



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

Основан в ноябре 2001 года

научно- практический журнал

том 22

2023

№ 3 (87)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г.
Симпатическая иннервация коронарных артерий
в условиях нормального коронарного кровообращения
и при коронарном стенозе

4

Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G.
Sympathetic innervation of coronary arteries
in conditions of normal coronary circulation
and coronary stenosis

Лукьянов Ю. В., Богомолов М. С.
Консервативное лечение пациентов с симптомом
перебегающей хромоты – потенциальная роль
пропионил-L-карнитина (обзор)

14

Lukyanov Yu. V., Bogomolov M. S.
Medical treatment of intermittent claudication
patients: potential protective effects
of propionyl-L-carnitine (review)

Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д.
Эндотелий и старение: механизмы формирования
сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток

19

Vlasova T. I., Petrishchev N. N., Vlasov T. D.
Endothelium and aging: mechanisms for formation
of senescence associated phenotype of endothelial cells

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Чурко А. А., Румянцев А. Ш., Панина И. Ю.
Свободные легкие цепи иммуноглобулинов
и ремоделирование миокарда у пациентов
с гломерулопатиями

34

Churko A. A., Rumyantsev A. Sh., Panina I. Yu.
Immunoglobulin free light chains
and cardiac remodeling in glomerulopathies

**Михайлова М. А., Федорович А. А., Горшков А. Ю.,
Королев А. И., Дадаева В. А., Жарких Е. В.,
Локтионова Ю. И., Дунаев А. В., Сидоров В. В.,
Драпкина О. М.**

41

**Mikhailova M. A., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Y.,
Korolev A. I., Dadaeva V. A., Zharkikh E. V.,
Loktionova Y. I., Dunaev A. V., Sidorov V. V.,
Drapkina O. M.**

Сравнительная оценка параметров лазерной
доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц
при использовании аппаратов различной модификации

Comparative evaluation of the parameters of laser doppler
flowmetry of the skin of healthy persons using devices
of various modifications

**Тамбовцев С. А., Власова Т. И., Ситдикова А. В.,
Пурсанова А. Е., Федоскина А. С., Громова Е. В.**
Нарушение микроциркуляции тканей пародонта
в остром периоде новой коронавирусной инфекции
(COVID-19)

51

**Tambovtsev S. A., Vlasova T. I., Sitdikova A. V.,
Pursanova A. E., Fedoskina A. S., Gromova E. V.**
Disturbance of periodontal tissue microcirculation
in acute period of new coronavirus infection
(COVID-19)

- Юрушбаева Г. С., Баландин А. А., Баландина И. А.**
Динамика объема IV желудочка головного мозга
человека от молодого к старческому возрасту
- 57 Yurushbaeva G. S., Balandin A. A., Balandina I. A.**
Dynamics of volume of the IV ventricle of the Human
Brain from young to old age
- Магамадов И. С., Скородумова Е. А., Костенко В. А.,
Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Сиверина А. В.,
Скородумова Е. Г.**
Полиморфизм ARG72PRO (rs1042522) гена TP53
у пациентов с ишемической болезнью сердца – влияние
на отдаленный прогноз после аортокоронарного
шунтирования
- 62 Magamadov I. S., Skorodumova E. A., Kostenko V. A.,
Pivovarova L. P., Ariskina O. B., Siverina A. V.,
Skorodumova E. G.**
ARG72PRO polymorphism (rs1042522) of the TP53
gene in patients with coronary artery disease: influence
on long-term prognosis after coronary artery bypass
grafting
- Павлова А. С., Золотницкая В. П., Сорокина Л. Н.,
Лукина О. В.**
Нарушения микроциркуляции легких у пациентов
с сахарным диабетом и сочетанием сахарного диабета
и хронической обструктивной болезни легких
- 70 Pavlova A. S., Zolotnitskaya V. P., Sorokina L. N.,
Lukina O. V.**
Lung microcirculation disorders in patients with diabetes
mellitus and a combination of diabetes mellitus
and chronic obstructive pulmonary disease
- Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)**
- Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В.,
Степанова Т. В., Иванов А. Н.**
Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц
серебра, загруженные метронидазолом, на состояние
микроциркуляторного русла десны
у животных с экспериментальным пародонтитом
- 78 Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V.,
Stepanova T. V., Ivanov A. N.**
Effects of the gel containing microcapsules
with silver nanoparticles loaded with metronidazole
on the state of the gingival microcirculation in animals
with experimental periodontitis
- Пугач В. А., Чефу С. Г., Тюнин М. А.,
Строкина Е. И., Файзуллина Д. Р., Петрищев Н. Н.**
Экспериментальная оценка показателей капиллярного
кровотока, гемореологии и гемостаза на модели
острого респираторного дистресс-синдрома у крыс
- 86 Pugach V. A., Chifu S. G., Tyunin M. A.,
Strokina E. I., Faizullina D. R., Petrishchev N. N.**
Experimental evaluation of parameters of capillary blood
flow, hemorheology and hemostasis on a model of acute
respiratory distress syndrome in rats

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

T. D. Vlasov (Saint Petersburg, Russia)
Vice Editor,
V. I. Amosov (Saint Petersburg, Russia)
Senior Associate Editor,
S. N. Tultseva (Saint Petersburg, Russia)
Scientific Editor,
V. A. Pugach (Saint Petersburg, Russia)
Executive Secretary,
N. A. Bubnova (Saint Petersburg, Russia),
M. M. Galagudza (Saint Petersburg, Russia),
V. I. Kozlov (Moscow, Russia),
A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),
N. N. Petrishchev (Saint Petersburg, Russia),
G. G. Hubulava (Saint Petersburg, Russia),
V. A. Tsyrlin (Saint Petersburg, Russia),
E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, Russia)

Editorial Board

V. V. Banin (Moscow, Russia),
E. R. Barantsevich (Saint Petersburg, Russia),
N. A. Belyakov (Saint Petersburg, Russia),
Alexander Brill (Birmingham, United Kingdom),
Jarle Vaage (Oslo, Norway),
A. Yu. Vasilyev (Moscow, Russia),
I. A. Vozniuk (Saint Petersburg, Russia),
A. V. Gavrilenko (Moscow, Russia),
I. P. Dudanov (Petrozavodsk, Russia),
K. V. Zhmerenetsky (Khabarovsk, Russia),
N. Sh. Zagidullin (Ufa, Russia),
O. G. Zverev (Saint Petersburg, Russia),
A. N. Ivanov (Saratov, Russia),
A. S. Izmaylov (Saint Petersburg, Russia),
T. N. Kiseleva (Moscow, Russia),
V. B. Koshelev (Moscow, Russia),
A. I. Krupatkin (Moscow, Russia),
G. I. Lobov (Saint Petersburg, Russia),
L. N. Maslov (Tomsk, Russia),
V. E. Milyukov (Moscow, Russia),
Nodar Mitagvaria (Tbilisi, Georgia),
K. M. Morozov (Moscow, Russia),
V. S. Nikiforov (Saint Petersburg, Russia),
Axel Pries (Berlin, Germany),
Carlota Saldanha (Lisbon, Portugal),
D. A. Starchik (Saint Petersburg, Russia),
S. K. Ternovoy (Moscow, Russia),
S. B. Tkachenko (Moscow, Russia),
A. N. Shishkin (Saint Petersburg, Russia)

Научное медицинское издание

Регионарное кровообращение и микроциркуляция

Редакционная коллегия

д. м. н., профессор Власов Т. Д. – главный редактор
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Амосов В. И. – заместитель главного редактора
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Тульцева С. Н. – научный редактор
(Санкт-Петербург),
к. б. н. Пугач В. А. – ответственный секретарь
(Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Бубнова Н. А. (Санкт-Петербург),
чл.-корр. РАН, профессор Галагудза М. М. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Козлов В. И. (Москва),
д. б. н., профессор Муравьев А. В. (Ярославль),
д. м. н., профессор Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Хубулава Г. Г. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Цырлин В. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

чл.-корр. РАН, профессор Банин В. В. (Москва),
д. м. н., профессор Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Беляков Н. А. (Санкт-Петербург),
профессор Бриль А. Г. (Бирмингем, Великобритания),
профессор Вааге Г. (Осло, Норвегия),
чл.-корр. РАН, профессор Васильев А. Ю. (Москва),
д. м. н., профессор Вознюк И. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Гавриленко А. В. (Москва),
чл.-корр. РАН, профессор Дуданов И. П. (Петрозаводск),
чл.-корр. РАН, доцент Жмеренецкий К. В. (Хабаровск),
д. м. н., профессор 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 Измайлов А. С. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Киселева Т. Н. (Москва),
д. б. н., профессор Кошелев В. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),
д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),
д. м. н., профессор Маслов Л. Н. (Томск),
д. м. н., профессор Милуков В. Е. (Москва),
профессор Митагвария Н. П. (Тбилиси, Грузия),
д. м. н., профессор Морозов К. М. (Москва),
д. м. н., профессор Никифоров В. С. (Санкт-Петербург),
профессор Прис А. (Берлин, Германия),
профессор Салдана Карлота (Лиссабон, Португалия),
д. м. н. Старчик Д. А. (Санкт-Петербург),
акад. РАН, профессор Терновой С. К. (Москва),
чл.-корр. РАН, профессор Ткаченко С. Б. (Москва),
д. м. н., профессор Шишкин А. Н. (Санкт-Петербург)

РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
Издательство ООО «СП Минимакс»
197376, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 7
Редакция: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Лицензия: ЛП № 000141 от 08 апреля 1999 г.
Регистрационное удостоверение: ПИ № 77-90-25

Подписано в печать: 25.08.2023 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 194.

УДК 612.178

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13

В. А. ЦЫРЛИН¹, Н. В. КУЗЬМЕНКО^{1, 2}, М. Г. ПЛИСС^{1, 2}

Симпатическая иннервация коронарных артерий в условиях нормального коронарного кровообращения и при коронарном стенозе

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
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 13.02.2023 г.; принята к печати 12.05.2023 г.

Резюме

Анализируются литературные данные о роли симпатической иннервации коронарных сосудов в регуляции кровообращения сердечной мышцы. Отмечается различный эффект адренергических влияний на коронарное кровообращение в условиях нормальных эпикардиальных артерий и при наличии динамической или органической коронарной обструкции. Высказываются предположения о функциональной роли симпатических влияний на коронарное кровообращение.

Ключевые слова: эпикардиальные артерии, симпатическая нервная система, обструкция коронарных артерий, кровообращение миокарда

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Симпатическая иннервация коронарных артерий в условиях нормального коронарного кровообращения и при коронарном стенозе. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13.

UDC 612.178

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13

V. A. TSYRLIN¹, N. V. KUZMENKO^{1, 2}, M. G. PLISS^{1, 2}

Sympathetic innervation of coronary arteries in conditions of normal coronary circulation and coronary stenosis

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Received 13.02.2023; accepted 12.05.2023

Summary

We analyzed the literature data on the role of coronary vessels' sympathetic innervation in the regulation of the heart muscle blood circulation. We observed different effects of adrenergic influences on coronary circulation in conditions of normal epicardial arteries and in case of dynamic or organic coronary obstruction. We suggested a functional role of sympathetic influences on coronary circulation.

Keywords: epicardial arteries, sympathetic nervous system, coronary artery obstruction, myocardial circulation

For citation: Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G. Sympathetic innervation of coronary arteries in conditions of normal coronary circulation and coronary stenosis. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(3):4–13. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-4-13.

Введение

Интерес к иннервации коронарных артерий обусловлен существованием коронарного (артериального) спазма, играющего важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца, включая стабильную и нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда и внезапную смерть.

Морфология коронарных сосудов

Кровь к миокарду поступает по двум коронарным артериям. Левая коронарная артерия человека разветвляется на переднюю межжелудочковую и огибающую артерии, в ряде случаев – на trifurcation при наличии диагональной артерии. Передняя межжелудочковая артерия наиболее часто заканчи-

вается на вершине, а огибающая артерия – в задней части левого желудочка (рисунок). Передне-верхняя ветвь и левая краевая ветвь передней межжелудочковой артерии встречаются достаточно часто [1], в то время как анастомоз между конечными ветвями передней межжелудочковой артерии и задней межжелудочковой артерией обнаруживается редко (примерно в 7,6 %). Диаметр левой коронарной артерии человека составляет $3,5 \pm 0,8$ мм, длина – $10,5 \pm 5,3$ мм [2]. Передняя межжелудочковая артерия имеет длину $95,6 \pm 15,25$ мм и средний диаметр $2,82 \pm 0,54$ мм. Правая коронарная артерия проходит вдоль правой атрио-вентрикулярной борозды и направляется к задней стенке сердца, где от нее отходят нисходящие ветви к обоим желудочкам. У вершины сердца терминальные веточки разных артерий проникают внутрь и снабжают кровью внутренние слои миокарда и сосочковые мышцы.

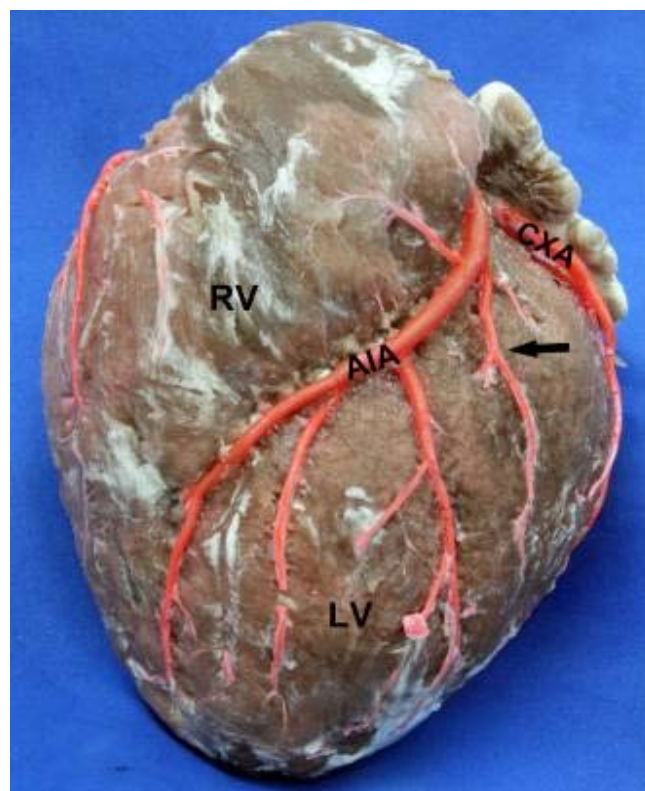
Эпикардиальные артерии сердца являются тонкостенными, и соотношение толщины стенки к диаметру составляет 1:10,1:15 [3, 4]. В отличие от магистральных артерий других органов, имеющих только циркулярный (или косорасположенный) мышечный слой в *tunica media*, коронарные артерии имеют наружный кольцевой и внутренний продольный мышечные слои, причем гладкие мышцы занимают 50 % объема стенки [5, 6]. При возникновении спазма коронарной артерии происходит изменение конфигурации гладких мышц сосудистой стенки. Как показали исследования [7], площадь коронарного стеноза может составлять 81–97 % исходного диаметра сосуда.

Одним из механизмов, обуславливающих развитие спазма коронарных сосудов, считается феномен гиперреактивности гладких мышц сосудов [8]. Связь между гиперреактивностью гладких мышц эпикардиальных артерий и особенностями симпатической иннервации коронарного русла не определена.

Цель настоящего обзора – суммировать литературные данные о распределении и функции адренергических рецепторов в эпикардиальных и внутримиекардиальных резистивных сосудах при нормальном кровообращении миокарда и в условиях стеноза коронарных артерий.

Симпатические влияния на коронарные сосуды в условиях нормального кровообращения

Симпатические нервы сердца и коронарных сосудов. Преганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие как непосредственно миокард, так и коронарные сосуды, локализованы в боковых рогах верхних грудных сегментов спинного мозга. Постганглионарные адренергические волокна образованы аксонами нейронов ганглиев симпатической нервной цепочки (звездчатый и отчасти верхний шейный симпатические узлы). Они подходят к сердцу в составе нескольких сердечных нервов и равномерно распределяются по всем отделам сердца. Терминальные ветви пронизывают миокард, сопровождают венозные сосуды и подходят к элементам проводящей системы. Миокард предсердий имеет более высокую плотность адренергических волокон. Каждый пятый



Эпикардиальные артерии сердца [1]: LV – левый желудочек; RV – правый желудочек; AIA – передняя межжелудочковая артерия; CXA – огибающая артерия; стрелка – передняя верхняя ветвь, заканчивающаяся в средней трети края сердца

Epicardial arteries of the heart [1]: LV – is the left ventricle; RV – is the right ventricle; AIA – is the anterior interventricular artery; CXA – is the envelope artery; arrow – the anterior upper branch ending in the middle third of the edge of the heart

кардиомиоцит желудочков снабжается адренергической терминалью, заканчивающейся на расстоянии 50 мкм от плазмолеммы кардиомиоцита. Усиление симпатических влияний обеспечивает усиление сокращений предсердий и желудочков – положительный инотропный эффект, возрастание частоты сокращений сердца – положительный хронотропный эффект, увеличение активности проводящей системы сердца – положительный дромотропный эффект.

Симпатическая иннервация коронарных сосудов и миокарда у собаки изучена с помощью гистохимического флуоресцентного метода [9]. Было отмечено, что распределение моноаминаргических окончаний в артериальной стенке зависит от диаметра артерии. В крупных артериях терминали равномерно распределены по всей окружности, волокна расположены между эластичными пластинками адвентиции. В мелких артериях симпатическое основное сплетение объединяется в две параллельные нити, между которыми находится артерия. Миокард иннервируется посредством трехмерного симпатического основного сплетения, распределенного между клетками миокарда независимо от сосудов. Никакой разницы в плотности иннервации между правой и левой половинами сердца не обнаружено. Плотность иннервации в левом предсердии почти в два раза выше, чем в левом желудочке. Терминали, иннервирующие миокард, заметно тоньше, чем волокна, иннервирующие артерии.

Распределение адренергических рецепторов в коронарных артериях. Представления о роли симпатической иннервации коронарных артерий в регуляции кровотока миокарда имеют достаточную историю. В первых исследованиях показано, что симпатические влияния обеспечивают констрикцию эпикардиальных артерий сердца. Для доказательства этого положения в экспериментах на интактном функционирующем сердце левую огибающую коронарную артерию перфузировали артериальной кровью в условиях постоянного потока [10]. Электрическая стимуляция симпатических нервов сердца или внутриартериальное введение норадреналина снижали перфузионное давление в артерии с одновременным усилением инотропии миокарда и возникновением тахикардии. Введение блокатора бета-адренорецепторов приводило к сужению коронарной артерии, которое блокировалось альфа-адренолитиком фентоламином. Эти результаты показывают, что коронарное сосудорасширяющее действие норадреналина и стимуляции симпатического нерва является косвенным и вызвано стимуляцией бета-рецепторов миокарда. Прямое воздействие этих факторов является сосудосуживающим и обусловлено стимуляцией альфа-адренорецепторов.

В исследовании на бодрствующих собаках в условиях хронического эксперимента норадреналин в небольших дозах снижает коронарный кровоток с одновременным повышением АД, что свидетельствует о сужении коронарных артерий. Блокада альфа-адренорецепторов приводила к коронарной вазодилатации при введении норадреналина. Каротидный хеморецепторный рефлекс также вызывает коронарную вазоконстрикцию, которая не проявляется после симпатэктомии сердца и адреналэктомии. Прямыми экспериментами с измерением диаметра эпикардиальных артерий доказана их констрикция при активации альфа-адренорецепторов [11].

Симпатическая альфа-адренорецептор-опосредованная коронарная вазоконстрикция проявляется во время физической нагрузки, при барорецепторном рефлексе или во время прессорного рефлекса у людей на холодное воздействие. Предполагается, что парадоксальное сосудосуживающее воздействие оказывает благотворное влияние, поскольку оно помогает сохранить приток крови к уязвимому внутреннему слою левого желудочка, но только тогда, когда частота сердечных сокращений и коронарный кровоток высоки. Бета-адренорецептор-опосредованная коронарная вазодилатация также происходит во время адренергической активации сердца. Доминирующий участок для бета-вазодилатации находится в небольших артериолах, в то время как доминирующий участок для альфа-вазоконстрикции находится в микрососудах диаметром более 100 мкм. Коронарная вазодилатация при активации бета-адренорецепторов является примером прямого управления по разомкнутому контуру, которое дополняет управление по замкнутому контуру с отрицательной обратной связью местными метаболическими факторами. Комбинированный механизм управления обратной связью и прямой связью обладает преимуществом

превосходного соответствия между коронарным кровотоком и потреблением кислорода миокардом с быстрым временем отклика, но без нестабильности, присущей системам обратной связи с высоким коэффициентом усиления [12].

Последовательное сокращение (на 9 ± 2 %) диаметра крупных коронарных артерий наблюдалось у бодрствующих собак при стимуляции альфа-адренергических рецепторов метоксамином, несмотря на сопутствующее повышение давления (65 ± 5 %). Меньшее сокращение диаметра коронарной артерии может быть достигнуто с помощью электрической эфферентной симпатической стимуляции у собак, находящихся под наркозом. Диаметр проводящей артерии, такой как аорта, может быть уменьшен (на 5 %) за счет рефлекторного увеличения симпатической эфферентной активности, поэтому не исключено, что аналогичные нервные воздействия могут оказываться и на коронарное дерево. В обычной жизни стрессовые ситуации, такие как эмоции или физические упражнения, будут сопровождаться резким усилением симпатического влияния на сердце вместе с заметным увеличением коронарного кровотока [13].

Усиление активности симпатической нервной системы, которое вызывает расширение коронарных артерий и увеличение коронарного кровотока, показано и в наблюдениях, проведенных в последние годы [14]. Развитие исследований в области нейрохимической организации коронарных артерий привело к изменению представлений об организации адренергических рецепторов в этих сосудах.

Для анализа роли симпатических нервов в функционировании артерий сердца *in vitro* были использованы кольца изолированных эпикардиальных коронарных артерий, которые были сокращены добавлением в раствор простагландина F₂-альфа [15]. Показано, что стимуляция симпатических нервов приводит к расслаблению полосок. Эта реакция, противоположная той, которая наблюдается в других системных кровеносных сосудах, является результатом активации норадреналином бета₁-адренорецепторов, которые преобладают над альфа₁-адренорецепторами в основных коронарных артериях. Умеренное сокращение происходило только тогда, когда блокировались бета₁-адренорецепторы.

В другом исследовании [16] эффекты эндогенного и экзогенного норадреналина изучали на изолированных кольцах левой огибающей коронарной артерии собаки и ее первой желудочковой ветви. Норадреналин высвобождался из окончаний адренергических нервов посредством трансмуральной электростимуляции и тирамина. В кольцах, сокращенных простагландин F₂-альфа, трансмуральная электрическая стимуляция приводила к частотно-зависимой релаксации, которая блокировалась пропранололом или тетродотоксином; тирамин и экзогенный норадреналин вызывали зависимое от концентрации расслабление, которое блокировалось пропранололом. Кокаин также подавлял расслабление, вызванное тирамином. В присутствии пропранолола трансмуральная электрическая стимуляция, тирамин и фенилэфрин вызывали сокращение левой огибающей артерии, но не

ее ветви; эти сокращения были предотвращены фен-толамином. При высокочастотной стимуляции оба антагониста альфа-адренорецепторов в равной степени усиливали расслабление левой огибающей артерии. Эти эксперименты также демонстрируют, что первичным адренергическим ответом коронарных артерий на высвобождаемый эндогенный норадреналин является бета-адренергическое расслабление.

Расширение коронарных артерий при активации симпатических нервов было подтверждено и в клинических наблюдениях [17]. В исследовании коронарного кровообращения у людей с трансплантацией сердца с использованием позитронно-эмиссионной томографии было показано, что увеличение коронарного кровотока в ответ на активацию симпатических нервов было больше в бассейне левой коронарной артерии, чем в правой. Это увеличение кровотока коррелировало с содержанием регионарного норадреналина в терминалах симпатических нервов.

С помощью трансторакальной доплеровской эхокардиографии до и после введения блокаторов адренергических рецепторов исследовались реакции левой передней нисходящей артерии в условиях холодового теста [18]. Холодовая проба приводила к коронарной дилатации у молодых мужчин, которая нивелировалась адренергической блокадой. Эти данные свидетельствуют о том, что у молодых людей вазодилатация является нормальной реакцией на симпатическую активацию.

Роль бета-адренорецепторов в функционировании коронарных сосудов была изучена с использованием модифицированного *in situ* препарата Лангендорфа для собак с постоянным коронарным перфузионным давлением [19]. Бьющееся, неработающее сердце и большой круг кровообращения поддерживались насосом-оксигенатором. Стимуляция левого звездчатого ганглия увеличивала коронарный кровоток и снижала давление кислорода в коронарном синусе по сравнению с контрольными значениями до стимуляции. После блокады бета1-рецепторов (практикол, 10 мг/кг) звездчатая стимуляция уменьшала коронарный кровоток и снижала давление кислорода в коронарном синусе по сравнению с контрольными значениями до стимуляции, выявляя адренергическую вазоконстрикцию. После блокады альфа-рецепторов стимуляция звездчатого узла увеличивала коронарный кровоток и напряжение кислорода в коронарном синусе на небольшую величину от значений до стимуляции. Наконец, после блокады и бета2-рецепторов эта стимуляция незначительно изменяла кровоток и напряжение кислорода в коронарном синусе.

На основании проведенных экспериментов можно сделать заключение, что как бета1-адренорецепторы, регулирующие метаболическую активность миокарда, так и бета2-адренорецепторы обеспечивают вазодилатирующий эффект симпатической нервной системы.

