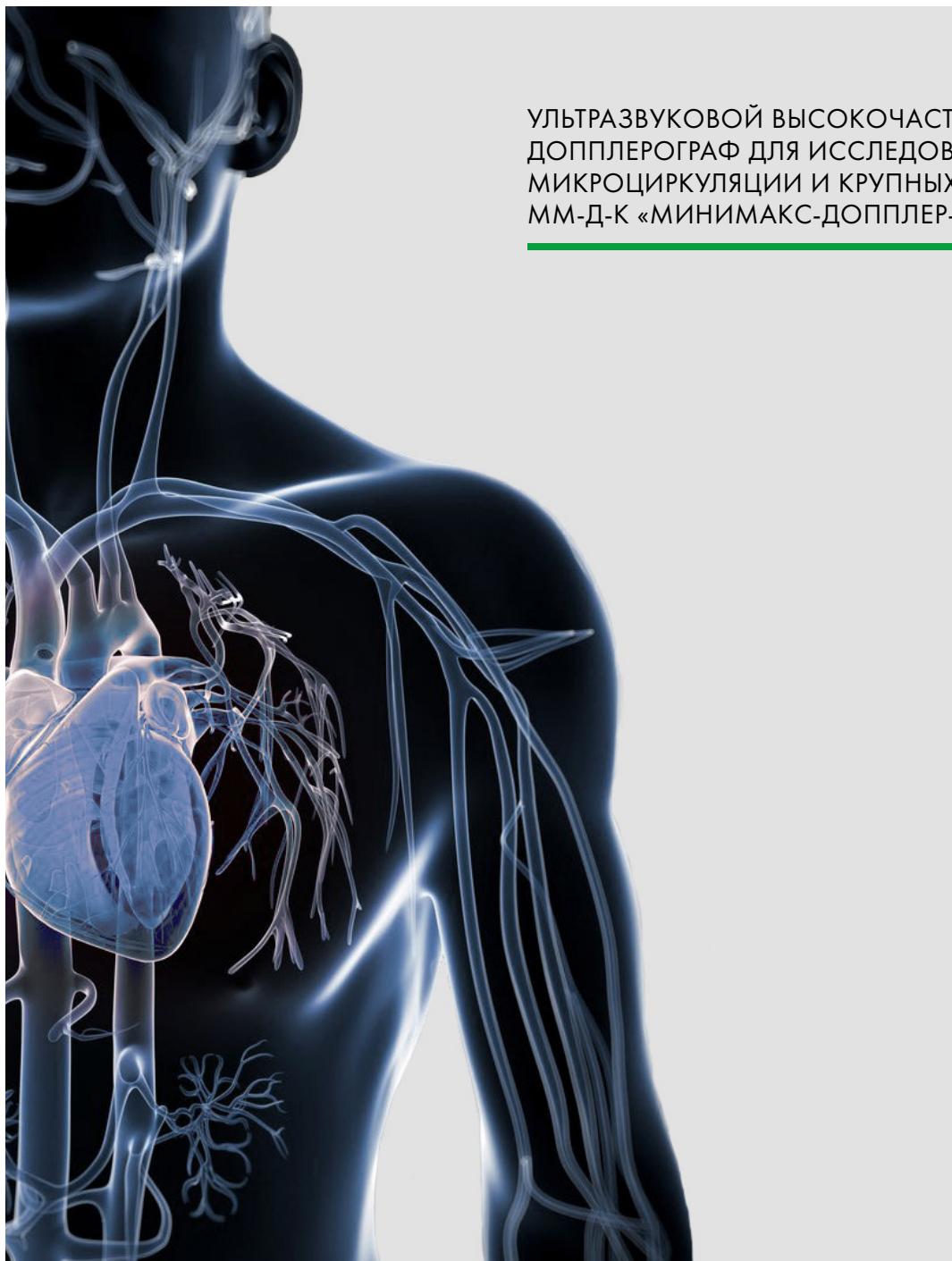
Svetlikov Aleksei V. – PhD, Head of the Department of Vascular and Endovascular Surgery, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8652-8778, e-mail: asvetlikov@mail.ru.

Gorbunov G. N. – MD., professor of cardiovascular surgery department of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: g.gorbunov@mail.ru.

Kashchenko V. A. – MD, general director scientific assistant, The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Head of the faculty surgery department of Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-4958-5850, e-mail: surg122@yandex.ru.