Происхождение симпатических волокон, иннервирующих коронарные сосуды. Обнаружено, что хотя симпатические волокна иннервируют и гладкую мускулатуру сосудов, и кардиомиоциты, происхождение этих волокон различно [20]. Развитие адренергиче-

ской иннервации сердца было изучено у недоношенных плодов собак, щенков и взрослых собак с помощью метода флуоресценции, индуцированной формалином. В процессе развития в сердце можно наблюдать два типа флуоресцентных профилей: (1) прорастающие аксоны и (2) бисерные терминалы. Аксональная флуоресценция исчезает во взрослых нейронах. Различная морфология и различный временной ход развития позволяют отдельно изучать иннервацию миокарда (кардиомоторная иннервация) и сосудов (вазомоторная иннервация). В период поздней пренатальной иннервации появляются первые скудные кардиомоторные терминалы. Зрелая кардиомоторная иннервация обнаруживается у 4-месячных щенков. Сосудодвигательная иннервация обнаруживается позже. Различия в развитии, пространственных и морфологических особенностях иннервации позволяют предположить, что в симпатических ганглиях существуют два разных типа нейронов: (1) нейроны, иннервирующие сосуды (коронаромоторные нейроны), и (2) нейроны, иннервирующие миокард (кардиомоторные нейроны).

Локализацию симпатических постганглионарных нейронов, иннервирующих сердечные коронарные артерии кошки, исследовали с использованием ретроградного аксонального транспорта с пероксидазой хрена [21]. Обнаружено, что после того, как фермент был применен к основному стволу правой коронарной артерии, а также к основному стволу и терминальной ветви вентральных нисходящих сосудов левой коронарной артерии, симпатические нейроны, меченные пероксидазой, были локализованы преимущественно в правых звездчатых ганглиях, с несколькими клетками в левых звездчатых ганглиях. Было очень мало меченых клеток в верхних и средних шейных, а также в T₄–T₇ ганглиях с обеих сторон. После введения пероксидазы в терминальную ветвь дорсальных нисходящих сосудов правой коронарной артерии меченые клетки находились в основном в левых звездчатых ганглиях, и только несколько клеток – в правых звездчатых ганглиях.

Роль симпатических влияний на исходный тонус коронарных сосудов. Возникает вопрос – находится ли коронарный кровоток в состоянии покоя под тоническим ограничением из-за симпатически опосредованной альфа-адренергической коронарной вазоконстрикции? Для решения этого вопроса была разработана методика выборочной симпатэктомии задней области левого желудочка собаки [22]. Было обнаружено, что стимуляция левого звездчатого нерва вызывала увеличение поглощения кислорода и лактата в нормально иннервируемой области миокарда желудочка, но не в симпатэктомированной области. Измерение кровотока в миокарде с помощью микросфер у животных с интактным и десимпатизированным миокардом не выявило разницы между этими показателями. Авторы исследования высказывают предположение об отсутствии значительного симпатического коронарного сосудосуживающего тонуса в состоянии покоя.

Определенную ясность в понимание роли симпатической нервной системы в регуляции коронарного

кровотока внесли исследования Liu Xinhao et al. [23], в которых было изучено распределение вазоактивных рецепторов в различных артериях. Образцы для анализа были взяты из коронарной, брыжеечной, легочной, почечной и периферической артерий человека ($n=6$ образцов каждой) и исследованы с использованием набора антител человека для определения экспрессии 29 вазоактивных рецепторов и 3 лигандов эндотелина. Во всех типах артерий наружный диаметр варьировал от $2,24 \pm 0,63$ до $3,65 \pm 0,40$ мм, и все типы альфа-адренорецепторов были распространены во всех артериях, причем в артериях разного диаметра локализованы различные типы альфа-адренорецепторов.

Вопрос о наличии тонических симпатических влияний на коронарные сосуды может быть решен в экспериментах и клинических наблюдениях с денервацией симпатических влияний. У беспородных собак в хроническом эксперименте измеряли кровоток в коронарной артерии, артериальное давление, давление в левом предсердии и желудочке [24]. Полная окклюзия левой огибающей коронарной артерии в течение одной минуты у ненаркотизированных собак в состоянии покоя вызывала реактивную гиперемию с увеличением кровотока в 2,63 раза. Изучение симпатических влияний на кровообращение в сосудах сердца, проведенное на 11 собаках, показало, что перерезка нервов, иннервирующих эти сосуды, увеличивает коронарный кровоток. У 9 интактных собак праптолол (10 мг/кг) снижал реактивную гиперемию на 12 %. Пропранолол (1 мг/кг) дополнительно снизил это сопротивление на 30 %.

В условиях химической симпатэктомии (6-гидроксидофамином) [25] изучено состояние кровотока в коронарных артериях и особенности микроциркуляции в миокарде у наркотизированных кроликов. Было показано, что химическая денервация не оказала существенного влияния на гемодинамические условия или средний коронарный кровоток, но значительно увеличила использование микрососудов миокарда. Авторы предполагают, что симпатическая нервная система и альфа-адренорецепторы оказывают значительное влияние на использование коронарного микрососудистого резерва.

Имеются, однако, наблюдения, не подтверждающие эти выводы. Для определения интенсивности, с которой коронарные артерии иннервируются симпатическими волокнами, у собак были изучены прямые адренергические воздействия на эпикардальные артерии, сосуды кожи (задняя лапа) и скелетных мышц [26]. Левая огибающая коронарная и большеберцовая артерии были перфузированы отдельно постоянным потоком крови. Изменения давления в перфузируемых сосудах были исследованы при стимуляции симпатического нерва, введении норадреналина и адреналина. В отличие от норадреналина преобладающим прямым действием адреналина на коронарные сосуды была дилатация, опосредованная активацией сосудистых бета-рецепторов. Сужение коронарных сосудов при стимуляции симпатических нервов было минимальным по сравнению с воздействием на кожные и мышечные сосуды. Последующая блокада

сосудистых бета-рецепторов не усиливала сужение эпикардальных артерий. В то же время ангиотензин II вызывал коронарную вазоконстрикцию и сужение сосудов скелетных мышц больше, чем сосудов кожи. Эти результаты свидетельствуют о недостаточности альфа-адренергических рецепторов в коронарных сосудах по сравнению с кожными и мышечными сосудами.

Для того, чтобы определить, существуют ли базальные адренергические влияния на коронарное кровообращение у людей, у 56 пациентов с денервированными сердцами после трансплантации и 19 людей с иннервированными сердцами и ангиографически нормальными коронарными артериями была изучена скорость коронарного кровотока во время катетеризации сердца с помощью интراكоронарного доплеровского катетера [27]. После блокады альфа-адренергических рецепторов скорость кровотока снизилась как в денервированных трансплантатах, так и в сосудах у людей с нормальной иннервацией. Изменения диаметра эпикардальной коронарной артерии были незначительными. Эти данные свидетельствуют о том, что сосудистый тонус, опосредованный альфа-рецепторами, незначителен как у пациентов с денервированным трансплантатом, так и у пациентов с нормальной иннервацией.

Обнаружено, что плотность адренергических рецепторов связана с возрастом. Возрастные изменения плотности норадренергического периваскулярного сплетения, снабжающего коронарные сосуды у крыс, были изучены с использованием метода флуоресценции глиоксиловой кислоты [28]. У 25-месячных крыс наблюдалось заметное снижение плотности норадренергической иннервации крупных, средних и мелких коронарных артерий по сравнению с более молодыми животными.

Имеются литературные данные, свидетельствующие, что изменения кровотока в коронарных сосудах зависят от характера внешнего стимула. В экспериментах на животных было показано, что если рефлекторная активация симпатических нервов, иннервирующих сердце, приводит к сужению коронарных сосудов, то физиологический стресс может вызвать их расширение. В клинических исследованиях полученные данные более противоречивы. В одних наблюдениях [29] у 11 здоровых добровольцев статическая нагрузка, повышающая системное артериальное давление, не изменяла коронарный кровоток, что позволяет предположить сужение коронарных сосудов. Отрицательное давление в компрессионной камере, куда помещались нижние конечности испытуемого, не изменяло артериальное давление, но также вызывало констрикцию коронарных сосудов. В других работах отмечается, что в условиях физических нагрузок наблюдается вазодилатация эпикардальных артерий, которая обеспечивается активацией бета2-адренорецепторов [30]. При этом альфа-адренорецепторы существенно не влияют на контроль коронарного кровообращения при сокращении скелетных мышц [31]. Более того, их блокада ослабляет дилатацию коронарной артерии, обусловленную холодным воздействием [32]. Показано, что

с возрастом у здоровых людей рабочая гиперемия снижается вследствие уменьшения функциональной активности бета-адренорецепторов [33].

Симпатические влияния на коронарные сосуды в условиях их органического или функционального стеноза

Как отмечено выше, структура гладких мышц артерий сердца изменяется в условиях обструкции сосудов. Очевидно, что и роль их адренергической иннервации в регуляции кровотока может быть разной в условиях нормального кровообращения и при развитии коронарного стеноза.

При изучении влияния симпатической нервной системы на распределение кровотока в миокарде дистальнее стеноза коронарной артерии у бодрствующих собак работа на тредмиле была использована как физиологический стимул в условиях иннервации и фармакологической денервации участков эпикардиальной артерии [34]. Перфузию миокарда в иннервированных и симпатэктомированных областях левого желудочка измеряли до и после раздувания окклюдера для снижения дистального коронарного давления до 45 мм рт. ст. Проведенные эксперименты показали, что во время физической нагрузки субэпикардиальный кровоток был значительно меньше (18–25 %) в иннервированной стенотической области, чем в симпатэктомированной. Напротив, субэндокардиальная перфузия была значительно выше в иннервированной стенотической области, чем в симпатэктомированной. Соотношение субэндокардиального и субэпикардиального кровотока во время физической нагрузки составляло $0,60 \pm 0,08$ в иннервированной стенотической области и $0,42 \pm 0,07$ в симпатэктомированной стенотической области. Эти данные указывают на то, что альфа-адренергическое коронарное сужение дистальнее стеноза, ограничивающего кровоток, способствует его перераспределению, уменьшая его в эпикардиальной и увеличивая в эндокардиальной области миокарда.

В исследовании Blomberg et al. [35] изучалось влияние симпатической блокады сердца с помощью высокой грудной эпидуральной анестезии на диаметр просвета нормальных и пораженных атеросклерозом участков эпикардиальных коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Диаметр артерий определяли с помощью количественной коронарной ангиографии. Осуществлялось измерение общего и регионального кровотока в миокарде и его метаболизм с помощью метода ретроградной термодилуции коронарного синуса. На стенозированных сегментах анестезия вызвала увеличение диаметра просвета с $1,34 \pm 0,11$ до $1,56 \pm 0,13$ мм, но не изменила диаметр нестенозированных сегментов. У людей со здоровыми сосудами анестезия не вызвала изменений коронарного перфузионного давления, общего или регионального миокардиального кровотока, содержания кислорода в коронарной вене, распределения коронарного кровотока, регионального потребления кислорода миокардом, экстракции или поглощения лактата. Авторы пришли к выводу, что десимпатизация сосудов может увеличивать диаметр

стенозированных сегментов эпикардиальной коронарной артерии у пациентов, не вызывая расширения коронарных артериол.

Спазм левой передней нисходящей коронарной артерии у пациентов с вариантной стенокардией приводил к увеличению коронарного сосудистого сопротивления на 107 % [36]. Альфа-адреноблокатор фентоламин, введенный внутривенно, ликвидировал коронарный спазм и его клинические проявления и снижал коронарное сопротивление. Эти наблюдения позволяют предположить, что активация симпатической нервной системы способствует развитию спазма коронарных артерий у пациентов с вариантной стенокардией.

Для оценки роли симпатического сосудосуживающего влияния в формировании коронарной окклюзии у 22 пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса были проведены парные велоэргометрические тесты до и после введения блокатора альфа-адренергических рецепторов [37]. Исследования проводились два раза в день и анализировались спонтанные изменения толерантности к физической нагрузке, подтверждающие наличие у пациентов не только органической, но и динамической коронарной окклюзии. Обследования показали, что у 50 % пациентов физическая нагрузка привела к функциональному сужению магистральной артерии, усугубляя органический стеноз. Блокатор альфа-адренергических рецепторов празозин препятствовал этому сужению. Таким образом, активация альфа-адренорецепторов гладких мышц имеет определенное значение в генезе динамической коронарной окклюзии. При этом активация альфа₂-адренорецепторов у пациентов с ишемией миокарда вызывает увеличение коллатерального сосудистого сопротивления в бассейне коронарных артерий [38].

Показано, что в условиях коронарогенной патологии миокарда региональная симпатическая иннервация сердца нарушается [39–42]. К этому заключению пришли авторы исследования, в котором было изучено состояние симпатической иннервации миокарда с использованием ¹²³I метаиодобензилгуанидина у пациентов с органическим стенозом эпикардиальной артерии или спазмом коронарных сосудов. Сердечная симпатическая нервная активность при вазоспастической стенокардии была подавлена, особенно на территории пораженной коронарной артерии.

Существует представление, что у пациентов со спазмом коронарных артерий блокада бета₁-адренорецепторов может усугубить спазм за счет функционирования альфа₁-адренорецепторов коронарных артерий.

Анализ характера адренорецепторов, усиливающих органическую окклюзию эпикардиальных артерий при усилении активности симпатической нервной системы, показал, что постстенотическая коронарная вазоконстрикция значительно снижается после введения антагониста альфа₂-адренорецепторов. При этом функционально иннервированные альфа₂-адренорецепторы в системе нормального коронарного кровообращения имеют минимальное значение для рефлекторного увеличения общего периферического

**Распределение и функциональная роль адренорецепторов коронарных сосудов норме
и при стенозе эпикардиальных артерий**

**Distribution and functional role of adrenoceptors of coronary vessels in normal
and with epicardial artery stenosis**

Эпикардиальные артерии	Внутриорганные артерии
<i>При нормальном кровообращении</i>	
Альфа-1-адренорецепторы (сужение)	Бета-2-адренорецепторы (расширение)
Бета-1-адренорецепторы (расширение)	
Бета-2-адренорецепторы (расширение)	
<i>В условиях органического стеноза</i>	
Альфа-1-адренорецепторы (сужение)	
Альфа-2-адренорецепторы (сужение)	
<i>В условиях динамического стеноза</i>	
Альфа-1-адренорецепторы (сужение)	Альфа-2-адренорецепторы (сужение)

сопротивления в системе коронарной циркуляции. Высказывается предположение, что при истощенном коронарном резерве дистальнее тяжелых коронарных стенозов адренергическая вазоконстрикция усиливается и метаболическая вазодилатация во время усиления сердечной деятельности не может реализоваться [50]. Возникающая ишемия миокарда, в свою очередь, активирует симпатическую нервную систему, что усугубляет коронарогенное поражение миокарда. Таким образом, возникает положительная обратная связь – активация симпатических нервов приводит к усугублению ишемии миокарда.

Подводя итог анализу роли адренергических влияний на коронарное кровообращение при фиксированной и динамической коронарной обструкции, можно заключить следующее:

1) при фиксированной обструкции эпикардиальных артерий усиление адренергических влияний и активация альфа1-адренорецепторов уменьшает диаметр стенозированных участков артерий, в то время как десимпатизация их увеличивает;

2) коронарная вазоконстрикция артерий дистальнее стеноза снижается и после введения антагониста альфа2-адренорецепторов;

3) динамический стеноз эпикардиальной артерии усиливается активацией альфа1-адренорецепторов и сопровождается увеличением коллатерального сосудистого сопротивления в бассейне коронарных артерий (таблица).

Функциональная роль адренергической иннервации артерий сердца. Какова же функция адренергической иннервации коронарных артерий? Для ответа на этот вопрос были исследованы гладкие мышцы коронарных артерий крыс линии SHR и WKY. Эксперименты показали, что у крыс линии SHR плотность иннервации адренергическими волокнами коронарной артерии выше, чем у нормотензивных крыс [43]. На основании проведенных исследований авторы высказали предположение, что симпатические нервы за счет трофического эффекта норадреналина обеспечивают защиту гладкомышечных клеток сосудов от некроза.

Baumgart et al. [44] высказали предположение, что альфа-адренергическая коронарная вазоконстрикция в субэпикарде может уравновесить внесосудистую

компрессию в субэндокарде при сокращении сердца и служить для поддержания трансмурально равномерного кровотока. У 40 собак регионарный кровоток в миокарде определяли с помощью окрашенных микросфер; функцию миокардиальной стенки – с помощью сонометрии. Гуморальная адренергическая активация была индуцирована комбинацией атропина, норадреналина, вводимых внутривенно, и стимуляцией предсердий во время исходного коронарного кровотока (группа 1, n=6) и при наличии максимальной коронарной вазодилатации, обусловленной внутривенно вводимым дипиридамолом (группа 2, n=6). Нейрональная адренергическая активация индуцировалась стимуляцией симпатического нерва сердца при исходном коронарном кровотоке (группа 4, n=8) и при максимальной вазодилатации (группа 5, n=8). Проведенные эксперименты показали, что при активации адренорецепторов коронарная вазоконстрикция не оказывает благоприятного влияния на распределение трансмурального кровотока, но позитивный эффект альфа-адренергической коронарной вазоконстрикции становится очевидным в условиях максимальной коронарной вазодилатации.

Так как норадреналин, выделяющийся из окончаний симпатических нервов, ускоряет деградацию матрикса стенки плазмидом, в исследованиях Nao et al. [45] было изучено высвобождение тканевого активатора плазминогена, синтезируемого симпатическими нейронами и аксонально транспортируемого к артериальной гладкой мышце. Авторы сравнили выход из небольших плотно иннервированных и крупных слабо иннервированных изолированных сегментов артерий до и после симпатической стимуляции, а также после разрушения симпатических нервов. После инфузии фенилэфрина плотно иннервированные микрососуды в увеальных наглазниках высвобождали более чем в 60 раз большее количество активного тканевого активатора на миллиграмм, чем слабо иннервированная аорта, и в десять раз больше, чем сегменты сонной артерии. Высвобождение активатора в брыжеечной артерии было в 4,8 раза больше, чем высвобождение в сонной артерии. Циркулирующие уровни тканевого активатора плазминогена снизились на 70 % после химической сим-

патэктомии. Авторы высказали предположения, что симпатические нервы являются основным источником высвобождения активатора плазминогена из иннервированных артерий сопротивления и артериол, где нарушенный протеолиз, вызванный плазмином, может повредить матрицу стенки.

Анализ литературных сведений позволяет высказать предположение, что нейрональный контроль сосудов сердца имеет существенное значение в регуляции коронарного кровообращения, причем функция адренергических рецепторов заключается, по-видимому, не только в гемодинамической, но и в их трофической функции. Возможно, это обеспечено тем, что нейрогенный коронарный контроль обладает большой функциональной пластичностью, которая еще не полностью оценена с помощью доступных в настоящее время физиологических и фармакологических инструментов. Среди этих методов большое информативное значение имеет (как выше уже упоминалось) позитронная эмиссионная томография, которая позволяет визуализировать и количественно оценить вегетативную иннервацию сердца при его патологии и прогнозировать эффективность фармакотерапии [46].

Учет роли симпатической нервной системы в генезе ишемической болезни сердца находит свое применение и в лечении этого заболевания. Показано, что у пациентов с неоперабельной патологией коронарных сосудов терапевтический эффект (помимо блокаторов адренергических рецепторов) находят такие способы воздействия на адренергические рецепторы как высокая грудная эпикардальная блокада, приводящая к клинически значимой коронарной вазодилатации и снижению миокардиальной кислородной задолженности [47,48]. Высказывается предположение, что высокая торакальная эпидуральная анальгезия нивелирует нарушения коронарной функции за счет подавления симпатического тонуса сердца [49]. Применение физических методов терапии заболеваний коронарных сосудов, угнетающих активность симпатической нервной системы, вероятно, целесообразно еще и потому, что у пациентов с некоторыми формами ишемической болезни сердца (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда) наблюдается увеличение вторичного выброса норадреналина в сердце и его повышение в коронарном синусе [50].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Финансирование / Acknowledgements

Работа финансирована из средств Государственного Задания № 056-00119-22-00. / This work was supported by the State Contract (No. 056-00119-22-00).

Литература / References

1. Gómez FA, Ballesteros LE. Morphologic expression of the left coronary artery in pigs. An approach in relation to human heart // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29(2):214–220. Doi: 10.5935/1678-9741.201400270.

2. Medrano-Gracia P, Ormiston J, Webster M, Beier S, Young A, Ellis C, Wang C, Smedby O, Cowan B. A computational atlas of normal coronary artery anatomy // *EuroIntervention*. 2016;12(7):845–854. Doi: 10.4244/EIJV12I7A139.

3. Трубецкой А.В. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. – Ленинград: Наука, 1984. С. 382–406. [Trubetskoy AV. Physiology of blood circulation. Physiology of the vascular system. Leningrad, Science, 1984:382–406. (In Russ.)].

4. Karrer HE. The striated musculature of blood vessels. I. General cell morphology // *J Biophys Biochem Cytol*. 1959;6(3):383–392. Doi: 10.1083/jeb.6.3.383.

5. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение // – М.: Медицина. 1976. – 483 с. [Folkov B, Neil E. Blood circulation. Moscow, Medicine, 1976:483].

6. Cliff WJ. Blood vessels // Cambridge university press, 1976:214.

7. Geroва M, Gero J, Barta E, Dolezel S, Smiesko V, Livicky V. Neurogenic and myogenic control of conduit coronary a.: a possible interference // *Basic Res Cardiol*. 1981;76(5):503–507. Doi: 10.1007/BF01908351.

8. Uchida Y, Uchida Y, Matsuyama A, Koga A, Maezawa Y, Maezawa Y, Hiruta N. Functional medial thickening and folding of the internal elastic lamina in coronary spasm // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(2):H423–H430. Doi: 10.1152/ajpheart.00959.2010.

9. Ong P, Aziz A, Hansen HS, Prescott E, Athanasiadis A, Sechtem U. Structural and functional coronary artery abnormalities in patients with vasospastic angina pectoris // *Circ J*. 2015;79(7):1431–1438. Doi: 10.1253/circj.CJ-15-0520.

10. McRaven DR, Mark AL, Abboud FM, Mayer HE. Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli // *J Clin Invest*. 1971;50(4):773–778. Doi: 1172/JCI106548.

11. Vatner SF. Regulation of coronary resistance vessels and large coronary arteries // *Am J Cardiol*. 1985;56(9):16E–22E. Doi: 10.1016/0002-9149(85)91171-3.

12. Feigl EO. Neural control of coronary blood flow // *J Vasc Res*. 1998;35(2):85–92. Doi: 10.1159/000025569.

13. Pagani M, Rimoldi O. Neural control of vasomotor tone of large coronary arteries // *Can J Cardiol*. 1986;(Suppl A):32A–39A.

14. Pachon M, Abukar Y, Shanks J, Lever N, Ramchandra R. Activation of the carotid body increases directly recorded cardiac sympathetic nerve activity and coronary blood flow in conscious sheep // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2021;320(3):R203–R212.

15. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Effects of the adrenergic transmitter on epicardial coronary arteries // *Fed Proc*. 1984;43(14):2862–2866.

16. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Prejunctional and postjunctional actions of endogenous norepinephrine at the sympathetic neuroeffector junction in canine coronary arteries // *Circ Res*. 1983;52(1):16–25. Doi: 10.1161/01.res.52.1.16.

17. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T, Levine AB, Muzik O, Chakroborty P, Levine TB. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow // *N Engl J Med*. 1997;336(17):1208–1215. Doi: 10.1056/NEJM199704243361703.

18. Monahan KD, Feehan RP, Sinoway LI, Gao ZJ. Contribution of sympathetic activation to coronary vasodilation during the cold pressor test in healthy men: effect of ageing // *J Physiol*. 2013;591(11):2937–2947. Doi: 10.1113/jphysiol.2013.251298.

19. Hamilton FN, Feigl EO. Coronary vascular sympathetic beta-receptor innervation // *Am J Physiol*. 1976;230(6):1569–1576. Doi: 10.1152/ajplegacy.1976.230.6.1569.

20. Dolezel S, Gerová M, Hartmannová B, Vasků J. Development of the adrenergic innervation in the myocardium and coronary arteries of the dog // *Acta Anat (Basel)*. 1990; 139(2): 191–200.
21. Wu JJ, Chuang KS, Shih CJ, Liu JC. Sympathetic post-ganglionic innervation of the cardiac coronary artery in cats // *J Auton Nerv Syst*. 1988;24(3):215–220. Doi: 10.1016/0165-1838(88)90121-x.
22. Chilian WM, Boatwright RB, Shoji T, Griggs DM. Jr. Evidence against significant resting sympathetic coronary vasoconstrictor tone in the conscious dog // *Circ Res*. 1981;49(4):866–876. Doi: 10.1161/01.res.49.4.866.
23. Xinhao Liu, Dan Luo, Jie Zhang, Lei Duo. Distribution and relative expression of vasoactive receptors on arteries // *Sci Rep*. 2020;10(1):15383. Doi: 10.1038/s41598-020-72352-5.
24. Peterson DF, Bishop VS. Influences of selective sympathetic denervation on coronary reactive hyperemia in conscious dogs // *J Auton Nerv Syst*. 1980;2(1):47–59. Doi: 10.1016/0165-1838(80)90006-5.
25. Acad BA, Weiss HR. Chemical sympathectomy and utilization of coronary capillary reserve in rabbits // *Microvasc Res*. 1988;36(3):250–261. Doi: 10.1016/0026-2862(88)90026.
26. Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD, Mayer HE. Differences in direct effects of adrenergic stimuli on coronary, cutaneous, and muscular vessels // *J Clin Invest*. 1972; 51(2):279–287. Doi: 10.1172/JCI106812.
27. Hodgson JM, Cohen MD, Szentpetery S, Thames MD. Effects of regional alpha- and beta-blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans // *Circulation*. 1989;79(4):797–809. Doi: 10.1161/01.
28. Amenta C, Mione MC. Age-related changes in the noradrenergic innervation of the coronary arteries in old rats: a fluorescent histochemical study // *Auton Nerv Syst*. 1988; 22(3):247–251. Doi: 10.1016/0165-1838(88)90114-2.
29. Momen A, Mascarenhas V, Gahremanpour A, Gao Z, Moradkhan R, Kunselman A, Boehmer JP, Sinoway LI, Leuenberger UA. Coronary blood flow responses to physiological stress in humans // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 296(3):H854–861. Doi: 10.1152/ajpheart.01075.2007.
30. Maman SR, Vargas AF, Ahmad TA, Miller AJ, Gao Z, Leuenberger UA, Proctor DN, Muller MD. Beta-1 vs. beta-2 adrenergic control of coronary blood flow during isometric handgrip exercise in humans // *J Appl Physiol* (1985). 2017; 123(2):337–343. Doi: 10.1152/jappphysiol.00106.2017.
31. Prodel E, Cavalcanti T, Rocha HNM, Gondim ML, Mira PAC, Fisher JP, Nobrega ACL. Sympathetic regulation of coronary circulation during handgrip exercise and isolated muscle metaboreflex activation in men // *Exp Physiol*. 2021; 106(12):2400–2411.
32. van Mil ACCM, Tymko MM, Kerstens TP, Stembridge M, Green DJ, Ainslie PN, Thijssen DHJ. Similarity between carotid and coronary artery responses to sympathetic stimulation and the role of α_1 -receptors in humans // *J Appl Physiol* (1985). 2018;125(2):409–418. Doi: 10.1152/jappphysiol.00386.2017.
33. Ross AJ, Gao Z, Pollock JP, Leuenberger UA, Sinoway LI, Muller MD. β -Adrenergic receptor blockade impairs coronary exercise hyperemia in young men but not older men // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(10):H1497–H1503.
34. Chilian WM, Ackell PH. Transmural differences in sympathetic coronary constriction during exercise in the presence of coronary stenosis // *Circ Res*. 1988;62(2):216–225. Doi: 10.1161/01.res.62.2.216.
35. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Pontén J, Waagstein F, Ricksten SE. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease // *Anesthesiology*. 1990;73(5):840–847. Doi: 10.1097/00000542-199011000-00008.
36. Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC. Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram // *Am J Cardiol*. 1979; 43(6):1073–1079. Doi: 10.1016/0002-9149(79)90137-1.
37. Кулешова Э.В., Антонова И.В., Лоховинина Н.Л. и др. Изучение роли адренергической вазоконстрикции в развитии динамической коронарной обструкции у пациентов со стенокардией напряжения // *Кардиология*. – 1992. – Т. 32, № 1. – С. 22–25. [Kuleshova EV, Antonova IS, Lokhovinina NL i dr. Study of the role of adrenergic vasoconstriction in the development of dynamic coronary obstruction in patients with stress-induced stenocardia // *Kardiologiya*. 1992;32(1):22–25. (In Russ.)].
38. Longhurst JC. Coronary arteriolar vasoconstriction in myocardial ischaemia: reflexes, sympathetic nervous system, catecholamines // *Eur Heart J*. 1990;11(Suppl B):43–52.
39. Nakata T, Nagao K, Tsuchihashi K, Hashimoto A, Tanaka S, Iimura O. Regional cardiac sympathetic nerve dysfunction and the diagnostic efficacy of metaiodobenzylguanidine tomography in stable coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 1996;78(3):292–297. Doi: 10.1016/s0002-9149(96)00280-9.
40. Takano H, Nakamura T, Satou T, Umetani K, Watanabe A, Ishihara T, Mochizuki S, Kimura H, Honma H, Ikeda Y. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm // *Am J Cardiol*. 1995;75(5):324–329. Doi: 10.1016/s0002-9149(99)80547-5.
41. Deussen A, Busch P, Schipke J, Thämer V, Heusch G. Contribution of postsynaptic alpha 2-adrenoceptors to reflex sympathetic constriction of stenotic coronary vessels // *Basic Res Cardiol*. 1990;85(Suppl 1):193–206. Doi: 10.1007/978-3-662-11038-616.
42. Mochizuki S, Kimura H, Honma H, Ikeda Y. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in patients with coronary vasospasm // *Am J Cardiol*. 1995;75(5):324–329. Doi: 10.1016/s0002-9149(99)80547-5.
43. Kondo M, Fujiwara T, Miyazaki T, Terade M, Tabei R. Noradrenergic hyperinnervation may inhibit necrosis of coronary arterial smooth muscle cells in stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Virchows Arch*. 1997;430(1):71–75. Doi: 10.1007/BF01008019.
44. Baumgart D, Ehring T, Kowallik P, Guth BD, Krajcar M, Heusch G. Impact of alpha-adrenergic coronary vasoconstriction on the transmural myocardial blood flow distribution during humoral and neuronal adrenergic activation // *Circ Res*. 1993;73(5):869–886. Doi: 10.1161/01.res.73.5.869.
45. Hao Z, Jiang X, Sharafieh R, Shen S, Hand AR, Cone RE, O'Rourke J. Stimulated release of tissue plasminogen activator from artery wall sympathetic nerves: implications for stress-associated wall damage // *Stress*. 2005;8(2):141–149. Doi: 10.1080/10253890500168098.
46. van der Bijl P, Knuuti J, Delgado V, Bax J. Cardiac sympathetic innervation imaging with PET radiotracers // *Curr Cardiol Rep*. 2020;23(1):4. Doi: 10.1007/s11886-020-01432-9.
47. Svorkdal N. Treatment of inoperable coronary disease and refractory angina: spinal stimulators, epidurals, gene therapy, transmyocardial laser, and counterpulsation // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(1):43–58. Doi: 10.1177/108925320400800109.
48. De Vries J, De Jongste MJ, Spincemille G, Staal MJ. Spinal cord stimulation for ischemic heart disease and peripheral vascular disease // *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2007; 32:63–89. Doi: 10.1007/978-3-211-47423-5_4.
49. Nygård E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aldershvile J, Eliassen K, Kelbaek H. Effects of high thoracic epidural analgesia on myocardial blood flow in patients with ischemic

heart disease // Circulation. 2005;111(17):2165–2170. Doi: 10.1161/01.CIR.0000163551.33812.1A.

50. McCance AJ, Thompson PA, Forfar JC. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease // *Eur Heart J. 1993;14(6):751–757. Doi: 10.1093/eurheartj/14.6.751.*

Информация об авторах

Цырлин Виталий Александрович – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tsyrlinva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7767-8560.

Кузьменко Наталия Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6027-7325.

Плисс Михаил Гениевич – канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной физиологии и фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, зав. лабораторией

биофизики кровообращения, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pliss@niiekf.ru, ORCID: 0000-0002-1515-1616.

Authors information

Tsyrlin Vitaliy A., Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tsyrlinva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7767-8560.

Kuzmenko Nataliya V., Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Laboratory of Blood Circulation Biophysics, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6027-7325.

Pliss Mikhail G., Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; Head, Laboratory of Blood Circulation Biophysics, Research Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pliss@niiekf.ru, ORCID: 0000-0002-1515-1616.

УДК 615.275.4 : 616-08-039.73

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-14-18

Ю. В. ЛУКЬЯНОВ, М. С. БОГОМОЛОВ

Консервативное лечение пациентов с симптомом перемежающейся хромоты – потенциальная роль пропионил-L-карнитина (обзор)

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: docyvl@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2023 г.; принята к печати 12.05.2023 г.

Резюме

Системный атеросклероз может проявляться облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК), первым клиническим признаком которого является симптом перемежающейся хромоты, а объективным подтверждением наличия гемодинамически значимого поражения магистральных сосудов – снижение значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до 0,9 и менее. Лечение пациентов с ОАСНК направлено на облегчение симптомов хронической ишемии нижних конечностей и профилактику основных сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза. В статье рассматривается алгоритм ведения пациентов с ОАСНК, подчеркивается необходимость эффективной терапии перемежающейся хромоты. Рассмотрены причины ее возникновения, обсуждаются исследования фармакологических средств, используемых для ее лечения. В обзоре проанализированы результаты опубликованных клинических исследований влияния пропионил-L-карнитина на выраженность перемежающейся хромоты, оценена безопасность его использования. С учетом того, что терапевтические дозы пропионил-L-карнитина имеют хороший профиль безопасности и оказывают положительное влияние при ряде сопутствующих ОАСНК заболеваний, его назначение пациентам с симптомом перемежающейся хромоты следует признать особенно целесообразным. Хотя прием пропионил-L-карнитина, по-видимому, безопасен, долгосрочных доказательств его безвредности в настоящее время нет, что требует дальнейшего изучения этого препарата.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей, перемежающаяся хромота, пропионил-L-карнитин

Для цитирования: Лукьянов Ю. В., Богомолов М. С. Консервативное лечение пациентов с симптомом перемежающейся хромоты – потенциальная роль пропионил-L-карнитина (обзор). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):14–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-14-18.

UDC 615.275.4 : 616-08-039.73

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-14-18

Yu. V. LUKYANOV, M. S. BOGOMOLOV

Medical treatment of intermittent claudication patients: potential protective effects of propionyl-L-carnitine (review)

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

Received 20.02.2023; accepted 12.05.2023

Summary

Lower extremity peripheral arterial disease (PAD) is a manifestation of systemic atherosclerosis and is recognized by the ankle-brachial index (ABI). PAD patients' treatment addresses the relief of chronic leg ischemia and prevention of cardiovascular complications of atherosclerosis. The review describes the PAD patients' management, and highlights the necessity of intermittent claudication effective treatment with regard to its causes. We discuss the medications used for its treatment and analyze the results of reported clinical trials of propionyl-L-carnitine effect on intermittent claudication signs and evaluated its safety. Since the therapeutic doses of propionyl-L-carnitine are safe and have a positive effect on PAD patients with cardiovascular risks, it should be considered to have high clinical relevance in case of intermittent claudication. The propionyl-L-carnitine is considered to be safe in short-term period but its long-term safety evaluation is waiting for further researches.

Keywords: atherosclerosis obliterans of the lower limbs, chronic lower limb ischemia, intermittent claudication, propionyl-L-carnitine

For citation: Lukyanov Yu. V., Bogomolov M. S. Medical treatment of intermittent claudication patients: potential protective effects of propionyl-L-carnitine (review). Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(3):14–18. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-14-18.

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) является проявлением системного атеросклероза. Это заболевание редко встречается в возрасте до 50 лет, но поражает до 20 % людей в возрасте 75 лет и старше [1]. Наиболее доступным и достоверным методом неинвазивной диагностики ОАСНК является измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), т. е. отношения регистрируемого с помощью доплерографии систолического давления в передней и/или задней большеберцовой артериях каждой ноги к давлению в плечевой артерии. Значение ЛПИ менее 0,90 является достоверным признаком наличия гемодинамически значимых поражений артериального русла нижней конечности. В дополнение к указанию на наличие заболевания периферических артерий конечности, снижение значения ЛПИ также является показателем генерализованного атеросклероза, поскольку более низкие показатели этого индекса сопровождаются большей частотой сопутствующих коронарных и цереброваскулярных заболеваний, а также свидетельствует о наличии сердечно-сосудистых факторов риска. Хроническая ишемия нижних конечностей часто является маркером скрытого заболевания коронарных артерий, степень которого коррелирует с ЛПИ: снижение ЛПИ на 0,1 ниже 0,9 увеличивает относительный риск серьезного сердечно-сосудистого события на 10 %. Аналогичным образом, у четверти пациентов с ОАСНК выявляются гемодинамически значимые поражения сонных или почечных артерий.

Таким образом, двумя основными целями при лечении пациентов с ОАСНК являются облегчение симптомов хронической ишемии нижних конечностей и профилактика быстрого прогрессирования основных сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза путем строгого контроля сахарного диабета, коррекции избыточной массы тела и модификации других факторов риска [2]. Именно такой комплексный подход к консервативному лечению пациентов с ОАСНК представлен в отечественных клинических рекомендациях, где подчеркивается, что общая профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и участие мультидисциплинарной команды, представленной специалистами различного медицинского профиля, имеют важнейшее значение в ведении пациентов с ОАСНК. Алгоритм ведения пациентов с ОАСНК должен включать не только фармакологическое лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, но и нефармакологические меры, такие как прекращение курения, здоровое питание, снижение массы тела и регулярные физические нагрузки. Фармакологический компонент профилактики осложнений атеросклероза включает назначение статинов и антитромбоцитарную терапию. Кроме этого, для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, страдающих сахарным диабетом, должен быть обеспечен оптимальный контроль уровня глюкозы, а у пациентов с артериальной гипертензией – эффективная антигипертензивная терапия [3].

По данным многих исследований, такие меры, как отказ от курения, назначение антитромбоцитарных

препаратов и статинов не только улучшают прогноз в отношении сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза у пациентов с перемежающейся хромотой, но и способствуют некоторому увеличению безболевого и максимальной дистанций ходьбы [4, 5]. Однако для более существенной коррекции клинических проявлений хронической ишемии конечностей требуется проводить более эффективную терапию, направленную в первую очередь на снижение интенсивности перемежающейся хромоты.

Как известно, самым ранним клиническим проявлением ОАСНК, которое считается классическим, является симптом перемежающейся хромоты – боль в икроножных мышцах, закономерно возникающая при прохождении определенной дистанции и проходящая в течение 5–10 минут после прекращения ходьбы. Пациенты, страдающие ОАСНК, вынуждены ограничивать свои передвижения или снижают скорость ходьбы, чтобы избежать болей в ногах. По сравнению с людьми без ОАСНК, у людей с этим заболеванием примерно в два раза выше смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность и серьезные коронарные события при 10-летнем наблюдении. При естественном течении в результате прогрессирования заболевания примерно у 11 % людей с ОАСНК развивается критическая ишемия, угрожающая потерей конечности [6, 7].

В современной концепции ведения пациентов с ОАСНК признается, что лечебная физкультура является наиболее эффективной формой лечения симптомов перемежающейся хромоты у всех пациентов. Самое очевидное улучшение наблюдается при занятиях 3 раза в неделю, форма упражнений – ходьба до появления почти максимальной боли не менее, чем по 30 минут 3–5 раз в неделю, а общая длительность программы составляет 6 месяцев и более [3]. При этом лечебная физкультура под наблюдением врача более эффективна, чем лечебная физкультура без наблюдения [8]. При этом и контролируемые инструктором упражнения на беговой дорожке, и эффективные домашние упражнения увеличивают 6-минутную ходьбу на 30–53 м, что соответствует клинически значимым изменениям. Однако эффективные программы упражнений на дому требуют поведенческих методов, также включающих контроль со стороны тренера [9]. Таким образом, тренировочная ходьба в настоящее время общепризнанна как наиболее эффективное средство для улучшения способности ходить у пациентов с ОАСНК, и она всегда должна назначаться в дополнение к фармакологическому лечению [9, 10].

Большое число различных фармакологических средств было рекомендовано для лечения перемежающейся хромоты, но ни одно из них не получило однозначного признания во всем мире. По данным рандомизированных исследований, лишь некоторые из них демонстрируют легкое или умеренное улучшение показателей ходьбы и включены в клинические рекомендации в разных странах. К их числу относятся следующие фармакологические препараты, которые по данным результатов клинических исследований могут увеличивать дистанцию безболевого ходьбы:

цилостазол, нафтидрофурил, пентоксифиллин, ницерголин, карнитин и пропионил-L-карнитин [10].

В действующих на настоящее время отечественных «Национальных рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей» приоритет отдается цилостазолу, как препарату, имеющему наиболее высокий уровень доказательности его эффективности в отношении улучшения показателей ходьбы у пациентов с ОАСНК.

Цилостазол – ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа, повышающий концентрацию цАМФ. Согласно базе данных систематических обзоров Cochrane, включающей 15 двойных слепых рандомизированных клинических исследований с общим числом участников 3718, применение цилостазола было связано с существенным уменьшением выраженности симптомов перемежающейся хромоты. Цилостазол официально разрешен к применению в РФ в 2018 г. До этого в нашей стране активно использовался другой ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа – пентоксифиллин. Прямое сравнение пентоксифиллина с цилостазолом показало, что, хотя последний в большей степени увеличивает дистанцию безболевого ходьбы (на 107 м – 54 % vs на 64 м – 30 %), частота побочных эффектов при приеме цилостазола была значительно выше [3]. Следует подчеркнуть, что цилостазол имеет большое количество противопоказаний к его назначению, к числу которых относятся хроническая сердечная недостаточность; пролиферативная диабетическая ретинопатия, плохо контролируемая артериальная гипертензия; нарушения сердечного ритма (вне зависимости от наличия или отсутствия адекватной антиаритмической терапии); тяжелая тахикардия в анамнезе; нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; одновременный прием двух или более антиагрегантных или антикоагулянтных лекарственных средств (например, ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, гепарина, варфарина, аценокумарола, дабигатрана, ривароксабана или апиксабана); одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 или CYP2C19 (например, циметидина, омепразола) и т. п. [11]. Все перечисленные состояния очень часто встречаются у пациентов с ОАСНК в качестве сопутствующих заболеваний, что резко сужает круг пациентов, которым цилостазол может быть назначен для лечения симптомов перемежающейся хромоты без нарушения действующей инструкции.

В реальной медицинской практике предпочтительно иметь возможность использовать препарат с наименьшим количеством противопоказаний, но обладающий сопоставимой терапевтической эффективностью. К числу таких средств относится пропионил-L-карнитин – препарат, обладающий метаболическим действием, важный кофактор метаболизма скелетных мышц, который может облегчить симптомы ОАСНК за счет повышения эффективности работы мышц при физической нагрузке [12].

Патофизиологически боль в мышцах при перемежающейся хромоте возникает в результате несоответствия между потребностью мышц в кислороде и

способностью артериальной системы обеспечить его адекватную доставку. Таким образом, при ходьбе редуцированная в результате окклюзии магистральных артерий конечности перфузия икроножных мышц не позволяет в достаточной степени увеличить приток крови, чтобы соответствовать метаболическим потребностям. Этот порочный круг ишемии, вызванной физической нагрузкой, за которой следует реперфузия, приводит к образованию активных форм кислорода, которые впоследствии вызывают аномальный метаболизм миоцитов и, наконец, нарушение сократительной способности [13].

У пациентов с заболеваниями периферических артерий развиваются метаболические нарушения в скелетных мышцах нижней конечности. Таким образом, хромота – это не просто результат снижения интенсивности кровотока. Кроме этого, важной составляющей патофизиологии заболевания, требующей медикаментозной коррекции, являются и изменения в метаболизме скелетных мышц. L-карнитин и пропионил-L-карнитин позитивно воздействуют на окислительный метаболизм скелетных мышц и этим уменьшают выраженность перемежающейся хромоты у пациентов с ОАСНК. Специальные исследования показали, что L-карнитин облегчает мышечные повреждения, уменьшает маркеры клеточной деструкции, а также формирование свободных радикалов, что сопровождается ослаблением мышечной болезненности. Пропионил-L-карнитин является ацильным производным левокарнитина (L-карнитин). L-карнитин – это эндогенный четвертичный амин, который поступает в организм с пищевыми продуктами животного происхождения или синтезируется эндогенно из незаменимых аминокислот – метионина и лизина – в почках, печени и головном мозге [14].

В двух многоцентровых исследованиях, в которых приняли участие в общей сложности 730 пациентов, начальная и максимальная дистанция ходьбы по беговой дорожке улучшилась на фоне приема пропионил-L-карнитина [12, 15]. Препарат также улучшает качество жизни пациентов и имеет минимальные побочные эффекты [16].

По данным опубликованного в 2021 г. систематического обзора библиотеки Cochrane, основанного на анализе 12 клинических исследований, включавших 1423 участника, у получавших пропионил-L-карнитин пациентов отмечалось легкое или умеренное увеличение расстояния ходьбы по сравнению с пациентами из группы плацебо, а профили безопасности были аналогичными, с умеренной общей достоверностью доказательств. Авторы обзора отмечают, что хотя в клинической практике пропионил-L-карнитин может рассматриваться как альтернатива или адъювант к стандартному лечению, когда такие методы лечения оказываются противопоказанными или неэффективными, они не нашли данных рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), сравнивающих пропионил-L-карнитин со стандартным лечением, чтобы непосредственно поддержать такое использование [17].

В другом недавно опубликованном обзоре клинических исследований, посвященных влиянию

пропионил-L-карнитина на выраженность перемежающейся хромоты, отмечена его способность устранять вторичный дефицит карнитина в мышцах у пациентов с ОАСНК, что значительно улучшало способность пациентов к ходьбе вследствие усиления кровотока и снабжения кислородом мышечной ткани за счет улучшения функции эндотелия, что уменьшало вызванные гипоксией клеточные и биохимические нарушения [1]. Кроме того, в данном обзоре отмечена потенциальная возможность комбинированного назначения пропионил-L-карнитина и цилостазола, что, по данным одного из анализируемых в обзоре исследований [18], улучшает результаты лечения пациентов с ОАСНК.

С учетом того, что терапевтические дозы пропионил-L-карнитина имеют хороший профиль безопасности и оказывают положительное влияние при таких часто встречающихся у больных ОАСНК сопутствующих заболеваниях, как хроническая сердечная недостаточность, различные типы кардиомиопатий, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и артериальная гипертензия, его назначение пациентам с симптомом перемежающейся хромоты следует признать особенно целесообразным [19, 20].

Заключение

Результаты многочисленных исследований показали, что пропионил-L-карнитин может эффективно снижать интенсивность перемежающейся хромоты за счет увеличения максимального времени и расстояния ходьбы. Польза от включения пропионил-L-карнитина в комплекс консервативной терапии пациентов с ОАСНК может быть выше или сопоставимой по сравнению с другими препаратами (цилостазол, нафтидрофурил оксалат и пентоксифиллин). Несмотря на то, что в клинических исследованиях использовались разные переменные, они показали благоприятные результаты при добавлении пропионил-L-карнитина в схему лечения пациентов с перемежающейся хромотой при заболеваниях периферических артерий, увеличивая расстояние ходьбы по сравнению с плацебо [1].

Хотя прием пропионил-L-карнитина, по-видимому, не вызывает каких-либо опасений по поводу безопасности, долгосрочных доказательств этому в настоящее время нет. Необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения эффективности этого препарата в отношении улучшения физической работоспособности у пациентов с симптомом перемежающейся хромоты.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Tama B, Fabara SP, Zarrate D, Sohail AA. Effectiveness of propionyl-L-carnitine supplementation on exercise performance in intermittent claudication: a systematic review // *Cureus*. 2021;13(8):e17592. Doi: 10.7759/cureus.17592.
2. O'Connell PR, McCaskie AW, Sayers RD. Bailey and Love's Short Practice of Surgery, 28th edition // Boca Raton, CRC Press, 2023:1696.

3. Бокерия Л.А., Покровский А.В., Акчурин Р.С. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. – М.: 2019. – 89 с. [Bokeriya LA, Pokrovskiy AV, Akchurin RS i dr. *Natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arteriy nizhnikh konechnostey*. Moscow, 2019:89. (In Russ.)].
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997. Doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
5. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(4):463–474. Doi: 10.1016/j.ejvs.2009.06.002.
6. Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality // *JAMA*. 2008;300(2):197–208. Doi: 10.1001/jama.300.2.197.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus Ch, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-Th, Corrà U, Cosyns B, Deaton Ch, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Löchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–2381. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
8. Fokkenrood HJP, Bendermacher BLW, Lauret GJ, Willigendael EM, Prins MH, Teijink JAW. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication // *Cochrane database Syst Rev*. 2013;8(CD005263). Doi: 10.1002/14651858.CD005263.pub3.
9. Polonsky TS, McDermott MM. Lower Extremity Peripheral Artery Disease Without Chronic Limb-Threatening Ischemia. A Review // *JAMA*. 2021;325(21):2188–2198. Doi: 10.1001/jama.2021.2126.
10. Andreozzi GM. Propionyl L-carnitine: intermittent claudication and peripheral arterial disease // *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(16):2697–2707. Doi: 10.1517/14656560903215871.
11. Caïm ГП/ТС. URL: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/?filters%5Binn%5D%5Binn%5D%5B0%5D%5Bbid%5D%5D=be2edc1a-4eb9-492b-9e04-b9611c059395> (дата обращения 01.02.23).

12. Hiatt WR, Regensteiner JG, Creager MA, Hirsch AT, Cooke JP, Olin JW, Gorbunov GN, Isner J, Lukjanov YuV, Tsiashvili MSh, Zabelskaya TF, Amato A. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication // *Am J Med.* 2001;110(8):616–622. Doi: 10.1016/s0002-9343(01)00704-5.

13. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral artery disease: past, present, and future // *Am J Med.* 2019;132(10):1133–41. Doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.043.

14. Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A. L-Carnitine supplementation in recovery after exercise // *Nutrients.* 2018;10(3):349. Doi: 10.3390/nu10030349.

15. Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication // *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(5):1618–1624. Doi: 10.1016/S0735-1097(99)00373-3.

16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(Suppl 1):1–75. Doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.

17. Kamoen V, Vander Stichele R, Campens L, De Bacquer D, Van Bortel L, de Backer TLM. Propionyl-L-carnitine for intermittent claudication // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(CD010117). Doi: 10.1002/14651858.CD010117.pub2.

18. Goldenberg NA, Krantz MJ, Hiatt WR. L-Carnitine plus cilostazol versus cilostazol alone for the treatment of claudication in patients with peripheral artery disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial // *Vasc Med.* 2012;(17):145–54. Doi: 10.1177/1358863X12442264.

19. Юценко А.Ю. L-карнитин в реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Вестн.*

физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 80–84. [Iushchenko AY. L-carnitine in rehabilitation of patients with cardiovascular diseases // *Vestn. fizioterapii i kurortologii.* 2020;26(4):80–84. (In Russ.)]. Doi: 10.37279/2413-0478-2020-26-4-80-84.