Ratnikov V. A. – MD, professor, medical director of The Federal State Budgetary Institution «North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency», Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-9645-8408, e-mail: dr.ratnikov@mail.ru.

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 заключена 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.

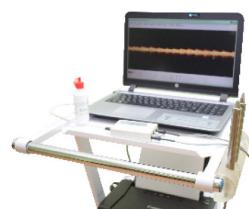
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Диагностика микроциркуляции одновременно с традиционной допплерографией.

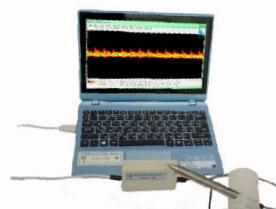
Исследование микроциркуляторного тканевого кровотока выводит общую диагностику кровоснабжения на иной качественный уровень, что дает врачам возможность коррекции фармакологического, физиотерапевтического, хирургического лечения, а также динамического контроля в условиях реанимации.



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

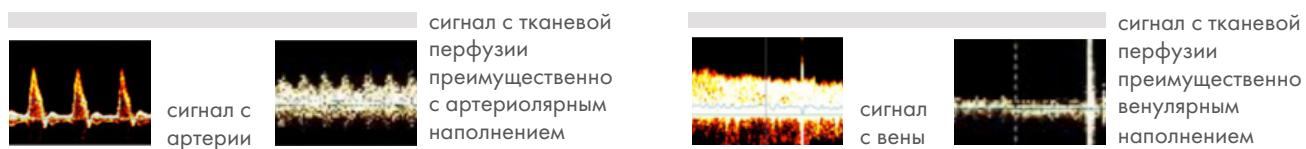


СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ



ХИРУРГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ

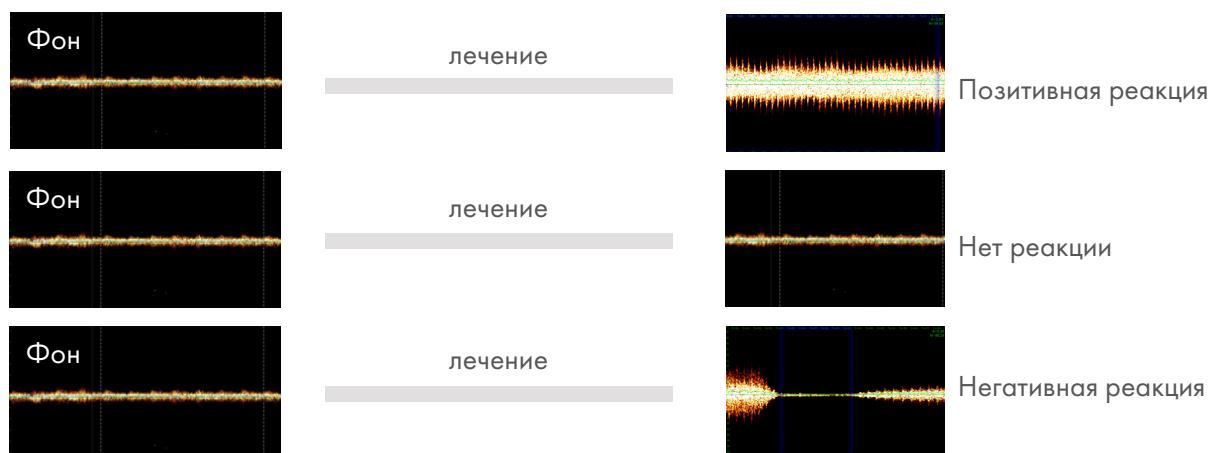
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГИ В ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ



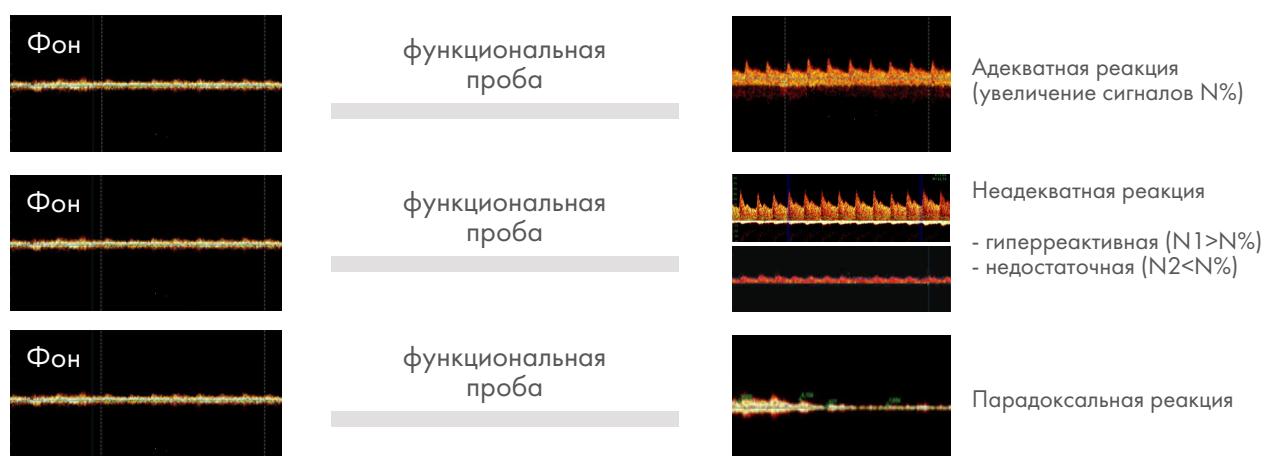
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, НЕ ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГОВ В ТРАДИЦИОННОЙ УЗДГ



КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ - ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



ДИАГНОСТИКА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Метод высокочастотной допплерографии (в дальнейшем ВЧД) в отличие от традиционной допплерографии позволяет оценивать тканевой 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.

Применение 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 макроangiопатии, 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 зашивания хронических язв. Транскутанный контроль кровоснабжения мышц и костного регенерата повышает качество и снижает сроки лечения.
- 8. Эфферентная терапия** – лечение больных облитерирующими атеросклерозом нижних конечностей при индивидуальном подборе плазмoperеза - 50%-70% ускорение лечебного процесса.
- 9. Реаниматология** – индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации. Снижение процента летальных исходов при тяжелых слу-чаях.
- 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 ре-жиме времени. Патологические или

защитные реакции сосудов, такие как спазмы, шунтирующий кровоток.

- Качество снабжения кислородом мышц, что позволяет 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 пере-тренированности.
- 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 восстановления кровоснабжения челюстей при их переломах в срав-нительной оценке и определение показаний для различных методов фиксации отломков.
 - Определение значимости ортодон-тического лечения зубочелюстных аномалий развития при их хирурги-ческом лечении.
 - Выявление риска развития кариоз-ного процесса у детей с дисплазией соединительной ткани, в после-операционном периоде у больных с анкилозами височно-нижнечелюст-ного сустава и разработка рекомен-даций по оптимизации лечения этих групп больных.
 - Определение оптимальной высоты прикуса при зубном протезирова-нии, а также влияния давления съем-ного зубного пластиничного протеза на протезное ложе, по кровоснаб-жению жевательных мышц.

Правила для авторов

Журнал «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук по научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

с 01.02.2022 г.:

- 1.5.5 – Физиология человека и животных (медицинские науки);
- 1.5.5 – Физиология человека и животных (биологические науки);
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.15 – Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20 – Кардиология (биологические науки);
- 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.24 – Неврология (медицинские науки);
- 3.3.1 – Анатомия человека (медицинские науки);
- 3.3.3 – Патологическая физиология (биологические науки);
- 3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки).

С 28.12.2018 г.:

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.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/> (англ.) 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](http://elibrary.ru).

• *Abstract.* Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязыч-

ной 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 подрисуночной 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 подрисуночной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

• Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

• Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
учебники, учебные пособия;
статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
диссертации;
авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присыпаемой 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

Open price

Author guidelines

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

from 01.02.2022:

- 1.5.5 – Pathological Physiology (Medical Sciences);
- 1.5.5 – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.1.9 – Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.15 – Cardiovascular Surgery (Medical Sciences);
- 3.1.18 – Internal Medicine (Medical Sciences);
- 3.1.20 – Cardiology (Biological Sciences);
- 3.1.20 – Cardiology (Medical Sciences);
- 3.1.24 – Neurology (Medical Sciences);
- 3.3.1 – Human Anatomy (Medical Sciences);
- 3.3.3 – Pathological Physiology (Biological Sciences);
- 3.3.3 – Pathological Physiology (Medical Sciences).

From 28.12.2018:

- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences).

Submitting the manuscript, the authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors.

1. Manuscript requirements. We accept submissions strictly online, via the form available at our website. Please upload your manuscript as a Microsoft Office Word document. 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, patronymic 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