20. Сизова ЖМ, Ших ЕВ, Махова АА. Применение L-карнитина в общей врачебной практике // *Врач.* – 2019. – Т. 91, № 1. – С. 114–120. [Sizova Zh, Shikh E, Makhova A. Use of L-carnitine in general medical practice // *Vrach.* 2019;(4):20–27. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2019.01.000040.

Информация об авторах

Лукьянов Юрий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИЦ сердечно-сосудистой хирургии и неотложной медицины, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: docyvl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0147-633X.

Богомолов Михаил Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской хирургии, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: stomspb@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1072-143X.

Authors information

Lukyanov Yuriy V. – MD, Professor, Leading Researcher, Cardiovascular Surgery and Emergency Medicine Research Centre, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: docyvl@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0147-633X.

Bogomolov Mikhail S. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: stomspb@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1072-143X.

УДК 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33

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

Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток

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. Большевикская, 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: v.t.i@bk.ru

Статья поступила в редакцию 12.04.2023 г.; принята к печати 03.06.2023 г.

Резюме

Проблема клеточного старения является ключевой в определении механизмов старения организма в целом и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Изучение факторов, вызывающих активацию программы клеточного старения эндотелия, является важным аспектом расширения превентивных anti-age технологий, направленных на замедление данного процесса и снижения риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. В данном обзоре освещены современные представления о факторах старения эндотелиальных клеток с акцентом на роль эндогенных изменений гомеостаза эндотелиальных клеток, их предшественниц и микроокружения. В качестве предполагаемых механизмов старения эндотелия рассмотрены дисрегуляция клеточного цикла, митохондриальная дисфункция, изменение гомеостаза белков, истощение пула эндотелиальных клеток-предшественников, а также изменение регуляции программ апоптоза и аутофагии.

Ключевые слова: эндотелий, старение, сенесцентный фенотип, маркеры старения

Для цитирования: Власова Т. И., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):19–33. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.

UDC 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33

Т. И. VLASOVA¹, N. N. PETRISHCHEV², T. D. VLASOV²

Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells

¹ Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia 68, Bolshevistskaya str., Saransk, Russia, 430000

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: v.t.i@bk.ru

Received 12.04.2023; accepted 03.06.2023

Summary

The problem of cellular aging is a key one in determining the mechanisms of organism aging and the development of age-associated diseases. The study of the cause factors of the endothelial cellular aging program activation is an important aspect of expanding preventive anti-age technologies aimed at slowing down this process and reducing the risk of cardiovascular system diseases. This review highlights current ideas about the factors of endothelial cell aging and the role of endogenous changes in the homeostasis of endothelial cells, their precursors, and the microenvironment. Cell cycle dysregulation, mitochondrial dysfunction, changes in protein homeostasis, depletion of the endothelial progenitor cells pool and changes in the regulation of apoptosis and autophagy programs are considered as mechanisms of endothelium aging.

Keywords: endothelium, aging, senescence-associated phenotype, aging markers

For citation: Vlasova T. I., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(3):19–33. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.

«Уметь быть старым – это искусство, которым владеют лишь немногие»

Франсуа де Ларошфуко (1613–1680)

Введение

Проблема старения занимает человеческое сознание со времен первых цивилизаций. Несмотря на естественность возрастных изменений организ-

ма человека как неизбежного компонента жизни, рассмотрение данных процессов выходит далеко за рамки физиологии. Факт заключается не только в понимании того, что вероятность развития соматических заболеваний закономерно увеличивается с возрастом, но и в справедливости обратного постулата, сформулированного еще Аристотелем, что «...болезнь есть приобретенная старость».

В настоящее время увеличение среднего возраста представляет собой серьезную глобальную проблему для здоровья населения планеты, что связано с увеличением распространенности таких возраст-зависимых заболеваний, как атеросклероз, нейродегенеративные и онкологические болезни [1–4].

Последние десятилетия фокус внимания исследователей направлен на изучение клеточного старения (количество статей в базе PubMed по результатам поиска по ключевым словам «cell senescence» за период с 2012 до 2022 гг. возросло с 1918 до 3342) как патофизиологической основы развития возраст-ассоциированных заболеваний [5]. История изучения старения эукариотической клетки насчитывает более ста лет от экспериментов А. Карреля и Л. Хейфлика с клеточными культурами до современных исследований *in vitro* и *in vivo* с использованием экспериментальных моделей на животных [6]. За этот период понимание механизмов клеточного старения претерпевало неоднократную смену парадигм от отрицания данного феномена («о возможности продления на неопределенный срок жизни тканей, выделенных из организма» А. Carrel [7]) до современной концепции антагонистической плейотропии клеточного старения [8–10]. Согласно консенсусу Международной ассоциации клеточного старения (ICSA) феномен старения клетки определяется как состояние, вызванное стрессовыми воздействиями и определенными физиологическими процессами и характеризующееся длительной и, как правило, необратимой остановкой клеточного цикла на фоне макромолекулярных повреждений при наличии особенностей секреторной и метаболической активности [11]. Большое количество работ, посвященных изучению факторов, механизмов и проявлений клеточного старения, описывают изменения в фибробластах и эпителиальных клетках как *in vivo*, так и *in vitro*. Причем выявленные маркеры клеточного старения не одинаково определены и значимы для разных типов клеток. Данный факт затрудняет возможность экстраполяции полученных данных с одного типа клеток на другой и актуализирует проблему изучения как универсальных, так и специфических механизмов старения в различных типах клеток.

В последние годы повышенный интерес исследователей привлекает проблема старения эндотелиальных клеток, учитывая их особую роль в регуляции гемоваскулярного гомеостаза и обеспечении адаптивных реакций сосудов [12]. Избыточное появление и патологическое накопление стареющих клеток связано с целым рядом заболеваний и возраст-ассоциированных изменений различных систем органов. Старение эндотелиальных клеток (ЭК) сосудов является одной из причин эндотелиальной дисфункции, поэтому нередко играет ключевую роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13, 14].

Таким образом, проблема клеточного старения является ключевой в определении механизмов старения организма в целом и развития возраст-ассоциированных заболеваний в частности. Изучение патогенеза старения эндотелиальных клеток является перспек-

тивным в расширении представлений о дезадаптивном ремоделировании эндотелия при хронологическом и индуцированном старении и является основой в плане поиска новых мишеней для фармакологической регуляции сенесцентной трансформации фенотипа ЭК. В данном обзоре освещены современные представления о факторах, механизмах старения ЭК.

***Vive ut vivas.* Регенерация и репарация эндотелия**

В настоящее время эндотелий описывается как клеточный монослой мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, обладающий аутокринной, паракринной и эндокринной активностью и выполняющий многочисленные функции [15]. ЭК проявляют высокоспециализированную и гетерогенную природу, а их фенотипы различаются между органами [16, 17]. Проект эндотелиального атласа и консорциум Tabula Muris значительно расширили текущее понимание гетерогенности ЭК на уровне транскриптома в каждом конкретном типе ткани. Ключевым выводом, сделанным на основе этих двух наборов данных, был тот факт, что гетерогенность ЭК определяется соответствующей функцией органа/ткани [18].

Основная задача эндотелия – динамическое поддержание гемоваскулярного гомеостаза в соответствии с постоянно меняющимися условиями – определяет его высокую адаптационную лабильность. Различные химические и физические стимулы, активируя пути внутриклеточного сигналинга, определяют формирование физиологического или патологического фенотипа с включением различных программ клеточного поведения в зависимости от условий и потребностей микроокружения [15].

Эндотелий может быстро адаптироваться к физиологическим или патофизиологическим изменениям, но прогрессирующая дегенерация, вызванная старением и непрерывным воздействием факторов окружающей среды, может значительно препятствовать механизмам восстановления и поддержания эндотелия [4, 19]. Эндотелиальные клетки обладают значительным пролиферативным потенциалом, который можно наблюдать *in vivo*, например, при эмбриональном и постнатальном росте организма, заживлении ран, а также *in vitro* в клеточных культурах. При этом в состоянии покоя эндотелий *in vivo* имеет низкую скорость обновления клеток [20].

Данный показатель определяется фенотипом эндотелия, видом и локализацией сосуда. Наибольшая скорость обновления эндотелиальных клеток в физиологических условиях отмечается в сосудах печени, наименьшая – в сосудах головного мозга. Среднее время жизни клетки интактного эндотелия варьирует от 47 до 23000 дней и не зависит от скорости пролиферации данной ткани [21]. Однако, по мнению некоторых авторов, крайние значения являются нетипичными и в целом время обновления эндотелия здоровой ткани нужно оценивать в 100–1000 дней [22]. Причем эти данные получены в экспериментах на мышах, поэтому их только условно можно пере-

нести на человека, у которого, вероятно, скорость обновления эндотелия меньше. При патологических состояниях, связанных с дисфункцией или повреждением эндотелия, скорость обновления ЭК увеличивается. Триггерами пролиферативной индукции ЭК являются сигналы от апоптотических, поврежденных или стареющих клеток.

Источниками новых ЭК могут являться зрелые клетки внутренней выстилки сосуда, тканевые резидентные эндотелиальные клетки-предшественницы (ТЭКП) и костномозговые (миелоидные) эндотелиальные клетки-предшественницы (МЭКП).

Зрелые ЭК могут пролиферировать в нормальных и патологических условиях при стимуляции факторами роста, такими как VEGF, FGF, ангиопоэтин и др. [23]. Так, например, в работе He и др. было показано, что у мыши новая сосудистая сеть сердца после повреждения формируется из ранее существовавших зрелых ЭК [24].

Большое внимание исследователей в последнее десятилетие приковано к резидентным тканеспецифичным эндотелиальным клеткам-предшественницам (ТЭКП) [19, 25]. Особая роль отводится данным клеткам при регенерации эндотелия в патологических условиях. Считается, что они не только служат активным пулом для восстановления эндотелия, но и регулируют процесс регенерации органа при его повреждении. ТЭКП формируют специализированные сосудистые ниши, которые в ответ на стимул вырабатывают определенные наборы факторов роста (ангиокринные факторы), активно участвующие в индукции пролиферации и дифференцировки тканеспецифичных резидентных стволовых клеток и клеток-предшественников в специализированные функциональные клетки данной ткани [26–28]. Фенотипическое и функциональное разнообразие ТЭКП в тканях определяется органоспецифической и ситуационной изоляцией этих клеток [29].

Эндотелиальные клетки-предшественницы костного мозга (МЭКП) или миелоидные ангиогенные клетки, практически не участвуют в процессах физиологической регенерации, но принимают активное участие в репаративных процессах. В частности, инфузия эндотелиальных прогениторных клеток костного мозга способствует практически полной коррекции индуцированного поражения печени [30–33]. В исследовании E. Ricottini с соавторами показано, что МЭКП могут способствовать эндогенному восстановлению сосудов после кардиохирургических вмешательств, что сопряжено с кардиопротекцией и снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [34]. В настоящее время считается, что трансплантированные экзогенные МЭКП стимулируют регенерацию эндотелия по паракринному механизму [35].

После эндотелиального повреждения процесс репарации сосудов включает восстановление функционального эндотелиального монослоя (т. е. эндотелиальную регенерацию) и создание эндотелиальных соединений для формирования полупроницаемого барьера. Поврежденные ЭК и другие клетки, такие как стволовые клетки/клетки-предшественницы, вы-

свобождают ангиогенные и хемотаксические факторы и способствуют регенерации эндотелия. Важная роль в механизме эндотелиальной пролиферации отводится активации сигнального пути Notch1 и фактора транскрипции FoxM1.

Особое значение в регуляции процесса пролиферации ЭК играют гладкомышечные клетки стенки сосудов. Они рецептор-опосредованно инициируют пролиферацию ЭК через BMPR2, а также выделяют различные факторы (например, CXCL7), чтобы активировать передачу сигналов CCR2 в соседние ЭК и способствовать их миграции для реэндотелизации [19, 36].

Дополнительного внимания заслуживают перicyты в поддержании выживания ЭК, формировании барьеров, иммунного ответа, а также в регуляции заживления ран. Перicyты взаимодействуют с ЭК, участвуют в формировании базальных мембран сосудов и способствуют их созреванию [37–40].

Одной из программ клеточного поведения, характеризующейся ограничением пролиферации, способности к регенерации и изменением клеточных функций, является старение ЭК. В основе активации данной программы лежит накопление макромолекулярных повреждений, вызывающих необратимую остановку клеточного цикла и изменение фенотипа ЭК. Накопление сенесцентных клеток в эндотелии существенно снижает регенеративные возможности эндотелия сосудов и приводит к неблагоприятным структурным изменениям стенки сосуда и ассоциированным с ними развитием ССЗ. В настоящее время ведется активное изучение факторов, активирующих программу клеточного старения и его механизмов.

Факторы и механизмы старения эндотелия

Определение факторов, вызывающих активацию программы клеточного старения эндотелия, является важным аспектом расширения превентивных anti-age технологий, направленных на замедление данного процесса и снижения риска развития ССЗ. Клетки могут подвергаться старению независимо от возраста организма под влиянием большого количества внешних факторов [41–43].

В связи с этим принято выделять хронологическое (репликативное) и преждевременное (индуцированное) старение. Последнее определяет межиндивидуальную неоднородность одновозрастной выборки с точки зрения риска развития новых заболеваний, инвалидности или смерти [44, 45].

Наличие хронологического старения как физиологического феномена и индуцированного преждевременного старения как компонента патологических процессов ставит вопрос о роли каждого из триггерных факторов. Ускоренное биологическое старение ЭК может накладываться на эффекты хронологического старения, как, например, при атеросклерозе у пожилых людей [46].

В настоящее время к факторам, инициирующим преждевременное старение ЭК, относят экзогенные влияния и изменения гомеостаза микроокружения ЭК и их предшественниц, характеризующиеся накоплением в интерстиции и плазме крови метаболитов и

биологически активных веществ, способствующих макромолекулярным внутриклеточным повреждениям и формированию сенесцентного фенотипа ЭК.

К экзогенным влияниям относят действие факторов физической, химической и биологической природы, таких как ионизирующая радиация [47], канцерогены, лекарственные препараты, токсины [48, 49], ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны и метаболиты, производимые патогенными микроорганизмами [50].

Изменения гомеостаза микроокружения ЭК связывают с окислительным стрессом, воспалением, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперурикемией, гипергликемией, дислипидемией, стойким изменением гидродинамических влияний и др.

Окислительный стресс является одним из универсальных механизмов клеточного повреждения и связан с гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), повреждающих макромолекулы клетки. «Свободнорадикальная теория старения» долгое время была одной из основных концепций, лежащих в основе как хронологического, так и индуцированного старения. Физиологические уровни АФК необходимы для поддержания нормальной клеточной функции, но гиперпродукция АФК вызывает патологические эффекты, такие как изменения транскрипции ДНК, прерывание многочисленных окислительно-восстановительных сигнальных путей, нарушение клеточной структуры и функции. НАДФН-оксидаза (NOX) является одним из важных внутриклеточных ферментов, ответственных за продукцию АФК. Было обнаружено, что определенные изоформы NOX сопряжены с дисфункцией ЭК при атеросклерозе, артериальной гипертензии и сахарном диабете. Микровезикулы сенесцентных ЭК, выделенные у пациентов с острым коронарным синдромом, вызывали старение культуры ЭК посредством NOX-опосредованной активации протеинкиназ и фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы В. Вызванное окислительным стрессом повреждение является движущим фактором преждевременного старения ЭК и развития ССЗ, связанных с возрастом [12, 52].

Одной из частых клинических ситуаций повышения интенсивности свободнорадикального окисления в условиях патологии является **воспаление**.

В обзоре С. Franceschi и J. Campisi (2014) старение представлено как хронический, системный, слабовыраженный провоспалительный статус. Данное направление исследований привело к активному использованию термина «inflammaging» [53–55].

Воспаление как типовой патологический процесс активно регулируется ЭК наряду с лейкоцитами, фибробластами и другими клеточными элементами. При остром воспалении в ответ на цитокиновую стимуляцию ЭК проходит ряд адаптивных изменений (провоспалительная активация эндотелия), позволяющих оптимально регулировать микрогемодинамику в очаге воспаления, способствуя разрешению процесса. После устранения альтеративного агента обратимо поврежденные ЭК восстанавливают свой «противовоспалительный» фенотип, а необратимо

поврежденные – погибают путем некроза/апоптоза и элиминируются с последующей регенерацией микрососудов и активацией механизмов ангиогенеза [15].

Совсем иная ситуация складывается при хроническом воспалении. Длительное действие первичных и вторичных альтеративных агентов приводит к дезадаптивному ремоделированию эндотелия, способствуя формированию эндотелиальной дисфункции – типовому патологическому состоянию, ассоциированному со многими возраст-зависимыми заболеваниями [13, 26, 56]. Действительно, продолжительное воздействие ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) вызывает преждевременное старение ЭК как компонент дисфункционального ремоделирования, связанного с длительной активацией NF- κ B и Nlrp3, что подтверждает роль воспаления в старении ЭК [57, 58, 59].

Дисметаболические явления. Дислипидемия как компонент нарушения липидного метаболизма является фактором риска многих возраст-ассоциированных заболеваний, характеризующихся увеличением жесткости сосудистой стенки. Важную роль в формировании сенесцентного фенотипа ЭК и патогенезе сосудистого старения играет дисфункция периваскулярной жировой ткани, прилегающей к стенке сосуда. Периваскулярная жировая ткань служит не только структурным компонентом, присутствующим в большинстве артерий, но и источником большого количества молекул с различными эффектами, которые могут воздействовать на эндотелий эндокринным и паракринным путем [60].

Повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови считается одним из факторов риска старения ЭК, эндотелиальной дисфункции и ассоциированных с ними ССЗ [61, 62]. Было показано, что мочевая кислота вызывает старение ЭК за счет повышенной экспрессии белков, участвующих в передаче сигналов ангиотензина II, индукции окислительного стресса и увеличении активности ксантиноксидазы [61, 63].

Другим значимым дисметаболическим фактором, индуцирующим старение ЭК, является гипергликемия. В исследовании Shosha E. et al. (2018) показано, что повышение активности фермента уреогидролазы аргиназы 1 играет решающую роль в индуцированном диабетом старении ЭК сетчатки [64, 65].

Большое количество исследований посвящено изучению роли **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)** в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний. Многократно показано, что аномальная активация РААС приводит к старению и дисфункции ЭК. Ангиотензин II (АТ II) способствует увеличению связанной со старением активности бета-галактозидазы – биомаркера клеточного старения в культивируемых ЭК человека [66]. Ингибирование ангиотензин-превращающего фермента, блокада рецептора к АТ II типа 1 (AT1R) увеличивают продолжительность жизни за счет улучшения функции ЭК, что связывают со снижением образования митохондриального разобщающего белка 2 и повышением способности ЭК к синтезу макроэргов [67, 68]. Кроме того, альдостерон и повышенное содержание соли в рационе увеличивают экспрессию эпителиальных

Факторы и механизмы старения эндотелиальных клеток

Factors and mechanisms of endothelial cells aging

Факторы старения ЭК	Механизмы старения ЭК
Экзогенные: • ионизирующая радиация [52] • канцерогены, лекарственные препараты, токсины [52, 53] • молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами, метаболиты микроорганизмов [55] Эндогенные: • оксидативный стресс [56, 57] • хроническое воспаление [17, 19, 24, 26, 58–62] • дисметаболические явления (дислипидемия, гиперурикемия, гипергликемия) [63–68] • гиперактивация РААС [69–72] • изменение гидродинамических влияний [73,74]	Дисрегуляция клеточного цикла: • повреждение ДНК [81, 82] • недостаточность репарации ДНК [84] • укорочение теломер [12, 85] • нарушение эпигенетической регуляции [88–96] • ингибирование циклин-зависимых киназ [73, 75–82] Митохондриальная дисфункция [51, 97] Изменение белкового гомеостаза [98–103] Истощение пула эндотелиальных клеток-предшественников [51, 106] Изменение активации программы апоптоза и аутофагии [104, 105]

Na⁺ каналов (ENaC) на поверхности ЭК, что приводит к снижению продукции оксида азота NO и повышению жесткости цитоскелета [69].

Особое значение в индукции сенесцентного фенотипа ЭК принадлежит **изменениям гидродинамических влияний** на ЭК [70]. Достаточно давно известно, что нарушенный кровоток ускоряет старение ЭК. Одним из доказательств справедливости этого положения является то, что в месте бифуркации подвздошной артерии теломеры ЭК заметно короче [71].

Таким образом, факторы, индуцирующие старение ЭК, достаточно разнообразны и могут иметь экзогенное и эндогенное происхождение (таблица).

Несмотря на большое количество агентов и их природу, следует отметить некоторую универсальность их результирующих эффектов. Накопление повреждений макромолекул приводит в итоге к остановке клеточного цикла и формированию сенесцентного фенотипа с характерной метаболической и секреторной активностью.

Рассматривая **механизмы старения ЭК**, следует выделить: дисрегуляцию клеточного цикла, митохондриальную дисфункцию, изменение синтеза белков, истощение пула эндотелиальных клеток-предшественниц, изменение регуляции программ апоптоза и аутофагии (рисунок).

Дисрегуляция клеточного цикла. Основными механизмами остановки клеточного цикла являются прямое повреждение ДНК (включая укорочение теломер), нарушение эпигенетической регуляции транскрипции генов и ингибирование циклинзависимых киназ.

Клеточный цикл контролируется циклинзависимыми киназами (CDK) и их ингибиторами. В стареющих клетках повышенные уровни ингибиторов циклинзависимых киназ способствуют блокаде клеточного цикла в фазе G1/S. Показано, что сигналы остановки клеточного цикла в большинстве случаев сходятся на путях p53-cdkn1a (p21) и/или (RB)-cdkn2a (p16) [70, 72]. Повышение экспрессии p21 и p16 обнаружено при старении в ЭК мыши [73–75], что также подтверждает роль данных путей остановки клеточного цикла эндотелиоцитов.

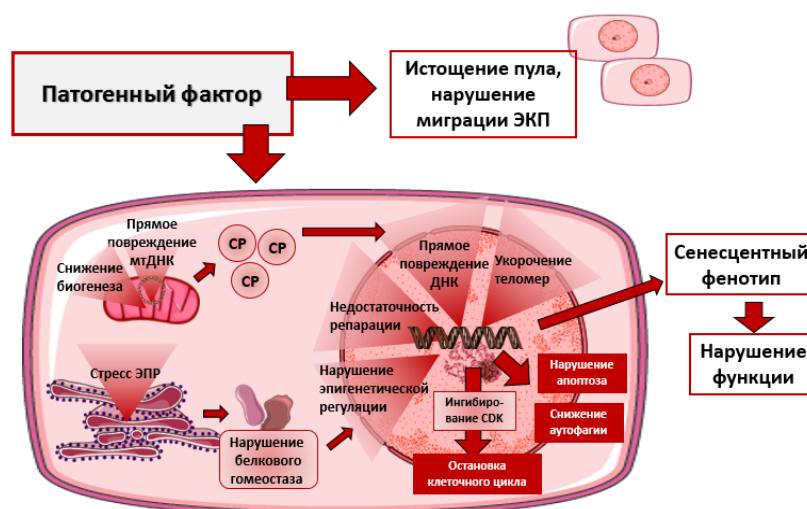
Стимулами для экспрессии и активации ингибиторов циклинзависимых киназ являются повреждение

ДНК, дисфункция теломер и нарушение эпигенетической регуляции транскрипции генов [76, 77].

Повреждения ДНК при неэффективности/недостаточности репарации могут привести к необратимой остановке роста. В настоящее время расширяется список генов, мутации в которых являются значимыми в процессе старения ЭК. Показано, что гены аполипопротеина E, белка forkhead box O1, IL-6, Sirt6, аргининосукцинатсинтазы 1, NOX4, аквапорины 1, p15 и p16 функционально связаны со старением ЭК [78, 79].

В качестве защитной реакции накопление невосстановленных повреждений ДНК запускает ряд биологических путей, позволяющих избежать вредных последствий геномной нестабильности из-за остановки клеточной пролиферации и клеточного старения. Было обнаружено, что гены белков, участвующих в репарации ДНК, такие как полиАДФ-рибоза, полимеразы 1 (PARP1), ДНК-зависимая протеинкиназа и апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1/редокс-фактор 1, увеличиваются в образцах тканей, полученных при эндартерэктомии сонной артерии. Мутации данных генов также являются факторами риска ускоренного сосудистого старения [80, 81].

Одним из значимых механизмов репликативного старения является укорочение теломер при каждом делении и низкий уровень экспрессии/активности теломеразы (TERT). Было установлено, что длина теломер ЭК отрицательно коррелирует с возрастом пациента и со степенью атеросклероза [82], причем у пациентов с дислипидемией более короткие теломеры наблюдаются даже в циркулирующих эндотелиальных клетках-предшественниках [83]. В исследовании T. Minamino et al. показано, что модификация теломер путем ингибирования фактора связывания теломерных повторов (Trf2) в культуре ЭК аорты человека приводила к повышенной экспрессии β-галактозидазы, ICAM-1, снижению активности eNOS, что расценивалось авторами как старение ЭК. Дополнительное введение TERT предотвращало нарушение вышеописанных функций эндотелия [84]. Дополнительное подтверждение роли укорочения теломер в клеточном старении было получено при выявлении *in vitro* данного феномена, а также



Механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток. Действие патогенного фактора (экзогенного/эндогенного происхождения) на тканевом уровне приводит к истощению пула и нарушению миграции ЭКП; на клеточном: вызывает повреждение митохондриальной ДНК и снижение биогенеза, что сопровождается повышенной продукцией свободных радикалов (СР) и потенцированием клеточного повреждения; стресс ЭПР и нарушение белкового гомеостаза, способствуя нарушению структуры и функции внутриклеточных белков; прямое повреждение ядерной ДНК и нарушение эпигенетической регуляции, что сопровождается абсолютной и относительной недостаточностью репаративных систем и ведет к накоплению дефектов ДНК. Данные изменения структуры и регуляции генов приводят к ингибированию CDK (циклинзависимых киназ) и остановке клеточного цикла, изменению программы апоптоза и аутофагии, а также к формированию сенесцентного фенотипа и нарушению функции ЭК)

Mechanisms for formation of senescence-associated phenotype of endothelial cells. The pathogenic (exogenous/endogenous) factor action leads to depletion of the endothelial progenitor cells pool at the tissue level. Intracellular events include the mitochondrial DNA damage and biogenesis decrease, accompanied by high production of free radicals and enforcement of cellular damage. Endoplasmic reticulum stress and violation of protein homeostasis are contributing to the disruption of the structure and function of intracellular proteins. Direct damage of nuclear DNA and violation of epigenetic regulation is accompanied by an absolute and relative insufficiency of reparative systems, which leads to the accumulation of DNA defects. These changes in the structure and regulation of genes lead to the inhibition of CDKs (cyclin-dependent kinases) and cell cycle arrest, the change of apoptosis and autophagy programs, the formation of senescence-associated phenotype and impaired endothelium cells' function)

вследствие снижения репликативной способности и нарушения функции ЭК, полученных от детей с синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда [85].

Транскриптомные подходы дают уникальные перспективы в расширении представлений о механизмах и значимых маркерах стареющих клеток. Обсуждается роль нарушений эпигенетической регуляции в старении ЭК, в частности выявлено изменение влияний длинных некодирующих РНК, микроРНК, нарушения метилирования ДНК, ацетилирования гистонов [87].

Митохондриальная некодирующая РНК ASncmtRNA-2 была увеличена в ЭК аорты старых мышей, а гиперэкспрессия ASncmtRNA-2 индуцировала остановку клеточного цикла в фазе G2/M и вызывала репликативное старение в ЭК [88].

МикроРНК (миРНК) представляют собой одноцепочечные РНК длиной около 25 нуклеотидов. Доказано, что миРНК активно участвуют в регуляции роста сосудов, ангиогенезе, воспалении и фиброзе. Стареющие ЭК *in vitro* демонстрируют увеличение экспрессии миРНК-29. В исследовании R. A. Boon et al. показано, что повышение экспрессии миРНК-29 в тканях аорты у старых мышей было сопряжено с подавлением синтеза коллагена IV типа и ускоренным старением тканей [89, 90].

Изменения в метилировании ДНК и модификации гистонов отмечаются при развитии многих возраст-ассоциированных заболеваний. Существуют специфические паттерны метилирования ДНК, определяющие регуляцию транскрипции генов, связанных со старени-

ем. Метилирование ДНК обычно катализируют три фермента, названные ДНК-метилтрансферазами (DNMT) [91, 92]. Гипометилирование ДНК, возникающее при старении, часто связано со снижением активности ферментов метилирования ДНК и происходит в определенных локусах генов, включая IGF-II, c-fos и p16 [93]. Кроме того, ингибирование метилирования ДНК в промоторах GATA-2/3 и eNOS усиливает дифференцировку культивируемых эндотелиальных клеток-предшественников в зрелые ЭК, определяя снижение их пролиферативного потенциала [94].

Ацетилирование гистонов является значимым механизмом эпигенетической регуляции активности генов клеточного цикла и играет важную роль в старении ЭК и связанной с ним сосудистой дисфункции. Данный процесс регулируется ферментами деацетилазами (HDAC) и ацетилтрансферазами (HAT). В частности, фермент HDAC3 активируется ламинарным потоком и VEGF через путь рецептора VEGF 2/протеинкиназы B, что индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественниц (ЭКП) и их дифференцировку в ЭК. Делеция гена *HDAC3* приводит к ингибированию VEGF-индуцированной пролиферации и дифференцировки ЭКП. Активность HAT зависит от напряжения сдвига и также влияет на процессы дифференцировки линии ЭК [95, 96].

Митохондриальная дисфункция. Повреждение ДНК происходит как в ядерной, так и в митохондриальной ДНК (мтДНК); последняя особенно чувствительна к повреждению, частично из-за отсутствия

защитных гистонов, а также в результате непосредственной близости к внутренней митохондриальной мембране, продуцирующей АФК. Значение данного механизма актуально и для ЭК. В частности, повреждение мтДНК отмечено в клетках эндотелия атеросклеротической бляшки у пациентов с ИБС [46]. С возрастом происходит снижение эндотелиального митохондриального биогенеза. В стареющих ЭК экспрессия PGC-1, комплексов I, III, IV и цитохромоксидазы значительно снижена, что увеличивает выработку АФК и ухудшает функции ЭК в сосудах при старении, замыкая порочные круги повреждения и старения клетки [97].

Нарушение белкового гомеостаза и роль отдельных белков. Белковый гомеостаз – комплекс внутриклеточных процессов биосинтеза, фолдинга, транспортировки и деградации белков. Одним из важных внутриклеточных механизмов, связанных с нарушением процессов белкового обмена, является ответ развернутых белков (UPR), возникающий при стрессе эндоплазматического ретикула (ЭПР). В обзоре Scull & Tabas (2011) отмечено, что при атеросклерозе активация UPR сопряжена с изменением генетической программы ЭК [98]. Кроме того, нарушения протеостаза также оказывают большое влияние на другие сигнальные пути, лежащие в основе старения; например, НАДФ-оксидазы являются неотъемлемыми сигнальными элементами UPR во время стресса ЭПР, а NOX4 и NOX2 регулируют апоптоз после стресса ЭПР и выраженность оксидативного стресса [99].

Отдельного внимания в индукции старения ЭК заслуживают сиртуины (семейство Sirt), белок Klotho и фактор роста фибробластов (FGF). Сиртуины (Sirts) – группа молчащих белков-регуляторов, играющих важную роль в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла и старения ЭК. Показано, что сиртуин 1 (Sirt1) предотвращает повреждение ДНК, остановку клеточного цикла, снижает окислительный стресс и старение ЭК артерий посредством ингибирования пути Forkhead box O [100].

Белок Klotho задерживает процесс старения и сохраняет долголетие за счет регуляции гомеостаза фосфатов, обеспечения функционирования сигнального пути Wnt и передачи сигналов инсулина. Клинические испытания показали, что снижение уровня Klotho в сыворотке было связано с наличием и тяжестью ИБС независимо от других установленных факторов риска ССЗ [101]. Кроме того, у мышей с нокаутом гена *Klotho* проявлялись признаки преждевременного старения, такие как измененный метаболизм кальция/фосфата, кальцификация сосудов и сокращение продолжительности жизни [102]. FGF21 регулирует старение ЭК путем изменения активности eNOS, ингибирования активации p53 и улучшения митохондриального биогенеза [103].

Изменение активации программы апоптоза и аутофагии. Принципиальный интерес представляет особенность сенесцентных клеток изменять реализацию программы апоптоза. Стареющие клетки накапливают макромолекулярные повреждения, включая разрывы ДНК, и активируют пути ответа

на повреждение ДНК. Было показано, что моделирование репликативного и индуцированного старения изолированных ЭК вены пупочного канатика человека (HUVEC) сопровождается увеличением экспрессии белков-регуляторов апоптоза p16, p21 и p53 [104]. Рядом исследований выявлено, что повреждение ДНК, в том числе и дисфункция теломер, индуцируют несколько генов-супрессоров опухолей, включая p53, и приводят к клеточному старению путем остановки клеточного цикла [105, 106].

При этом стареющие клетки ускользают от апоптоза как естественного механизма охраны генома, путем активации антиапоптотических путей стареющих клеток (SCAP), в то время как ключевые медиаторы апоптоза экспрессируются с повышенной активностью, но вторично подавляются [107].

Аутофагия обычно связана с оборотом органелл и других клеточных компонентов, которые направляются в лизосомы для молекулярного перепрофилирования. При высоком уровне клеточного стресса аутофагия также может приводить к активации путей апоптоза. Предполагается, что при угнетении аутофагии нарушается процессинг и уменьшается количество белков, контролирующих деление митохондрий, что сопровождается повышением синтеза регуляторов апоптоза p21 и p16 в стареющих клетках HUVEC [108]. При этом Н. Tai et al. было показано, что сенесцентные клетки обладают возможностью ингибировать аутофагию [109].

Истощение пула и нарушение миграции ЭКП. Учитывая значение ЭКП в регенерации эндотелия, истощение пула данных клеток рассматривается как один из механизмов старения эндотелия. Нарушения миграции и адгезии миелоидных ЭКП зарегистрированы у мышей с атеросклерозом. Одним из возможных механизмов подобных изменений у старых животных может быть пониженная экспрессия на эндотелии хемокиновых рецепторов, например CXCR4 [46]. Снижение количества ЭКП рассматривается как следствие нарушения дифференцировки в костном мозге у стареющих людей или миело- и цитотоксического действия повреждающих агентов [110].

Сенесцентный фенотип и дисфункция эндотелия

Восприимчивость к факторам, индуцирующим клеточное старение, и формирующиеся характеристики стареющих клеток зависят от типа клеток, ткани, патологического состояния и других условий. Стареющие клетки демонстрируют контекстно-зависимое фенотипическое разнообразие, которое включает спектр конвергентных и дивергентных фенотипов и, как следствие, функциональности [5].

Впервые понятие сенесцентного фенотипа в аспекте «секреторного фенотипа, ассоциированного со старением» (SASP) появилось в работе J. P. Coppe et al., которые показали, что после повреждения ДНК клетки останавливают свой клеточный цикл и начинают секретировать множество факторов, оказывающих влияние на окружающие клетки, что сопровождается большим количеством различных биологических эффектов [111].

Считается, что сенесцентный фенотип ЭК контролируется p53, NF- κ B, CEBPB, транскрипционными факторами JAK-STAT и GATA4. Данный фенотип представлен морфологическими, метаболическими и секреторными изменениями ЭК, что с одной стороны модулирует адекватный адаптивный ответ эндотелия на изменившееся микроокружение, а с другой – замыкает «порочный круг» прогрессирования старения за счет включения новых ЭК в процесс изменения фенотипа в ответ на биохимические стимулы [112].

Безусловно, связанное со старением изменение структуры и «поведения» ЭК при их накоплении находит свое отражение в развитии эндотелиальной дисфункции. Формирование сенесцентного фенотипа во многом регулируется теми же генетическими механизмами, что и дисфункциональное ремоделирование эндотелия. Учитывая современные представления о дисфункции эндотелия, следует предположить, что данное патологическое состояние может являться частью программы старения эндотелия. Это находит свое подтверждение в результатах исследований, демонстрирующих присутствие всех компонентов (вазомоторного, барьерного, ангиогенного и гемостатического) эндотелиальной дисфункции в стареющем эндотелии.

Нарушение вазомоторной функции отмечается как следствие ослабленной выработки эндотелиального оксида азота (NO) и эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) при повышенном высвобождении эндотелина-1 (ET-1) и нарушении метаболизма Ca^{2+} . Указанные изменения приводят к нарушению релаксации сосудов в ответ на увеличение напряжения сдвига, что является одним из факторов риска повышения жесткости сосудистой стенки и развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [46, 113].

Старение ЭК нарушает целостность гемотканевых барьеров. В исследовании Y. Yamazaki et al. показано, что накопление сенесцентных сосудистых клеток связано с нарушением целостности и способствует повреждению гематоэнцефалического барьера, что повышает риск развития неврологических осложнений [3]. Кроме того, повышение продукции провоспалительных цитокинов стареющими ЭК приводит к нарушению сборки комплекса плотных контактов и утрате целостности эндотелиального барьера [114]. Активно обсуждается изменение функционирования системы Angp-Tie (ангиопоэтин-тирозинкиназа) под влиянием факторов, повреждающих эндотелий, как один из механизмов нарушения регуляции ангиогенеза и повышения проницаемости гемотканевых барьеров [115]. В аспекте старения ЭК данный вопрос нуждается в дополнительном изучении.

Нарушение ангиогенеза при старении ЭК обусловлено ограничением их пролиферативного потенциала путем остановки клеточного цикла, также сенесцентные ЭК в ряде наблюдений демонстрировали более низкие уровни экспрессии ряда факторов роста [3, 103, 116, 117]. Другим механизмом нарушения ангиогенеза является увеличение деградации VEGFR2 под действием факторов-инициаторов клеточного старения [118]. Также показана важная

роль НАДФН-оксидазы [119] и малой ГТФазы RAB7 [120] в угнетении ангиогенеза при старении ЭК. В исследовании C. Arrigoni et al. показано, что ангиогенная функция ЭК зависит не только от возраста пациента и провоспалительных стимулов, но и от тканевой специфичности данных клеток: в частности, ЭК, полученные из сосудов скелетных мышц, снижали ангиогенный потенциал при старении, а в ЭК костного происхождения данного явления не отмечалось [121].

Изучение гемостаз-регулирующей функции эндотелия при старении ЭК также показало ее изменение [122]. Факт повышения риска тромбообразования с увеличением возраста обсуждается на протяжении нескольких десятилетий [123–125], причем повышение тромбогенного потенциала определяется увеличением прокоагулянтной активности ЭК, изменением антикоагулянтных свойств и угнетением системы фибринолиза [126]. Снижение тромборезистентности стареющих ЭК ряд исследователей связывают с формированием провоспалительного фенотипа [127], а также SASP с изменением секреции молекул, регулирующих процесс гемостаза (увеличение vWF, PAI-1,2, снижение tPA, тромбомодулина, ADAMTS-13 и др.) [128, 129]. Одним из обсуждаемых механизмов изменения прокоагулянтной активности эндотелия при старении является нарушение регуляции циркадных ритмов в стареющих клетках [130]. Также значима роль изменений электролитного баланса ЭК, показано увеличение эндотелиальной экспрессии и синтеза фактора Виллебранда при повышении концентрации ионов натрия [131].

Роль сенесцентных ЭК в поддержании воспалительного процесса не вызывает сомнений с учетом возможности индуцирования старения через повреждение. Фенотип стареющих ЭК характеризуют как провоспалительный, что также связано с активацией ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- κ B), что дополнительно способствует сборке инфламасомы белка 3 (NLRP3), процессингу и созреванию про-IL-1 β , что усиливает провоспалительный ответ ЭК на цитокиновую стимуляцию по принципу положительной обратной связи. SASP эндотелия включает большое количество биологически активных веществ, принимающих участие в инициации и пролонгации процесса воспаления (IL-1 β , IL-6, молекулы клеточной адгезии, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), хемоаттрактантный белок-1 моноцитов и т. д.) [132].

Таким образом, повреждение макромолекул под действием различных факторов инициирует сенесцентную трансформацию фенотипа ЭК, которая включает морфологические, метаболические и секреторные изменения. Данные модификации приводят к формированию дисфункции эндотелия, что характеризуется не только провоспалительной трансформацией и нарушением вазомоторной, барьерной, ангиогенной, гемостаз-регулирующей и адгезивной функций эндотелия, но и изменением межклеточных взаимодействий с потенцированием сенесцентной трансформации других клеток микроокружения.

Новые стратегии и перспективы фармакокоррекции старения ЭК

Трендом современного anti-age направления фармакологии является поиск препаратов (сенолитических агентов), способных индуцировать апоптоз или ингибировать секреторный фенотип, связанный со старением. Ограничением к применению данных технологий является понимание роли клеточного старения в базовой физиологии. Присущая программе старения плеiotропность создает определенные трудности для данного направления исследований. Немаловажным является и отсутствие избирательности сенолитических агентов относительно клеток-мишеней. Расширение представлений о структурно-функциональной роли каждого вида стареющих клеток *in vivo* имеет решающее значение для понимания того, как их удаление может повлиять на продолжительность жизни. Положительные результаты были продемонстрированы в доклинических исследованиях при удалении сенесцентных клеток иммунной системы (макрофагов) [133–135].

В то же время удаление ряда клеток, имеющих важное значение в поддержании морфологической структуры определенных анатомических образований и регулирующих их функцию, не представляется возможным. Старение ЭК не исключает поддержания гемоваскулярного гомеостаза в организме в новых условиях хронологического или индуцированного старения. В работах L. Grosse et al. показана структурная и функциональная значимость сенесцентных ЭК. В частности, сенесцентные синусоидные ЭК печени демонстрируют метаболические изменения и усиленную функцию детоксикации, что важно с учетом повышенного образования эндогенных токсических продуктов с возрастом. Удаление сенесцентных ЭК приводит к нарушению гемато-тканевого барьера, что впоследствии способствует развитию периваскулярного фиброза в тканях [136]. Отсюда более перспективным представляется использование фармакоагентов, не удаляющих стареющие ЭК, а замедляющих реализацию программы старения и ограничивающих прогрессивное накопление сенесцентных ЭК. В настоящее время активно развиваются различные подходы к поиску эффективных препаратов, но фармакодинамика данных агентов, как правило, базируется на механизмах сенесцентной трансформации клеток.

Предлагается терапевтический подход, связанный с активацией теломеразы, которая будет препятствовать быстрому укорочению теломер и репликативному старению клеток [86, 137]. Обработка стареющих ЭК мРНК теломеразы улучшала клеточную и ядерную морфологию, повышала репликативную способность, характеризовалась восстановлением эндотелиальных функций, таких как образование оксида азота, захват ацетилированных липопротеинов низкой плотности и ангиогенез, а также снижала выработку воспалительных цитокинов [138].

Учитывая роль НАДФН-оксидазы в формировании АФК и повреждении клеточной ДНК, было показано, что селективное ингибирование данного фермента ограничивает сенесцентную трансформа-

цию ЭК, восстанавливает нарушенный с возрастом кровоток, а также улучшает ангиогенез [119].

Одним из активно изучаемых подходов к анти-возрастной терапии является использование МЭКП. С учетом общности их эмбрионального происхождения с ЭК, данные клетки демонстрируют сильный сосудистый тропизм и показывают свою эффективность в регенерации эндотелия [139].

Другим направлением клеточной терапии является использование кондиционированной среды после культивирования мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток, что приводит к улучшению состояния измененного с возрастом эндотелия и повышает интенсивность ангиогенеза [140].

Перспективным представляется контроль эпигенетической регуляции экспрессии маркеров старения за счет применения микроРНК [141] и контроля значимых внутриклеточных сигнальных путей, например пути сиртуина [142].

Перечисленные подходы далеко не являются исчерпывающими, а лишь демонстрируют возможности контроля такого явления, как старение эндотелиальных клеток, а следовательно и улучшения состояния сосудов и предупреждения развития и/или прогрессирования сосудистой патологии.

Заключение

В заключение нужно отметить, что формирование сенесцентного фенотипа эндотелия индуцируется различными факторами окружающей среды и изменениями гомеостаза организма, имеющими различную значимость в хронологическом и индуцированном старении. Влияние данных факторов приводит к повреждению макромолекул, нарушению эпигенетической регуляции, истощению внутриклеточных компенсаторных систем и формированию стойкого ответа клеток с изменением фенотипа и программы клеточного поведения. Механизмы данных изменений определяются дисрегуляцией клеточного цикла, митохондриальной дисфункцией и нарушением белкового гомеостаза. Несмотря на утрату возможности реализации программы пролиферации, сенесцентные ЭК остаются метаболически и секреторно активными. При этом их дисфункциональность вносит важный вклад в развитие патологии органов и систем и старение организма в целом. Изучение факторов, механизмов старения ЭК, а также изменений их функции является важным аспектом поиска мишеней фармакологического влияния, что может явиться основой нового подхода к anti-age терапии.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Шестакова Е.А. и др. Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем // *Анналы клин. и эксперим. неврол.* – 2018; – Т. 12, № 5S. – С. 79–86. [Stavrovskaya AV, Voronkov DN, Shestakova EA, Ol'shansky AS, Yamshchikova NG, Gushchina AS, Illarioshkin SN. Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous

and endocrine systems // *Annals of clinical and experimental neurology* 2018;12(5S):79–86 (In Russ.)). Doi: 10.25692/ACEN.2018.5.10.

2. Cohen C, Le Goff O, Soysouvanh F, Vasseur F, Tanou M, Nguyen C, Amrouche L, Le Guen J, Saltel-Fulero O, Meunier T, Nguyen-Khoa T, Rabant M, Nochy D, Legendre C, Friedlander G, Childs BG, Baker DJ, Knebelmann B, Anglicheau D, Milliat F, Terzi F. Glomerular endothelial cell senescence drives age-related kidney disease through PAI-1 // *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):e14146. Doi: 10.15252/emmm.202114146.

3. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1802–1809. Doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008.

4. Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, Donato AJ. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence // *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(1):38–51. Doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

5. Gasek NS, Kuchel GA, Kirkland JL et al. Strategies for targeting senescent cells in human disease // *Nat Aging*. 2021;1:870–879. Doi: 10.1038/s43587-021-00121-8.

6. “Социальная жизнь” стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? / Бородин А.В., Дерябин П.И., Грюкова А.А., Никольский Н.Н. // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). – 2018. – Т. 10, № 1(36). – С. 4–14. [Borodkina AV, Deryabin PI, Griukova AA, Nikolsky NN. “Social Life” of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? // *Acta Naturae*. 2018;10(1(36)):4–14. (in Russ.)].

7. Carrel A. On the permanent life of tissues outside of the organism // *J Exp Med*. 1912;15(5):516–28. Doi: 10.1084/jem.15.5.516.

8. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence // *J Cell Biol*. 2011;192(4):547–556. Doi: 10.1083/jcb.201009094.

9. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4–S9. Doi: 10.1093/gerona/glu057.

10. de Keizer PL. The Fountain of Youth by Targeting Senescent Cells? // *Trends Mol Med*. 2017;23(1):6–17. Doi: 10.1016/j.molmed.2016.11.006.

11. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bishchof O, Bishop C, Campisi J, Collado M, Evangelou K, Ferbeyre G, Gil J, Hara E, Krizhanovsky V, Jurk D, Maier AB, Narita M, Niedernhofer L, Passos JF, Robbins PD, Schmitt CA, Sedivy J, Voulas K, von Zglinicki T, Zhou D, Serrano M, Demaria M. Cellular Senescence: Defining a Path Forward // *Cell*. 2019;179(4):813–827. Doi: 10.1016/j.cell.2019.10.005.

12. Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, Ebenbauer B, Demyanets S, Huk I, Eppel W, Maurer G, Huber K, Wojta J. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells // *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(2):360–367. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.11.034.

13. Jia G et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity // *Frontiers Physiol*. 2015;6:231. Doi: 10.3389/fphys.2015.00231.

14. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 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.

15. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 4–15. [Vlasova TI, Petrishchev NN,

Vlasov TD. Endothelial dysfunction as the typical pathological state // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(2):4–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.

16. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a006429. Doi: 10.1101/cshperspect.a006429.

17. 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 Hypertension*. 2017;23(2):88–102. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102.

18. Inverso D, Shi J, Lee KH, Jakab M, Ben-Moshe S, Kulkarni SR, Schneider M, Wang G, Komeili M, Vélez PA, Riedel M, Speeg C, Ruppert T, Schaeffer-Reiss C, Helm D, Singh I, Boutros M, Chintharlapalli S, Heikenwalder M, Itzkovitz S, Augustin HG. A spatial vascular transcriptomic, proteomic, and phosphoproteomic atlas unveils an angiocrine Tie-Wnt signaling axis in the liver // *Dev Cell*. 2021;56(11):1677–1693. e10. Doi: 10.1016/j.devcel.2021.05.001.

19. Dight J, Zhao J, Styke C, Khosrotehrani K, Patel J. Resident vascular endothelial progenitor definition and function: the age of reckoning // *Angiogenesis*. 2022;25(1):15–33. Doi: 10.1007/s10456-021-09817-2.

20. Davies PF, Civelek M, Fang Y, Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo // *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):315–327. Doi: 10.1093/cvr/cvt101.

21. Hobson B, Denekamp J. Endothelial proliferation in tumours and normal tissues: continuous labelling studies // *Br J Cancer*. 1984;49(4):405–413. Doi: 10.1038/bjc.1984.66.

22. Kliche K, Jeggle P, Pavenstädt H, Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium // *Pflügers Arch*. 2011;462(2):209–217. Doi: 10.1007/s00424-011-0929-2.

23. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration // *J Clin Invest*. 2013;123(5):1861–1866. Doi: 10.1172/JCI66025.

24. He L, Huang X, Kanisicak O, Li Y, Wang Y, Li Y, Pu W, Liu Q, Zhang H, Tian X, Zhao H, Liu X, Zhang S, Nie Y, Hu S, Miao X, Wang Q-D, Wang F, Chen T, Xu Q, Lui KO, Molkentin JD, Zhou B. Preexisting endothelial cells mediate cardiac neovascularization after injury // *J Clin Invest*. 2017;127(8):2968–2981. Doi: 10.1172/JCI93868.

25. Wakabayashi T, Naito H, Suehiro JI, Lin Y, Kawaji H, Iba T, Kouno T, Ishikawa-Kato S, Furuno M, Takara K, Muramatsu F, Weizhen J, Kidoya H, Ishihara K, Hayashizaki Y, Nishida K, Yoder MC, Takakura N. CD157 marks tissue-resident endothelial stem cells with homeostatic and regenerative properties // *Cell Stem Cell*. 2018;22:384–397.e6. Doi: 10.1016/j.stem.2018.01.010.

26. Li Z, Solomonidis EG, Meloni M, Taylor RS, Duffin R, Dobie R, Magalhaes MS, Henderson BEP, Louwe PA, D’Amico G, Hodivala-Dilke KM, Shah AM, Mills NL, Simons BD, Gray GA, Henderson NC, Baker AH, Brittan M. Single-cell transcriptome analyses reveal novel targets modulating cardiac neovascularization by resident endothelial cells following myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2019;40(30):2507–2520. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz305.

27. Schupp JC, Adams TS, Cosme C Jr, Raredon MSB, Yuan Y, Omote N, Poli S, Chioccioli M, Rose KA, Manning EP, Sauler M, Deluigi G, Ahangari F, Neumark N, Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, Lafyatis R, Pierce RW, Meyer KB, Nawijn MC, Teichmann SA, Banovich NE, Kropski JA, Niklason LE, Pe’er D, Yan X, Homer RJ, Rosas IO, Kaminski N. Integrated

- Single-Cell Atlas of Endothelial Cells of the Human Lung // *Circulation*. 2021;144(4):286–302. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052318.
28. Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells // *Nature*. 2016;529(7586):316–325. Doi: 10.1038/nature17040.
29. Yoder MC. Endothelial stem and progenitor cells (stem cells): (2017 Grover conference series) // *Pulm Circ*. 2018;8(1):2045893217743950. Doi: 10.1177/2045893217743950.
30. Harb R, Xie G, Lutzko C, Guo Y, Wang X, Hill CK et al. Bone marrow progenitor cells repair rat hepatic sinusoidal endothelial cells after liver injury // *Gastroenterology*. 2009;137(2):704–712. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.009.
31. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases // *J Hepatol*. 2017;66(1):212–227. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.
32. Wang L, Wang X, Xie G, Wang L, Hill CK, DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats // *J Clin Invest*. 2012;122(4):1567–1573. Doi: 10.1172/JCI58789.
33. Chen C, Dai P, Nan L, Lu R, Wang X, Tian Y, Zhang X, Gao Y, Zheng S, Zhang Y. Isolation and characterization of endothelial progenitor cells from canine bone marrow // *Bio-tech Histochem*. 2021;96(2):85–93. Doi: 10.1080/10520295.2020.1762001.
34. Ricottini E, Madonna R, Grieco D, Zoccoli A, Stampacchiacchiere B, Patti G, Tonini G, De Caterina R, Di Sciascio G. Effect of high-dose atorvastatin reload on the release of endothelial progenitor cells in patients on long-term statin treatment who underwent percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-EPC Study) // *Am J Cardiol*. 2016;117(2):165–171. Doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.043.
35. Medina RJ, Barber CL, Sabatier F, Dignat-George F, Melero-Martin JM, Khosrotehrani K, Ohneda O, Randi AM, Chan JKY, Yamaguchi T, Van Hinsbergh VWM, Yoder MC, Stitt AW. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature // *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(5):1316–1320. Doi: 10.1002/sctm.16-0360.
36. Evans CE, Iruela-Arispe ML, Zhao YY. Mechanisms of Endothelial Regeneration and Vascular Repair and Their Application to Regenerative Medicine // *Am J Pathol*. 2021;191(1):52–65. Doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.001.
37. Wang T, Zang G, Zhang L, Sun Z, Liu J, Hou L, Wang Z. Role of Pericytes in Diabetic Angiogenesis // *J Cardio-vasc Pharmacol*. 2022;79(1):e1–e10. Doi: 10.1097/FJC.0000000000001147.
38. Felmeden DC, Blann AD, Lip GY. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease // *Eur Heart J*. 2003;24(7):586–603. Doi: 10.1016/s0195-668x(02)00635-8.
39. Minoshima A, Kabara M, Matsuki M et al. Pericyte-specific *Ninjurin1* deletion attenuates vessel maturation and blood flow recovery in hind limb ischemia // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(10):2358–2370. Doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311375.
40. Špiranec Spes K, Hupp S, Werner F et al. Natriuretic peptides attenuate retinal pathological neovascularization via cyclic guanosine monophosphate signaling in pericytes and astrocytes // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(1):159–174. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313400.
41. He S, Sharpless NE. Senescence in Health and Disease // *Cell*. 2017;169(6):1000–1011. Doi: 10.1016/j.cell.2017.05.015.
42. Ritschka B, Storer M, Mas A, Heinzmann F, Ortells MC, Morton JP, Sansom OJ, Zender L, Keyes WM. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration // *Genes Dev*. 2017;31(2):172–183. Doi: 10.1101/gad.290635.116.
43. Schmitt CA, Wang B, Demaria M. Senescence and cancer – role and therapeutic opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(10):619–636. Doi: 10.1038/s41571-022-00668-4.
44. Ferrucci L, Kuchel GA. Heterogeneity of Aging: Individual Risk Factors, Mechanisms, Patient Priorities, and Outcomes // *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):610–612. Doi: 10.1111/jgs.17011.
45. Martínez-Zamudio RI, Robinson L, Roux PF, Bischof O. SnapShot: Cellular Senescence in Pathophysiology // *Cell*. 2017;170(5):1044–1044.e1. Doi: 10.1016/j.cell.2017.08.025.
46. Uryga AK, Bennett MR. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis // *J Physiol*. 2016;594(2):2115–2124. Doi: 10.1113/JP270923.
47. Nagane M, Yasui H, Kuppusamy P, Yamashita T, Inanami O. DNA damage response in vascular endothelial senescence: Implication for radiation-induced cardiovascular diseases // *J Radiat Res*. 2021;62(4):564–573. Doi: 10.1093/jrr/rrab032.
48. Kress JM, Dio LD, Heck L, Pulliero A, Izzotti A, Laarmann K, Fritz G, Kaina B. Human primary endothelial cells are impaired in nucleotide excision repair and sensitive to benzo[a]pyrene compared with smooth muscle cells and pericytes // *Sci Rep*. 2019;9(1):13800. Doi: 10.1038/s41598-019-49953-w.
49. Nepali PR, Haimovitz-Friedman A. Chemotherapeutic Agents-Induced Ceramide-Rich Platforms (CRPs) in Endothelial Cells and Their Modulation // *Methods Mol Biol*. 2021;2187:215–221. Doi: 10.1007/978-1-0716-0814-2_12.
50. Brunt VE, Gioscia-Ryan RA, Richey JJ, Zigler MC, Cuevas LM, Gonzalez A, Vázquez-Baeza Y, Battson ML, Smithson AT, Gilley AD, Ackermann G, Neilson AP, Weir T, Davy KP, Knight R, Seals DR. Suppression of the gut microbiome ameliorates age-related arterial dysfunction and oxidative stress in mice // *J Physiol*. 2019;597(9):2361–2378. Doi: 10.1113/JP277336.
51. Jia G, Habibi J, Aroor AR, Hill MA, DeMarco VG, Lee LE, Ma L, Barron BJ, Whaley-Connell A, Sowers JR. Enhanced endothelium epithelial sodium channel signaling prompts left ventricular diastolic dysfunction in obese female mice // *Metabolism*. 2018;78:69–79. Doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.008.
52. Abbas M, Jesel L, Auger C, Amoura L, Messas N, Manin G, Rumig C, Leon-Gonzalez AJ, Ribeiro TP, Silva GC, AbouMerhi R, Hamade E, Hecker M, Georg Y, Chakfe N, Ohlmann P, Schini-Kerth VB, Toti F, Morel O. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways // *Circulation*. 2017;135(3):280–296. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513.
53. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(Suppl 1):S4–S9. Doi: 10.1093/gerona/glu057.
54. Rodriguez JE, Naigeon M, Goldschmidt V, Roulleaux Dugage M, Seknazi L, Danlos FX, Champiat S, Marabelle A, Michot JM, Massard C, Besse B, Ferrara R, Chaput N, Baldini C. Immunosenescence, inflammation, and cancer immunotherapy efficacy // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(9):915–926. Doi: 10.1080/14737140.2022.2098718.
55. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression // *Annu Rev Pathol*. 2010;5:99–118. Doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.

56. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? // Regional blood circulation and microcirculation. 2019;18(2):19–27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
57. Khan SY, Awad EM, Oszwald A, Mayr M, Yin X, Waltenberger B, Stuppner H, Lipovac M, Uhrin P, Breuss JM. Premature senescence of endothelial cells upon chronic exposure to TNF α can be prevented by N-acetyl cysteine and plumericin // *Sci Rep*. 2017;7:39501. Doi: 10.1038/srep39501.
58. Gu Y, Vorburger R, Scarneas N, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Brickman AM. Circulating inflammatory biomarkers in relation to brain structural measurements in a non-demented elderly population // *Brain Behav Immun*. 2017;65:150–160. Doi: 10.1016/j.bbi.2017.04.022.
59. Graves SI, Baker DJ. Implicating endothelial cell senescence to dysfunction in the ageing and diseased brain // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;127(2):102–110. Doi: 10.1111/bcpt.13403.
60. Villacorta L, Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(2):137–147. Doi: 10.1515/hmbci-2014-0048.
61. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome // *Cardiorenal Med*. 2013;3(3):208–220. Doi: 10.1159/000355405.
62. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, Studenski S, Ferrucci L, Lakatta EG, AlGhatrif M. Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Hypertension*. 2017;69(2):228–235. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08114.
63. Aroor AR, Jia G, Habibi J, Sun Z, Ramirez-Perez FI, Brady B, Chen D, Martinez-Lemus LA, Manrique C, Nistala R, Whaley-Connell AT, Demarco VG, Meininger GA, Sowers JR. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice // *Metabolism*. 2017;74:32–40. Doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.006.
64. Shosha E, Xu Z, Narayanan SP, Lemtalsi T, Fouda AY, Rojas M, Xing J, Fulton D, Caldwell RW, Caldwell RB. Mechanisms of Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence: Role of Arginase 1 // *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1215. Doi: 10.3390/ijms19041215.
65. Wang G, Han B, Zhang R, Liu Q, Wang X, Huang X, Liu D, Qiao W, Yang M, Luo X, Hou J, Yu B. C1q/TNF-Related Protein 9 Attenuates Atherosclerosis by Inhibiting Hyperglycemia-Induced Endothelial Cell Senescence Through the AMPK α /KLF4 Signaling Pathway // *Front Pharmacol*. 2021;12:758792. Doi: 10.3389/fphar.2021.758792.
66. Kim MY, Kang ES, Ham SA, Hwang JS, Yoo TS, Lee H, Paek KS, Park C, Lee HT, Kim JH, Han CW, Seo HG. The PPAR δ -mediated inhibition of angiotensin II-induced premature senescence in human endothelial cells is SIRT1-dependent // *Biochem Pharmacol*. 2012;84(12):1627–1634. Doi: 10.1016/j.bcp.2012.09.008.
67. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N, Stella I, Inserra F, Ferder L, Fraga CG. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats // *FASEB J*. 2003;17(9):1096–1098. Doi: 10.1096/fj.02-0063fj.
68. Basso N, Paglia N, Stella I, de Cavanagh EM, Ferder L, del Rosario Lores Arnaiz M, Inserra F. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging // *Regul Pept*. 2005;128(3):247–252. Doi: 10.1016/j.regpep.2004.12.027.
69. Kusche-Vihrog K, Jeggle P, Oberleithner H. The role of ENaC in vascular endothelium // *Pflugers Arch*. 2014;466(5):851–859. Doi: 10.1007/s00424-013-1356-3.
70. Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, McNamara MN, Santos-Parker JR, Pierce GL, Seals DR, Donato AJ. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(5):H890–H895. Doi: 10.1152/ajpheart.00416.2017.
71. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Aviv A. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2000;152(2):391–398. Doi: 10.1016/S0021-9150(99)00482-7.
72. Martinez-Zamudio RI, Robinson L, Roux PF, Bischoff O. SnapShot: Cellular Senescence Pathways // *Cell*. 2017;170(4):816–816.e1. Doi: 10.1016/j.cell.2017.07.049.
73. Bhayadia R, Schmidt BM, Melk A, Hömme M. Senescence-Induced Oxidative Stress Causes Endothelial Dysfunction // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):161–169. Doi: 10.1093/gerona/glv008.
74. Holdt LM, Sass K, Gäbel G, Bergert H, Thiery J, Teupser D. Expression of Chr9p21 genes CDKN2B (p15(INK4b)), CDKN2A (p16(INK4a), p14(ARF)) and MTAP in human atherosclerotic plaque // *Atherosclerosis*. 2011;214(2):264–270. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.029.
75. Morgan RG, Ives SJ, Lesniewski LA, Cawthon RM, Andbacka RH, Noyes RD, Richardson RS, Donato AJ. Age-related telomere uncapping is associated with cellular senescence and inflammation independent of telomere shortening in human arteries // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(2):H251–H258. Doi: 10.1152/ajpheart.00197.2013.
76. Sung JY, Lee KY, Kim JR, Choi HC. Interaction between mTOR pathway inhibition and autophagy induction attenuates adriamycin-induced vascular smooth muscle cell senescence through decreased expressions of p53/p21/p16 // *Exp Gerontol*. 2018;109:51–58. Doi: 10.1016/j.exger.2017.08.001.
77. Yue Z, Rong J, Ping W, Bing Y, Xin Y, Feng LD, Yaping W. Gene expression of the p16(INK4a)-Rb and p19(Arf)-p53-p21(Cip/Waf1) signaling pathways in the regulation of hematopoietic stem cell aging by ginsenoside Rg1 // *Genet Mol Res*. 2014;13(4):10086–10096. Doi: 10.4238/2014.
78. Beekman M, Blanché H, Perola M, Hervonen A, Bezrukov V, Sikora E, Flachsbarth F, Christiansen L, De Craen AJ, Kirkwood TB, Rea IM, Poulain M, Robine JM, Valensin S, Stazi MA, Passarino G, Deiana L, Gonos ES, Paternoster L, Sørensen TI, Tan Q, Helmer Q, van den Akker EB, Deelen J, Martella F, Cordell HJ, Ayers KL, Vaupel JW, Törnwall O, Johnson TE, Schreiber S, Lathrop M, Skytthe A, Westendorp RG, Christensen K, Gampe J, Nebel A, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Franceschi C; GEHA consortium. Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study // *Aging Cell*. 2013;12(2):184–193. Doi: 10.1111/acer.12039.
79. Mun GI, Lee SJ, An SM, Kim IK, Boo YC. Differential gene expression in young and senescent endothelial cells under static and laminar shear stress conditions // *Free Radic Biol Med*. 2009;47(3):291–299. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.032.
80. Yamaga M, Takemoto M, Shoji M, Sakamoto K, Yamamoto M, Ishikawa T, Koshizaka M, Maezawa Y, Kobayashi K, Yokote K. Werner syndrome: a model for sarcopenia due to accelerated aging // *Aging (Albany NY)*. 2017;9(7):1738–1744. Doi: 10.18632/aging.101265.
81. Martinet W, Knaapen MW, De Meyer GR, Herman AG, Kockx MM. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA

- repair enzymes in human atherosclerotic plaques // *Circulation*. 2002;106(8):927–932. Doi: 10.1161/01.cir.0000026393.47805.21.
82. Okuda K, Khan MY, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Aviv A. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2000;152(2):391–398. Doi: 10.1016/s0021-9150(99)00482-7.
83. Carracedo J, Merino A, Briceno C, Soriano S, Buendia P, Calleros L, Rodriguez M, Martin-Malo A, Aljama P & Ramirez R (2011). Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells // *FASEB J*. 2011;25(4):1314–1322. Doi: 10.1096/fj.10-173377.
84. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction // *Circulation*. 2002;105(13):1541–1544. Doi: 10.1161/01.cir.0000013836.85741.17.
85. Matrone G, Thandavarayan RA, Walther BK, Meng S, Mojiri A, Cooke JP. Dysfunction of iPSC-derived endothelial cells in human Hutchinson-Gilford progeria syndrome // *Cell Cycle*. 2019;18(19):2495–2508. Doi: 10.1080/15384101.2019.1651587.
86. Eitan E, Tichon A, Gazit A, Gitler D, Slavin S, Priel E. Novel telomerase-increasing compound in mouse brain delays the onset of amyotrophic lateral sclerosis // *EMBO Mol Med*. 2012;4(4):313–329. Doi: 10.1002/emmm.201200212.
87. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, Giri S, Freier SM, Wu X, Zhang Y, Gorospe M, Prasanth SG, Lal A, Prasanth KV. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB // *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003368. Doi: 10.1371/journal.pgen.1003368.
88. Bianchessi V, Badi I, Bertolotti M, Nigro P, D'Alessandra Y, Capogrossi MC, Zanobini M, Pompilio G, Raucic A, Lauri A. The mitochondrial lncRNA ASncmtRNA-2 is induced in aging and replicative senescence in Endothelial Cells // *J Mol Cell Cardiol*. 2015;81:62–70. Doi: 10.1016/j.jmcc.2015.01.012.
89. Ghebre YT, Yakubov E, Wong WT, Krishnamurthy P, Sayed N, Sikora AG, Bonnen MD. Vascular Aging: Implications for Cardiovascular Disease and Therapy // *Transl Med (Sunnyvale)*. 2016;6(4):183. Doi: 10.4172/2161-1025.1000183.
90. Boon RA, Seeger T, Heydt S, Fischer A, Hergenreider E, Horrevoets AJ, Vinciguerra M, Rosenthal N, Sciacca S, Pilato M, van Heijningen P, Essers J, Brandes RP, Zeiher AM, Dimmeler S. MicroRNA-29 in aortic dilation: implications for aneurysm formation // *Circ Res*. 2011;109(10):1115–1119. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.255737.
91. Fraigneau S, Palii CG, Allan DS, Brand M. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair // *FEBS J*. 2015;282(9):1605–1629. Doi: 10.1111/febs.13183.
92. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development // *Cell*. 1999;99(3):247–257. Doi: 10.1016/s0092-8674(00)81656-6.
93. Cencioni C, Spallotta F, Martelli F, Valente S, Mai A, Zeiher AM, Gaetano C. Oxidative stress and epigenetic regulation in ageing and age-related diseases // *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17643–17663. Doi: 10.3390/ijms140917643.
94. Lagarkova MA, Volchkov PY, Philonenko ES, Kiselev SL. Efficient differentiation of hESCs into endothelial cells in vitro is secured by epigenetic changes // *Cell Cycle*. 2008;7(18):2929–2935. Doi: 10.4161/cc.7.18.6700.
95. Zeng L, Xiao Q, Margariti A, Zhang Z, Zampetaki A, Patel S, Capogrossi MC, Hu Y, Xu Q. HDAC3 is crucial in shear- and VEGF-induced stem cell differentiation toward endothelial cells // *J Cell Biol*. 2006;174(7):1059–1069. Doi: 10.1083/jcb.200605113.
96. Illi B, Scopece A, Nanni S, Farsetti A, Morgante L, Biglioli P, Capogrossi MC, Gaetano C. Epigenetic histone modification and cardiovascular lineage programming in mouse embryonic stem cells exposed to laminar shear stress // *Circ Res*. 2005;96(5):501–508. Doi: 10.1161/01.RES.0000159181.06379.63.
97. Ungvari Z, Labinskyy N, Gupte S, Chander PN, Edwards JG, Csiszar A. Dysregulation of mitochondrial biogenesis in vascular endothelial and smooth muscle cells of aged rats // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(5):H2121–H2128. Doi: 10.1152/ajpheart.00012.2008.
98. Scull CM, Tabas I. Mechanisms of ER stress-induced apoptosis in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(12):2792–2797. Doi: 10.1161/ATVBAHA.111.224881.
99. Laurindo FR, Araujo TL, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum // *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2755–2775. Doi: 10.1089/ars.2013.5605.
100. Wan YZ, Gao P, Zhou S, Zhang ZQ, Hao DL, Lian LS, Li YJ, Chen HZ, Liu DP. SIRT1-mediated epigenetic down-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 prevents vascular endothelial replicative senescence // *Aging Cell*. 2014;13(5):890–899. Doi: 10.1111/acer.12247.
101. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease // *Heart*. 2014;100(1):34–40. Doi: 10.1136/heartjnl-2013-304746.
102. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science*. 2005;309(5742):1829–1833. Doi: 10.1126/science.1112766.
103. Wang XM, Xiao H, Liu LL, Cheng D, Li XJ, Si LY. FGF21 represses cerebrovascular aging via improving mitochondrial biogenesis and inhibiting p53 signaling pathway in an AMPK-dependent manner // *Exp Cell Res*. 2016;346(2):147–156. Doi: 10.1016/j.yexcr.2016.06.020.
104. Савицкий Д.В., Линькова Н.С., Кветной И.М. и др. Секреторный фенотип эндотелиоцитов человека, ассоциированный с репликативным и индуцированным старением // *Успехи геронтол.* – 2022. – Т. 35, № 4. – С. 478–484. [Savitskiy DV, Linkova NS, Kvetnoy IM, Diatlova AS, Sarayev GB, Kozlov KL, Paltseva EM. Secretory phenotype of the human endothelial cells associated with replicative and induced aging // *Adv Gerontol*. 2022;35(4):478–484. (In Russ.)].
105. Jerafi-Vider A, Bassi I, Moshe N, Tevet Y, Hen G, Splittstoesser D, Shin M, Lawson ND, Yaniv K. VEGFC/FLT4-induced cell-cycle arrest mediates sprouting and differentiation of venous and lymphatic endothelial cells // *Cell Rep*. 2021;35(11):109255. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109255.
106. Chan GH, Chan E, Kwok CT, Leung GP, Lee SM, Seto SW. The role of p53 in the alternation of vascular functions // *Front Pharmacol*. 2022;13:981152. Doi: 10.3389/fphar.2022.981152.
107. Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, Stryeck S, Rijksen Y, van Willigenburg H, Feijtel DA, van der Pluijm I, Essers J, van Cappellen WA, van IJcken WF, Houtsmuller AB, Pothof J, de Bruin RWF, Madl T, Hoeijmakers JHJ, Campisi J, de Keizer PLJ. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging // *Cell*. 2017;169(1):132–147.e16. Doi: 10.1016/j.cell.2017.02.031.

108. Lin JR, Shen WL, Yan C, Gao PJ. Downregulation of dynamin-related protein 1 contributes to impaired autophagic flux and angiogenic function in senescent endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(6):1413–1422. Doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305706.
109. Tai H, Wang Z, Gong H, Han X, Zhou J, Wang X, Wei X, Ding Y, Huang N, Qin J, Zhang J, Wang S, Gao F, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Xiang R, Xiao H. Autophagy impairment with lysosomal and mitochondrial dysfunction is an important characteristic of oxidative stress-induced senescence // *Autophagy.* 2017;13(1):99–113. Doi: 10.1080/15548627.2016.1247143.
110. Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction // *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1441–1448. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.074.
111. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor // *PLoS Biol.* 2008;6(12):2853–2868. Doi: 10.1371/journal.pbio.0060301.
112. González-Gualda E, Baker AG, Fruk L, Muñoz-Espín D. A guide to assessing cellular senescence in vitro and in vivo // *FEBS J.* 2021;288(1):56–80. Doi: 10.1111/febs.15570.
113. Yamazaki Y, Baker DJ, Tachibana M, Liu CC, van Deursen JM, Brott TG, Bu G, Kanekiyo T. Vascular Cell Senescence Contributes to Blood-Brain Barrier Breakdown // *Stroke.* 2016;47(4):1068–1077. Doi: 10.1161/STROKEA-HA.115.010835.
114. Elahy M, Jackaman C, Mamo JC, Lam V, Dhaliwal SS, Giles C, Nelson D, Takechi R. Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment // *Immun Ageing.* 2015;12:2. Doi: 10.1186/s12979-015-0029-9.
115. Parikh SM. The Angiopoietin-Tie2 Signaling Axis in Systemic Inflammation // *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):1973–1982. Doi: 10.1681/ASN.2017010069.
116. Wagatsuma A. Effect of aging on expression of angiogenesis-related factors in mouse skeletal muscle // *Exp Gerontol.* 2006;41(1):49–54. Doi: 10.1016/j.exger.2005.10.003.
117. Zhao L, Chen R, Qiu J, Huang Y, Lian C, Zhu X, Cui J, Wang S, Wang S, Hu Z, Wang J. CircCRIM1 Ameliorates Endothelial Cell Angiogenesis in Aging through the miR-455-3p/Twist1/VEGFR2 Signaling Axis // *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2062885. Doi: 10.1155/2022/2062885.
118. Zhang M, Jiang L. Oxidized low-density lipoprotein decreases VEGFR2 expression in HUVECs and impairs angiogenesis // *Exp Ther Med.* 2016;12(6):3742–3748. Doi: 10.3892/etm.2016.3823.
119. Li Y, Kračun D, Dustin CM, El Massry M, Yuan S, Goossen CJ, DeVallance ER, Sahoo S, St Hilaire C, Gurkar AU, Finkel T, Straub AC, Cifuentes-Pagano E, Pagano PJ. Forestalling age-impaired angiogenesis and blood flow by targeting NOX: Interplay of NOX1, IL-6, and SASP in propagating cell senescence // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(42):e2015666118. Doi: 10.1073/pnas.2015666118.
120. Piper B, Bogamuwa S, Hossain T, Farkas D, Rosas L, Green A, Newcomb G, Sun N, Horowitz JC, Bhagwani AR, Yang H, Kudryashova TV, Rojas M, Mora AL, Yan P, Mallampalli RK, Goncharova EA, Eckmann DM, Farkas L. RAB7 deficiency impairs pulmonary artery endothelial function and promotes pulmonary hypertension // *bioRxiv [Preprint].* 2023;2023.02.03.526842. Doi: 10.1101/2023.02.03.526842.
121. Arrigoni C, Ostano P, Bersini S, Crippa M, Colombo MV, Ghilardi M, Zagra L, Mello-Grand M, Gregnanin I, Ghilardi C, Bani MR, Candrian C, Chiorino G, Moretti M. Differential angiogenesis of bone and muscle endothelium in aging and inflammatory processes // *Commun Biol.* 2023;6(1):126. Doi: 10.1038/s42003-023-04515-9.
122. Alavi P, Rathod AM, Jahroudi N. Age-Associated Increase in Thrombogenicity and Its Correlation with von Willebrand Factor // *J Clin Med.* 2021;10(18):4190. Doi: 10.3390/jcm10184190.
123. Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis // *Mech Ageing Dev.* 2017;164:91–99. Doi: 10.1016/j.mad.2017.04.011.
124. Akrivou D, Perlepe G, Kirgou P, Gourgoulisanis KI, Malli F. Pathophysiological Aspects of Aging in Venous Thromboembolism: An Update // *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1078. Doi: 10.3390/medicina58081078.
125. Gleeup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology.* 1995;46(8):715–718. Doi: 10.1177/000331979504600810.
126. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells // *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89(Pt B):122–135. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
127. Schlaudecker J, Becker R. Inflammatory response and thrombosis in older individuals // *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(6):669–674. Doi: 10.1055/s-0034-1387882.
128. McCafferty C, Busuttill-Crellin X, Cai T, Monagle P, Goldenberg NA, Ignjatovic V. Plasma Proteomic Analysis Reveals Age-Specific Changes in Platelet- and Endothelial Cell-Derived Proteins and Regulators of Plasma Coagulation and Fibrinolysis // *J Pediatr.* 2020;221S:S29–S36. Doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.051.
129. Bochenek ML, Schütz E, Schäfer K. Endothelial cell senescence and thrombosis: Ageing clots // *Thromb Res.* 2016;147:36–45. Doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.019.
130. Somanath PR, Podrez EA, Chen J, Ma Y, Marchant K, Antoch M, Byzova TV. Deficiency in core circadian protein Bmal1 is associated with a prothrombotic and vascular phenotype // *J. Cell Physiol.* 2011;226:132–140. Doi: 10.1002/jcp.22314.
131. Dmitrieva NI, Burg MB. Secretion of von Willebrand factor by endothelial cells links sodium to hypercoagulability and thrombosis // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(17):6485–6490. Doi: 10.1073/pnas.1404809111.
132. Pal PB, Sonowal H, Shukla K, Srivastava SK, Ramana KV. Aldose Reductase Mediates NLRP3 Inflammasome-Initiated Innate Immune Response in Hyperglycemia-Induced Thp1 Monocytes and Male Mice. *Endocrinology.* 2017;158(10):3661–3675. Doi: 10.1210/en.2017-00294.
133. Barcena ML, Aslam M, Pozdniakova S, Norman K, Ladilov Y. Cardiovascular Inflammation: Mechanisms and Translational Aspects // *Cells.* 2022;11(6):1010. Doi: 10.3390/cells11061010.
134. Duong L, Radley-Crabb HG, Gardner JK, Tomay F, Dye DE, Grounds MD, Pixley FJ, Nelson DJ, Jackaman C. Macrophage depletion in elderly mice improves response to tumor immunotherapy, increases anti-tumor T cell activity and reduces treatment-induced cachexia // *Front Genet.* 2018;9:526. Doi: 10.3389/fgene.2018.00526.
135. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogrodnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, Langhi LGP, Weigl M, Giorgadze N, LeBrasseur NK, Miller JD, Jurk D, Singh RJ, Allison DB, Ejima K, Hubbard GB, Ikeno Y, Curbro H, Garovic VD, Hou X, Weroha SJ, Robbins PD, Niedernhofer LJ, Khosla S, Tchkonian T, Kirkland JL. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // *Nat Med.* 2018;24(8):1246–1256. Doi: 10.1038/s41591-018-0092-9.

136. Grosse L, Wagner N, Emelyanov A, Molina C, Lacas-Gervais S, Wagner KD, Bulavin DV. Defined p16^{High} Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan // *Cell Metab.* 2020;32(1):87–99.e6. Doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.002.

137. Yegorov YE, Poznyak AV, Nikiforov NG, Starodubova AV, Orekhov AN. Role of Telomeres Shortening in Atherogenesis: An Overview // *Cells.* 2021;10(2):395. Doi: 10.3390/cells10020395.

138. Mojiri A, Walther BK, Jiang C, Matrone G, Holgate R, Xu Q, Morales E, Wang G, Gu J, Wang R, Cooke JP. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice // *Eur Heart J.* 2021;42(42):4352–4369. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab547.

139. Vinci MC, Carulli E, Rurali E, Rinaldi R, Damiano G, Raucci A, Pompilio G, Genovese S. The Long Telling Story of “Endothelial Progenitor Cells”: Where Are We at Now? // *Cells.* 2022;12(1):112. Doi: 10.3390/cells12010112.

140. Li S, Sun J, Yang J, Yang Y, Ding H, Yu B, Ma K, Chen M. Gelatin methacryloyl (GelMA) loaded with concentrated hypoxic pretreated adipose-derived mesenchymal stem cells (ADSCs) conditioned medium promotes wound healing and vascular regeneration in aged skin // *Biomater Res.* 2023;27(1):11. Doi: 10.1186/s40824-023-00352-3.

141. Zhou H, Yang D, Cheng HS, McCoy MG, Pérez-Cremades D, Haemmig S, Wong D, Chen L, Feinberg MW. miR-181b regulates vascular endothelial aging by modulating an MAP3K3 signaling pathway // *FASEB J.* 2022;36(6):e22353. Doi: 10.1096/fj.202200046R.

142. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells // *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89(Pt B):122–135. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.

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, Associate Professor; Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

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

Vlasov Timur D. – MD, 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 616.61-02 : 612.017.1 : 616.12-007.61

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40

А. А. ЧУРКО¹, А. Ш. РУМЯНЦЕВ^{1, 2}, И. Ю. ПАНИНА¹

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов и ремоделирование миокарда у пациентов с гломерулопатиями

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

E-mail: churko.anna@gmail.com

Статья поступила в редакцию 30.06.2023 г.; принята к печати 25.08.2023 г.

Резюме

Введение. Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов в настоящее время рассматриваются как полноценные участники воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции не только при плазматочных дискразиях, но и при ряде аутоиммунных заболеваний. Было показано, что повышение их уровня в сыворотке крови может являться неблагоприятным фактором снижения выживаемости как в общей популяции, так и у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Широкого изучения роли пСЛЦ в патогенезе гломерулярных заболеваний как причины развития почечной дисфункции не проводилось. *Целью* нашего исследования была оценка взаимосвязи между СЛЦ и показателями ремоделирования миокарда в когорте пациентов с гломерулопатиями. *Материалы и методы.* Обследованы 97 пациентов с хронической болезнью почек, средний возраст $47,5 \pm 14,6$ лет, среди них 51 мужчина и 46 женщин. У всех обследуемых диагноз различных гломерулопатий был подтвержден морфологически. Уровень пСЛЦ сыворотки крови был определен нефелометрическим методом «Freelite» («Binding Site Ltd», Великобритания). Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле «2021 CKD-EPI Creatinine». Также проводили эхокардиографию с оценкой параметров ремоделирования камер сердца. *Результаты.* Медиана рСКФ составила $46,8 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ($28,7\text{--}80,0$), уровень СЛЦ-каппа в группе составил $27,4 \text{ мг/л}$ ($16,8\text{--}48,4$), СЛЦ-лямбда – $28,2 \text{ мг/л}$ ($20,8\text{--}43,3$). В целом уровень референсные значения для СЛЦ-каппа ($19,4 \text{ мг/л}$) и СЛЦ-лямбда ($26,3 \text{ мг/л}$ соответственно) были превышены соответственно у 65 % ($n=63$) и 54 % ($n=52$) пациентов. С помощью дU-критерия Манна–Уитни удалось выявить достоверные различия средних при нормальном и повышенном уровне пСЛЦ и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) для СЛЦ-каппа $99,9 \pm 31,2 \text{ г/м}^2$ против $138,3 \pm 30,2 \text{ г/м}^2$, $p=0,022$, для СЛЦ-лямбда $104,0 \pm 36,6 \text{ г/м}^2$ против $136,2 \pm 64,8 \text{ г/м}^2$, $p=0,023$. Индекс объема левого предсердия (ЛП) также достоверно был выше при более высоких значениях СЛЦ-лямбда ($33,8 \pm 8,0 \text{ мл/м}^2$ против $40,3 \pm 11,6 \text{ мл/м}^2$, $p=0,031$). Корреляционный анализ также продемонстрировал убедительные взаимосвязи показателей ремоделирования сердца и уровня пСЛЦ. *Заключение.* Уровень пСЛЦ в сыворотке крови отражает активность локального тканевого иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Полученные данные свидетельствуют об участии пСЛЦ в механизмах ремоделирования миокарда как одного из этапов кардиоренального континуума при гломерулопатиях различного генеза.

Ключевые слова: свободные легкие цепи, гломерулопатии, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование миокарда, кардиоренальный континуум

Для цитирования: Чурко А. А., Румянцев А. Ш., Панина И. Ю. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов и ремоделирование миокарда у пациентов с гломерулопатиями. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):34–40. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40.

UDC 616.61-02 : 612.017.1 : 616.12-007.61

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40

А. А. CHURKO¹, A. Sh. RUMYANTSEV^{1, 2}, I. Yu. PANINA¹

Immunoglobulin free light chains and cardiac remodeling in glomerulopathies

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

7/9, Universitetskaya embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

E-mail: churko.anna@gmail.com

Received 30.06.2023; accepted 25.08.2023

Summary

Introduction. The role of polyclonal free light chains (pFLC) of immunoglobulins in glomerular diseases is still unknown despite the fact that their elevation predicts a poor prognosis in patients with chronic kidney disease (CKD). One of the pos-

sible persuasive mechanisms is the formation of low-grade inflammation which could be the reason for endothelial dysfunction and progression of a cardio-renal continuum. The *aim* was to estimate the possible association between serum FLC and several parameters of cardiac remodeling in the glomerulopathic patients' cohort. *Materials and methods.* We examined 97 patients (51 men and 46 women, average age $48 \pm 14,6$ years) with biopsy-proven glomerulopathies. We used Freelite (Binding Site Ltd, UK) to measure serum pFLC and other clinical and echocardiographic parameters. We calculated the glomerular filtration rate (eGFR) using the 2021 CKD-EPI Creatinine equation. We also performed echocardiography to measure some parameters of cardiac chamber remodeling. *Results.* Mean eGFR was $46.8 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ($28.7\text{--}80.0$), the FLC-kappa level was 27.4 mg/l ($16.8\text{--}48.4$), the FLC-lambda level was 28.2 mg/l ($20.8\text{--}43.3$). The reference levels of FLC in the group were exceeded in 65 % for FLC-kappa and in 54% for FLC-lambda patients. A nonparametric Mann–Whitney U-test was performed to compare the effect of pFLC levels on the parameters of LV and LA geometry. If levels of FLC-kappa were higher than $19,4 \text{ mg/l}$, the left ventricular myocardium mass index (LVMMI) was statistically significantly bigger ($99,9 \pm 31,2 \text{ g/m}^2$ versus $138,3 \pm 30,2 \text{ g/m}^2$, $p=0,022$). If levels of FLC-lambda were higher than $26,3 \text{ mg/l}$, LVMMI was also bigger ($104,0 \pm 36,6 \text{ g/m}^2$ versus $136,2 \pm 64,8 \text{ g/m}^2$, $p=0,023$). The left atrium (LA) volume index was also statistically significantly bigger at higher levels of FLC-lambda ($33,8 \pm 8,0 \text{ ml/m}^2$ versus $40,3 \pm 11,6 \text{ ml/m}^2$, $p=0,031$). The Spearman analysis has shown statistically significant correlations between FLC levels, LVMMI and LA volume index. *Conclusion.* The serum pFLC level reflects the grade of local tissue immune inflammation and endothelial dysfunction. The obtained data indicate the involvement of pFLC in cardiac remodeling mechanisms as one of the important stages in the cardiorenal continuum in all types of glomerulopathies.

Keywords: free light chains, glomerulopathies, left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling, cardiorenal continuum

For citation: Churko A. A., Rumyantsev A. Sh., Panina I. Yu. Immunoglobulin free light chains and cardiac remodeling in glomerulopathies. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):34–40. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-34-40.

Введение

Свободные легкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов являются не только побочным продуктом синтеза иммуноглобулинов, в эксперименте *in vivo* доказана их самостоятельная провоспалительная биологическая активность [1, 2]. В ряде исследований, посвященных кардиоренальному континууму, хроническое системное воспаление рассматривается как важный патофизиологический механизм наряду с эндотелиальной дисфункцией. Последнюю рассматривают как обязательный этап инициации, без которого повышение уровня провоспалительных цитокинов не сможет оказать неблагоприятного воздействия на органы и ткани [3].

Повреждающий потенциал СЛЦ иммуноглобулинов в моноклональном варианте хорошо изучен на примере плазматочных дискразий-системного AL-амилоидоза, болезни отложения легких цепей (БОЛЦ) и др. Появление большого количества моноклональных СЛЦ (мСЛЦ) в циркуляции обусловлено их продукцией клоном клеток лимфоплазмочитарного ряда, в то время как повреждение органов реализуется по двум основным механизмам – вследствие токсичности циркулирующих мСЛЦ и депозицией фибриллярных амилоидных структур в органах и тканях. Лечебная стратегия направлена на прекращение выработки мСЛЦ и снижение их концентрации в сыворотке, что при наличии патологического клона В-клеточной линии достигается применением клон-ориентированной терапии [4, 5].

Механизмы повреждения паренхимы почек при плазматочных дискразиях хорошо изучены на примере мСЛЦ. В норме в связи с небольшим размером молекул, они свободно фильтруются через гломерулярную мембрану и в проксимальном канальце захватываются двумя мультитопическими эндоцитарными рецепторами – мегалином и кубилином, после чего деградируют в эндосомах до аминокислот. Таков в общих чертах один из важных механизмов, препятствующих развитию протеинурии в ситуациях, когда в первичной моче появляются белки. Перегруз-

ка СЛЦ мегалин-кубилиновой системы приводит к формированию тубулоинтерстициального воспаления за счет:

1) повышению продукции пероксида водорода на стадии эндоцитоза мСЛЦ с последующей активацией тирозинпротеинкиназы c-Src и транскрипционного фактора NF-kB и синтезом провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) [6];

2) активации сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы (МАРК), результатом чего является синтез профибротических факторов – трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фибробласт-специфичного протеина 1 и других [7];

3) активации пути STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1), в результате которой также синтезируются профибротические цитокины – интерлейкин-1b, TGF- β [8].

СЛЦ также могут активировать воспалительную реакцию в клубочках за счет депонирования в мезангиоцитах – клетках, обеспечивающих метаболизм и влияющих на микроокружение внутриклубочковых структур [9]. Таков один из механизмов прогрессирования гломерулярного фиброза путем синтеза экстрацеллюлярного матрикса и секреции различных ферментов, например металломатриксных протеиназ. Доказательством взаимодействия СЛЦ и подоцитов является обнаружение в последних лизосом, заполненных кристаллами, состоящими из СЛЦ-каппа [10].

При ряде системных воспалительных заболеваний, таких как системная красная волчанка [11], ревматоидный артрит [12] и других [13], отмечено повышение не мСЛЦ, а поликлональных СЛЦ (пСЛЦ). Объясняется это вовлечением гуморального звена иммунитета и активацией В-лимфоцитов. В то же время уровень пСЛЦ, как и других белков низкой и средней молекулярной массы, возрастает при снижении почечного клиренса и может служить независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти у пациентов с хронической болезнью почек

(ХБП) [14]. В единичных работах по изучению роли СЛЦ при гломерулярных болезнях описана их взаимосвязь с клинико-морфологической активностью заболевания и неблагоприятный прогностический эффект, но только при некоторых нозологиях, например IgA-нефропатии [15, 16]. Очевидно, что такая универсальность повреждающего действия в группе пациентов с абсолютно разной этиологией почечной дисфункции может быть реализована за счет единого патогенетического механизма – низкоуровневого системного воспаления на фоне эндотелиальной дисфункции, которая развивается уже на самых ранних этапах формирования ХБП [17].

Группой японских авторов в течение ряда лет проводятся исследования, направленные на изучение роли пСЛЦ при сердечно-сосудистой патологии – фибрилляции предсердий, миокардите, сердечной недостаточности [18]. Ими была показана связь пСЛЦ с уровнем маркеров воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Индукторами активации данного патогенетического пути считают традиционные факторы риска, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции – гиподинамию, курение, несбалансированное питание [19].

Целью нашего исследования была оценка взаимосвязи между СЛЦ и показателями ремоделирования миокарда в когорте пациентов с гломерулопатиями.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное обсервационное исследование были включены 97 пациентов, обследованных в клинике НИИ Нефрологии НКЦ СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Всем пациентам был установлен диагноз, основанный на клинических и морфологических данных (биопсия почки выполнена всем пациентам с проведением светооптического и иммунофлюоресцентного исследования). В исследуемую группу были включены пациенты со следующими патологиями – иммуноглобулин-А нефропатией (n=25), олигоиммунным АНЦА-ассоциированным гломерулонефритом с полулуниями (n=8), мембранопролиферативным гломерулонефритом (n=13), болезнью минимальных изменений (n=12), мембранозной нефропатией (n=12) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=27). На момент проведения биопсии почки всем пациентам был определен уровень пСЛЦ сыворотки крови методом FreeLite (*Binding Site Ltd*, Великобритания). Критерии включения: наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, репрезентативность биоптата почки. Критериями исключения были следующие параметры: верифицированное злокачественное новообразование, текущее острое повреждение почек, острое инфекционное заболевание в течение последних трех месяцев, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса, наличие хронической болезни почек 5-й стадии, наличие моноклонального повышения СЛЦ (отношение СЛЦ-каппа/СЛЦ-лямбда менее 0,26 и более 1,65), злоупотребление алкоголем, некомплаентность.

Из анализа были исключены пациенты, получавшие заместительную почечную терапию, страдающие злокачественными заболеваниями и сахарным диабетом, а также пациенты с соотношением, свидетельствующим о моноклональной продукции СЛЦ. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле «2021 CKD-EPI Creatinine» [20].

Были определены демографические характеристики и стандартные клинико-лабораторные показатели, а также некоторые ЭХО-кардиографические параметры. Средний возраст пациентов в группе составил 48 ± 15 лет, 53 % – мужчины. Медиана расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) – $46,8 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (интерквартильный размах 28,7–80,0). Медиана уровня СЛЦ-каппа в группе – $27,4 \text{ мг/л}$ (16,8–48,4), СЛЦ-лямбда – $28,2 \text{ мг/л}$ (20,8–43,3). В 49 % случаев у пациентов регистрировался нефротический синдром, уровень альбумина составлял $\text{Me } 28,3 \text{ г/л}$ (интерквартильный размах 17,3–36,1), артериальная гипертензия была зафиксирована в 75 % случаев. Медиана уровня систолического артериального давления (САД) – 140 мм рт. ст. (128–150), диастолического артериального давления (ДАД) – 90 мм рт. ст. (80–90).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием стандартных методик. При нормальном распределении данных использовали значения среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – значения медианы и интерквартильного размаха (Me (IQR)). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентов. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Значимость межгрупповых различий по количественным показателям определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Полученные данные считали достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 10.0 и StatTech v. 3.1.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве референсных значений для концентраций пСЛЦ в сыворотке крови использовали следующие: СЛЦ-каппа $3,3\text{--}19,4 \text{ мг/л}$ и СЛЦ-лямбда $5,7\text{--}26,3 \text{ мг/л}$ [21]. Повышение показателей было выявлено для пСЛЦ-каппа у 63 (65 %) и для пСЛЦ-лямбда – у 52 (54 %) пациентов. Результаты непараметрического анализа для пСЛЦ представлены в таблицах 1, 2.

На рисунках 1–4 представлены взаимосвязи между пСЛЦ, ИММЛЖ и ИЛП.

Повышение сывороточных уровней пСЛЦ ассоциировалось с эхокардиографическими признаками ремоделирования миокарда. В качестве причин ремоделирования мы в первую очередь рассматривали артериальную гипертензию. При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между ИММЛЖ и ИЛП $R_s = 0,597$ $p = 0,0001$, ИММЛЖ и систолическим артериальным давлением (АД) $R_s = 0,285$ $p = 0,046$, а также диасто-

Таблица 1

Результаты непараметрического анализа для пСЛЦ-каппа, U-критерий Манна–Уитни

Table 1

Results of non-parametric analysis for pFLC-kappa, Mann–Whitney U-test

Показатель	пСЛЦ-каппа $\leq 19,4$ мг/л M $\pm$ SD Me [IQR]	пСЛЦ-каппа $>19,4$ мг/л M $\pm$ SD Me [IQR]	U	Z	p
ИММ ЛЖ, г/м ²	99,9 $\pm$ 31,2 108,0 [83,0; 118,0]	138,3 $\pm$ 30,2 123,0 [97,5; 156,5]	162,5	2,289	0,022
Индекс объема ЛП, мл/м ²	35,2 $\pm$ 9,0 34,0 [28,0; 40,5]	38,8 $\pm$ 11,4 36,0 [31,0; 44,0]	212,0	1,097	0,272

Примечание: здесь и далее М – средняя арифметическая; SD – среднеквадратичное отклонение; Me – медиана; IQR – интерквартильный размах; пСЛЦ – поликлональные свободные легкие цепи; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП – левое предсердие.

Таблица 2

Результаты непараметрического анализа для СЛЦ-лямбда, U-критерий Манна–Уитни

Table 2

Results of non-parametric analysis for FLC-lambda, Mann–Whitney U-test

Показатель	СЛЦ-лямбда $\leq 26,3$ мг/л M $\pm$ SD Me [IQR]	СЛЦ-лямбда $>26,3$ мг/л M $\pm$ SD Me [IQR]	U	Z	p
ИММ ЛЖ, г/м ²	104,0 $\pm$ 36,6 105,5 [81,5; 120,0]	136,2 $\pm$ 64,8 124,0 [98,0; 156,0]	177,5	2,278	0,023
Индекс объема ЛП, мл/м ²	33,8 $\pm$ 8,0 34,0 [28,0; 39,5]	40,3 $\pm$ 11,6 37,0 [31,0; 45,0]	401,5	2,153	0,031

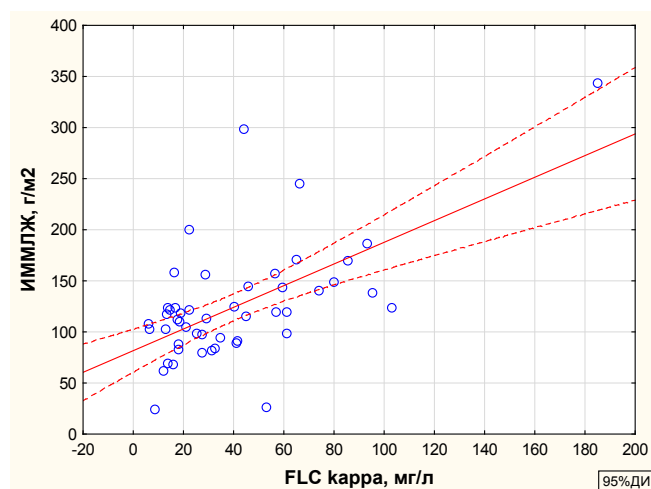


Рис. 1. Взаимосвязь между сыровоточным уровнем пСЛЦ-каппа и ИММЛЖ: pFLC-каппа – поликлональные свободные легкие цепи каппа, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Fig. 1. The Spearman correlation analysis between serum pFLC-kappa and LVM: pFLC-kappa means polyclonal free light chains kappa, LVM means Left Ventricle Mass Index

$$\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 81,640 + 1,060 \times \text{FLC-каппа, мг/л}$$

$$R_s = 0,505, p = 0,0002$$

лическим АД $R_s = 0,178$ $p = 0,218$, ИЛП и систолическим АД $R_s = 0,469$ $p = 0,0006$ и диастолическим АД $R_s = 0,309$ $p = 0,030$. Однако величина коэффициентов корреляции была достаточно скромной.

Возможны две причины повышения концентрации пСЛЦ в сыворотке крови: увеличение продукции В-лимфоцитами и снижение экскреции [22]. У наших пациентов уровень обеих пСЛЦ был повышен весьма умеренно (по сравнению с мСЛЦ при плазма-

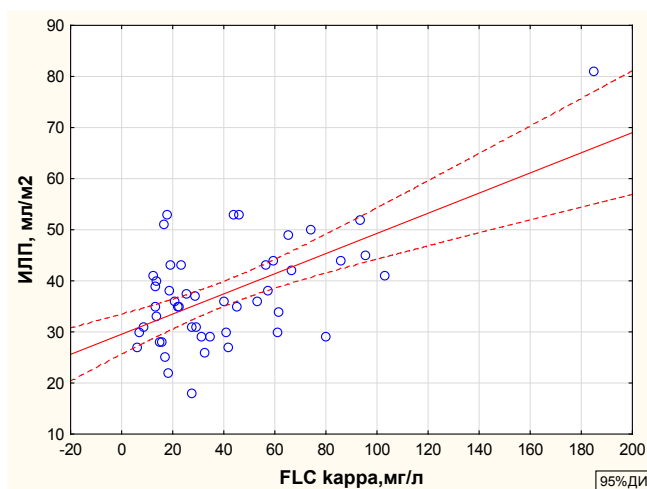


Рис. 2. Взаимосвязь между сыровоточным уровнем пСЛЦ-каппа и ИЛП: pFLC-каппа – поликлональные свободные легкие цепи каппа, ИЛП – индекс объема левого предсердия

Fig. 2. Spearman correlation analysis between serum pFLC-kappa and LAVI: pFLC-kappa means polyclonal free light chains kappa, LAVI means Left Atrial Volume Index

$$\text{ИЛП, мл/м}^2 = 29,557 + 0,197 \times \text{FLC-каппа, мг/л}$$

$$R_s = 0,374, p = 0,008$$

клеточных дисक्रазиях, на примере которых описан повреждающий потенциал данной группы веществ). Однако даже при этом взаимосвязь пСЛЦ с ИММЛЖ и ИЛП статистически значима, что коррелирует с показателями структурного ремоделирования миокарда. В качестве особенностей последнего отмечают прогрессирующее отложение коллагена и формирование фиброза миокарда, что является следствием локального иммунного воспаления, проявляющегося

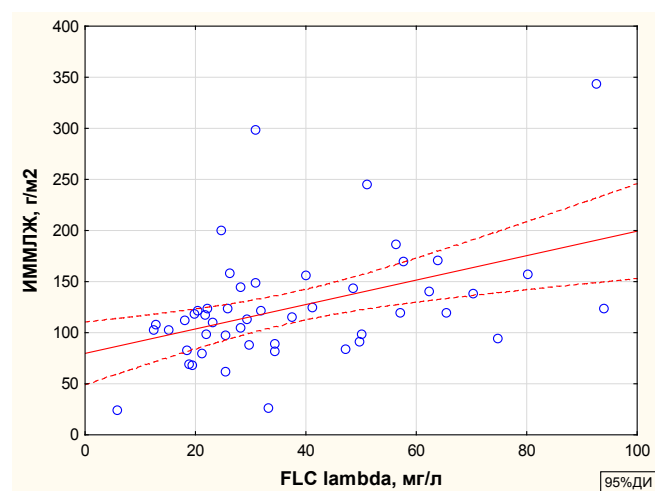


Рис. 3. Взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ-лямбда и ИММЛЖ: pFLC-lambda – пСЛЦ-лямбда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

Fig. 3. Spearman correlation analysis between serum pFLC-lambda and LVMI: pFLC-lambda means polyclonal free light chains lambda, LVMI means Left Ventricle Mass Index

$$\text{ИММЛЖ, г/м}^2 = 79,752 + 1,195 \times \text{FLC-lambda, мг/л}$$

$$R_s = 0,457, p = 0,0009$$

активацией фибробластов и метаболической дисфункцией внеклеточного матрикса [23]. В связи с этим предложен термин «иммунное remodelирование миокарда» [24]. Под ним понимают хемотаксис и активацию иммунных клеток, индуцированные различными факторами, а также чередование секреции иммунных молекул [25, 26].

Серия работ Matsumori et al. демонстрирует потенциальную роль СЛЦ в развитии воспалительного процесса при сердечно-сосудистой патологии как в эксперименте, так и в когортных исследованиях [18]. При активации NFkB на фоне ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета происходит увеличение продукции провоспалительных цитокинов и пролиферации плазмочитов, продуктом синтеза которых являются пСЛЦ [19]. До настоящего времени нерешенным является вопрос – являются ли СЛЦ медиатором или только лишь свидетелем низкоуровневого системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Экспериментальные исследования *in vitro* продемонстрировали способность мСЛЦ при AL-амилоидозе вызывать дисфункцию и апоптоз клеток эндотелия [27, 28]. Эти эффекты могут быть обусловлены окислительным стрессом, снижением биодоступности оксида азота и других вазодилатирующих веществ, что поддерживает концепцию о микроциркуляторном повреждении [29]. Несмотря на небольшие количества, пСЛЦ также могли бы быть участниками воспалительного процесса микроциркуляторного русла при гломерулопатиях. Так, в исследовании роли пСЛЦ у пациентов с иммуноглобулин-А нефропатией с помощью корреляционного анализа была продемонстрирована связь обеих пСЛЦ с выраженностью депозитов фибриногена в капиллярах тубулоинтерстиция [16].

По результатам статистического анализа в нашем исследовании выявлены взаимосвязи между обеими СЛЦ (практически в равной степени) и ИММ ЛЖ,

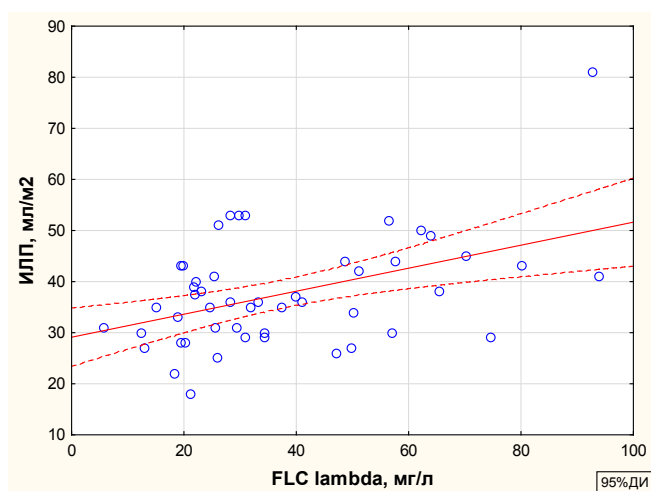


Рис. 4. Взаимосвязь между сывороточным уровнем пСЛЦ-лямбда и ИЛП: pFLC-lambda – пСЛЦ-лямбда, ИЛП – индекс объема левого предсердия

Fig. 4. Spearman correlation analysis between serum pFLC-lambda and LAVI: pFLC-lambda means polyclonal free light chains lambda, LAVI means Left Atrial Volume Index

$$\text{ИЛП, мл/м}^2 = 29,117 + 0,225 \times \text{FLC-lambda, мг/л}$$

$$R_s = 0,362, p = 0,010$$

а также объемом и индексом объема ЛП. Не исключено, что, как и при плазматочных дискразиях, отложение и реализация повреждающих свойств пСЛЦ происходят и в миокарде, моделируя «гипертрофию» левого желудочка за счет увеличения толщины стенок, но не за счет увеличения объема кардиомиоцитов. Объемные показатели, характеризующие левое предсердие, закономерно возрастают на фоне увеличения жесткости и замедления релаксации ЛЖ. Выявленные убедительные различия средних ИММ ЛЖ в зависимости от даже незначительного превышения концентрации обеих пСЛЦ также подтверждают наличие взаимосвязи между последними и remodelированием миокарда ЛЖ. Интересным оказался факт нелинейного взаимодействия СЛЦ и объемных показателей ЛП – уровень пСЛЦ-каппа не был достоверным предиктором увеличения объема ЛП, в то время как превышение концентрации СЛЦ-лямбда выше референсной границы было достоверно ассоциировано с увеличением индекса объема ЛП. Отсутствие данной связи может быть объяснено различиями в биохимической структуре переменных фрагментов пСЛЦ [30], а следовательно, разными способностями в формировании иммунных взаимодействий двух изотипов легких цепей.

Небольшой объем выборки, наблюдательный характер исследования не позволили оценить прогностическую значимость повышения пСЛЦ в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В связи с разнородностью патологий, было возможно только выделение общих тенденций участия пСЛЦ в remodelировании миокарда и прогрессировании кардиоренального континуума у пациентов с различными иммунными механизмами поражения почек.

Заключение

пСЛЦ иммуноглобулинов являются важным диагностическим и прогностическим маркером не толь-

ко при плазматочных дискразиях, но и при других заболеваниях иммунной природы. Полученные данные свидетельствуют об участии пСЛЦ в механизмах ремоделирования миокарда как одного из этапов кардиоренального континуума при гломерулопатиях различного генеза. Более определенную роль СЛЦ можно будет выявить при проведении дальнейших исследований.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

- Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H // *J Immunol*. 1999; 163(8):4590–4596.
- Redegeld, FA, Nijkamp, FP. Immunoglobulin free light chains and mast cells: pivotal role in T-cell-mediated immune reactions? // *Trends Immunol*. 2003;24(4):181–185. Doi: 10.1016/s1471-4906(03)00059-0.
- Особенности кардиоренального континуума у пациентов с метаболическим синдромом / Румянцев А.Ш., Шишкин А.Н., Минкин С.Р., Шевелева М.А. // *Нефрология*. – 2016. – Т. 20, № 5. – С. 75–83. [Rumyantsev AS, Shishkin AN, Minkin SR, Sheveleva MA. Features of cardiorenal relationships in patients with metabolic syndrome // *Nephrology*. 2016;20(5):75–83. (In Russ.)].
- Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020 // *Blood*. 2020;136(23):2620–2627. Doi: 10.1182/blood.2020006913.
- Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В. и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии // *Нефрология*. – 2019. – Т. 23, № 6. – С. 9–28. [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, Dobronravov VA, Khrabrova MS, Zakharova EV, Nikitin EA, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Rameev VV, Batyushin MM, Moiseev IS, Darskaya EI, Pirogova OV, Mendeleva LP, Biryukova LS. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment // *Nephrology*. 2019;23(6):9–28. (In Russ.)]. Doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-9-28.
- Ying W, Wang P. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- κ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism // *Blood*. 2011;117(4):1301–1307. Doi: 10.1182/blood-2010-08-302505.
- Taylor EB, Ryan MJ. Freedom isn't always free: immunoglobulin free light chains promote renal fibrosis // *J Clin Invest*. 2019;129(7):2660–2662. Doi: 10.1172/JCI129704.
- Upadhyay R. Free light chains injure proximal tubule cells through the STAT1/HMGB1/TLR axis // *JCI Insight*. 2020; 5(14):e137191. Doi: 10.1172/jci.insight.137191.
- Wang Q, Jiang F, Xu G. The pathogenesis of renal injury and treatment in light chain deposition disease // *J Transl Med*. 2019;17(1):387. Doi: 10.1186/s12967-019-02147-4.
- Eymieux S, Miquelstorena-Standley E, Rabot N, Maisons V, Touchard G, Blanchard E. Crystalline podocytopathy and tubulopathy linked to kappa light chain deposits in a context of smoldering multiple myeloma // *Clin Kidney J*. 2021; 15(2):351–353. Doi: 10.1093/ckj/sfab197.
- Jiang J, Zhao J, Liu D, Zhang M. Different roles of urinary light chains and serum light chains as potential biomarkers for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus // *PeerJ*. 2022;10:e13385. Doi: 10.7717/peerj.13385.
- Deng X, Crowson CS, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Larson DR, Therneau TM, Matteson EL, Kyle RA, Katzmann JA, Gabriel SE, Davis JM 3rd. Elevation of serum immunoglobulin free light chains during the preclinical period of rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2015;42(2):181–187. Doi: 10.3899/jrheum.140543.
- Gulli F, Napodano C, Marino M et al. Serum immunoglobulin free light chain levels in systemic autoimmune rheumatic diseases // *Clin Exp Immunol*. 2020;199(2):163–171. Doi:10.1111/cei.13385.
- Hutchison CA, Burmeister A, Harding SJ et al. Serum polyclonal immunoglobulin free light chain levels predict mortality in people with chronic kidney disease // *Mayo Clin Proc*. 2014;89(5):615–622. Doi:10.1016/j.mayocp.2014.01.028.
- Rocchetti MT, Papale M, d'Apollo AM et al. Association of urinary laminin G-like 3 and free K light chains with disease activity and histological injury in IgA nephropathy // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(7):1115–1125. Doi: 10.2215/CJN.05950612.
- Чурко А.А., Храброва М.С., Смирнов А.В. Поликлональные свободные легкие цепи при иммуноглобулин А-нефропатии: связь с клиническими и морфологическими параметрами и прогнозом // *Нефрология*. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 52–59. [Churko AA, Khrabrova MS, Smirnov AV. Polyclonal free light chains in IgA-nephropathy: correlation with clinical and morphological parameters and prognostic significance // *Nephrology*. 2021;25(2):52–59. (In Russ.)]. Doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-52-59.
- Панина И.Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек // *Нефрология*. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 33–37. [Panina IYu. Vasomotor form of endothelial dysfunction in chronic kidney disease // *Nephrology*. 2006;10(2):33–37. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-2-33-37.
- Matsumori A. Management of Atrial Fibrillation Using Immunoglobulin Free Light Chains, Novel Biomarkers of Inflammation // *Eur Cardiol*. 2022;17:e22. Doi: 10.15420/eur.2022.30.
- Matsumori A. Targeting Inflammation in the Diagnosis, Management, and Prevention of Cardiovascular Diseases // *Global Heart*. 2022;17(1):80. Doi: 10.5334/gh.1156.
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race // *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737–1749. Doi: 10.1056/NEJMoa2102953.
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains // *Clin Chem*. 2002; 48(9):1437–1444.
- Long TE, Indridason OS, Palsson R et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study // *Blood Cancer J*. 2022;12(9):133. Doi: 10.1038/s41408-022-00732-3.
- Grunnet M, Bentzen BH, Sørensen US, Diness JG. Cardiac ion channels and mechanisms for protection against atrial fibrillation // *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2012;162:1–58. Doi: 10.1007/112_2011_3.
- Yao Y, Yang M, Liu D, Zhao Q. Immune remodeling and atrial fibrillation // *Front Physiol*. 2022;13:927221. Doi: 10.3389/fphys.2022.927221.
- Li S, Jiang Z, Chao X et al. Identification of key immune-related genes and immune infiltration in atrial fibrillation

tion with valvular heart disease based on bioinformatics analysis // *J Thorac Dis.* 2021;13(3):1785–1798. Doi: 10.21037/jtd-21-168.

26. Xiao S, Zhou Y, Liu A et al. Uncovering potential novel biomarkers and immune infiltration characteristics in persistent atrial fibrillation using integrated bioinformatics analysis // *Math Biosci Eng.* 2021;18(4):4696–4712. Doi: 10.3934/mbe.2021238.

27. Migrino RQ, Truran S, Gutterman DD, Franco DA, Bright M, Schlundt B, Timmons M, Motta A, Phillips SA, Hari P. Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins // *Am J Physiol Circ Physiol.* 2011;301(6):H2305–H2312. Doi: 10.1152/ajp-heart.00503.2011.

28. Migrino RQ, Hari P, Gutterman DD, Bright M, Truran S, Schlundt B, Phillips SA. Systemic and microvascular oxidative stress induced by light chain amyloidosis // *Int J Cardiol.* 2010;145(1):67–68. Doi: 10.1016/j.ijcard.2009.04.044.

29. Lavatelli F. Mechanisms of Organ Damage and Novel Treatment Targets in AL Amyloidosis // *Hemato.* 2022;3(1):47–62. Doi: 10.3390/hemato3010005.

30. Townsend CL, Laffy JMJ, Wu Y-CB, Silva O'Hare J, Martin V, Kipling D, Fraternali F, Dunn-Walters DK. Significant Differences in Physicochemical Properties of Human Immunoglobulin Kappa and Lambda CDR3 Regions // *Front. Immunol.* 2016;7:388. Doi: 10.3389/fimmu.2016.00388.

Информация об авторах

Чурко Анна Аркадьевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: churko.anna@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0917-0375.

Румянцев Александр Шаликович – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rash.56@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9455-1043.

Панина Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, e-mail: i.u.panina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0586-468X.

Authors information

Churko Anna A. – Assistant Professor, Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg,
Russia, e-mail: churko.anna@gmail.com, ORCID: 0000-0003-
0917-0375.

Rumyantsev Alexandr Sh. – MD, Professor, Department of
Faculty Therapy, Saint-Petersburg University, Saint Petersburg,
Russia, e-mail: rash.56@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9455-
1043.

Panina Irina Yu. – Professor, Department of Propae-
deutics of Internal Medicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Rus-
sia, e-mail: i.u.panina@mail, ORCID: 0000-0002-0586-468X.

М. А. МИХАЙЛОВА¹, А. А. ФЕДОРОВИЧ^{1, 2},
А. Ю. ГОРШКОВ¹, А. И. КОРОЛЕВ¹, В. А. ДАДАЕВА¹,
Е. В. ЖАРКИХ³, Ю. И. ЛОКТИОНОВА³, А. В. ДУНАЕВ³,
В. В. СИДОРОВ⁴, О. М. ДРАПКИНА¹

Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
101990, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10/3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации «Институт медико-биологических проблем» Российской Академии Наук, Москва, Россия
123007, Россия, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия
302026, Россия, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

⁴ ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия
123458, Россия, Москва, ул. Твардовского, д. 8
E-mail: maria.filina-2015@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.05.2023 г.; принята к печати 28.07.2023 г.

Резюме

Цель – оценка отличий величин регистрируемых параметров перфузии двух конструктивно различных приборов ЛДФ в группе здоровых лиц трудоспособного возраста. **Материалы и методы.** В исследование вошли 53 условно здоровых добровольца (м/ж – 30/23) трудоспособного возраста (43±9 лет). Исследование микроциркуляции проводили в положении лежа на тыльной поверхности левого предплечья одновременно двумя приборами ЛДФ – ЛАКК-02 с оптоволоконным зондом передачи и приема данных и портативным анализатором ЛАЗМА-ПФ. Объем исследования – базальная перфузия, дыхательный констрикторный тест (ДП), констрикторный тест с венозной окклюзией (ВО), дилататорная проба с артериальной окклюзией (АО). **Результаты.** Относительно стационарного варианта, портативный прибор демонстрирует статистически значимые различия, а именно, более высокие значения уровня тканевой перфузии – 4,27 [3,82; 5,54] пф и 3,44 [3,03; 4,11] пф соответственно, а также амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока 0,08 [0,06; 0,13] пф и 0,07 [0,06; 0,09] пф, и более низкие значения амплитуды пульсовых колебаний 0,22 [0,19; 0,26] пф и 0,26 [0,2; 0,31] пф и констрикторной активности микрососудов при ДП – 21,5 % [19,2; 29,4] и 40 % [29; 51] и ВО – 27 % [20; 33] и 47 % [42; 56] соответственно. Статистическая значимость различий значений ($p < 0,05$) подтверждена методом однофакторного дисперсионного анализа One-way ANOVA. Для более полного понимания полученных результатов было проведено численное моделирование распространения оптического излучения двух устройств в коже. Результаты моделирования показали, что зондируемый объем кожи и глубина проникновения излучения у портативного прибора больше, чем у прибора с оптоволоконным зондом. Полученные результаты позволяют предположить преобладание веноулярного звена микроциркуляторного русла кожи в формировании отраженного сигнала у портативного варианта прибора ЛДФ по сравнению с прибором с оптоволоконным зондом. **Заключение.** Длина волны и конструктивные особенности приборов ЛДФ оказывают влияние на результаты исследования ввиду разного диагностического объема кожи, что рекомендуется учитывать в научно-клинической работе.

Ключевые слова: микроциркуляция крови, портативная лазерная доплеровская флоуметрия, вейвлет-анализ, функциональные тесты, моделирование Монте-Карло

Для цитирования: Михайлова М. А., Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королёв А. И., Дадаева В. А., Жарких Е. В., Локтионова Ю. И., Дунаев А. В., Сидоров В. В., Драпкина О. М. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):41–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.

M. A. MIKHAILOVA¹, A. A. FEDOROVICH^{1, 2},
A. Yu. GORSHKOV¹, A. I. KOROLEV¹, V. A. DADAEVA¹,
E. V. ZHARKIKH³, Yu. I. LOKTIONOVA³, A. V. DUNAIEV³,
V. V. SIDOROV⁴, O. M. DRAPKINA¹

Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy persons using devices of various modifications

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

10/3, Petroverigsky per., Moscow, Russia, 101990

² Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

76A, Khoroshevskoe shosse, Moscow, Russia, 123007

³ Turgenev Orel State University, Orel, Russia

95, Komsomolskaya str., Orel, Russia, 302026

⁴ Scientific and Production Enterprise LAZMA, OOO NPP, Moscow, Russia

8, Tvardovskogo str., Moscow, Russia, 123458

E-mail: maria.filina-2015@yandex.ru

Received 23.05.2023; accepted 28.07.2023

Summary

Objective. Evaluation of differences in the values of the recorded perfusion parameters of two structurally different LDF devices in a group of healthy people of working age. **Materials and methods.** The study included 53 relatively healthy volunteers (m/f – 30/23) of working age (43±9 years). The study of microcirculation was carried out in the supine position on the back surface of the left forearm, simultaneously with two LDF devices: a LAKK-02 device with a fiber-optic data transmission and reception probe and a portable LAZMA-PF analyzer. The study included measurement of basal perfusion, respiratory constrictor test (DP), constrictor test with venous occlusion (VO), and dilator test with arterial occlusion (AO). **Results.** Relative to the stationary variant, the portable device demonstrates statistically significant differences, namely, higher values of the tissue perfusion level – 4.27 [3.82; 5.54] PU and 3.44 [3.03; 4.11] PU, respectively, as well as the amplitude of respiratory fluctuations in blood flow 0.08 [0.06; 0.13] PU and 0.07 [0.06; 0.09] PU, and lower values of the amplitude of pulse oscillations 0.22 [0.19; 0.26] PU and 0.26 [0.2; 0.31] PU and constrictor activity of microvessels in DP – 21.5% [19.2; 29.4] and 40% [29; 51] and VO – 27% [20; 33] and 47% [42; 56] respectively. The statistical significance of differences in values ($p < 0.05$) was confirmed by One-way ANOVA. For a more complete understanding of the results obtained, a numerical simulation of the propagation of optical radiation of two devices in the skin was carried out. The simulation results showed that the probing volume of the skin and the penetration depth of the radiation in a portable device are greater than in a device with a fiber optic probe. The results obtained suggest the predominance of the venular link of the skin microvasculature in the formation of the reflected signal in the portable version of the LDF device compared to the device with a fiber optic probe. **Conclusion.** The wavelength and design features of LDF devices affect the results of the study due to the different diagnostic volume of the skin, which is recommended to be taken into account in scientific and clinical work.

Keywords: blood microcirculation, portable laser Doppler flowmetry, wavelet analysis, functional tests, Monte Carlo simulation

For citation: Mikhailova M. A., Fedorovich A. A., Gorshkov A. Y., Korolev A. I., Dadaeva V. A., Zharkikh E. V., Loktionova Y. I., Dunaev A. V., Sidorov V. V., Drapkina O. M. Comparative evaluation of the parameters of laser doppler flowmetry of the skin of healthy persons using devices of various modifications. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):41–50. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.

Введение

Цифровизация в структуре здравоохранения с каждым годом приобретает все большую актуальность во всем мире [1]. Развитие и внедрение в клиническую практику методов и технологий, нацеленных на круглосуточный мониторинг пациента, открывает возможности более раннего выявления патологических нарушений и выбор целесообразной и своевременной тактики лечения.

Особое место в диагностике в последние годы отведено оптическим неинвазивным методам, основанным на эффекте взаимодействия оптического излучения с биологической тканью [2, 3]. Удобство и простота в ис-

пользовании, снижение временных затрат, отсутствие необходимости в применении расходных материалов являются непревзойденным преимуществом таких методов, одним из которых является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). ЛДФ позволяет оценивать не только перфузию крови, но и анализировать состояние различных регуляторных механизмов путем спектрального анализа регистрируемого сигнала [4]. За последнее десятилетие метод ЛДФ зарекомендовал себя в клинической практике при диагностике микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете [5], дерматологических заболеваниях [6], артериальной гипертензии [7, 8].

Таблица 1

Основные клиничко-лабораторные показатели анализируемой группы

Table 1

The main clinical and laboratory parameters of the analyzed group

Показатель	Значение
Пол (м/ж)	30/23
Возраст, лет	43±9
Индекс массы тела, кг/м ²	26±4
Систолическое давление, мм рт. ст.	120±11
Диастолическое давление, мм рт. ст.	78±9
Окружность талии, см	93±14
Окружность бедер, см	104±8
Эритроциты, 10 ¹² /л	5±0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,5±1
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	226,4±64
Гемоглобин, г/л	153±10
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,9
Общий белок, г/л	73±5
Фибриноген, г/л	3,7±0,6
Холестерин, ммоль/л	5±1
Креатинин, мкмоль/л	76±12
АЛТ, Ед/л	21 [16; 27]
АСТ, Ед/л	19 [16; 22]

До недавнего времени проведение исследований методом ЛДФ было возможно только в условиях клиники или научных лабораторий, что обусловлено использованием оптоволоконного зонда, который очень чувствителен к движениям. Тем не менее техническое развитие не стоит на месте, и с появлением носимых устройств, реализующих метод ЛДФ, спектр диагностических манипуляций может значительно расширяться. Внедрение в клиническую практику носимой технологии ЛДФ делает возможным осуществление дистанционного мониторинга пациента в режиме 24/7.

Первые пилотные исследования с применением носимых устройств, реализующих метод ЛДФ в различных возрастных группах [9], при различных положениях тела [10], у пациентов с сахарным диабетом [11–13], артериальной гипертензией [8], псориазом [4] и COVID-19 [14, 15] показали перспективность развития данного направления диагностики. Остается нерешенным вопрос о взаимозаменяемости двух модификаций прибора ЛДФ – портативного варианта и стационарного с оптоволоконным зондом ввиду наличия конструктивных особенностей, что может оказывать влияние на получаемые данные.

Целью данного исследования явилась оценка отличий величин регистрируемых параметров перфузии двух конструктивно различных приборов ЛДФ в группе здоровых лиц трудоспособного возраста.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование было включено 53 условно здоровых добровольца (30 мужчин и 23 жен-

щины) трудоспособного возраста (30–60 лет). Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол заседания № 01-01/19 от 12.02.2019 г.). Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании.

Критерием исключения являлись заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной систем в острой фазе, прием каких-либо медикаментозных препаратов на постоянной основе. Все исследования проводились в первой половине дня (09:00–12:00) натощак.

Основные клиничко-лабораторные показатели обследуемых добровольцев были измерены в соответствии со стандартными методиками и приведены в таблице 1.

Исследование микроциркуляции проводили в положении лежа на спине в лаборатории с постоянным микроклиматом (температура воздуха +23±1 °С, влажность воздуха 40–60 %). Оптоволоконный зонд анализатора ЛАКК-02 и портативный анализатор ЛАЗМА-ПФ (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва) располагали по средней линии тыльной поверхности дистальной трети левого предплечья (рис. 1, а). На левое плечо накладывали манжету тонометра для проведения функциональных тестов. Регистрацию тканевой перфузии осуществляли в течение 30 минут (рис. 1, б). Первые 10 минут регистрировали базальную перфузию, затем выполняли последовательно

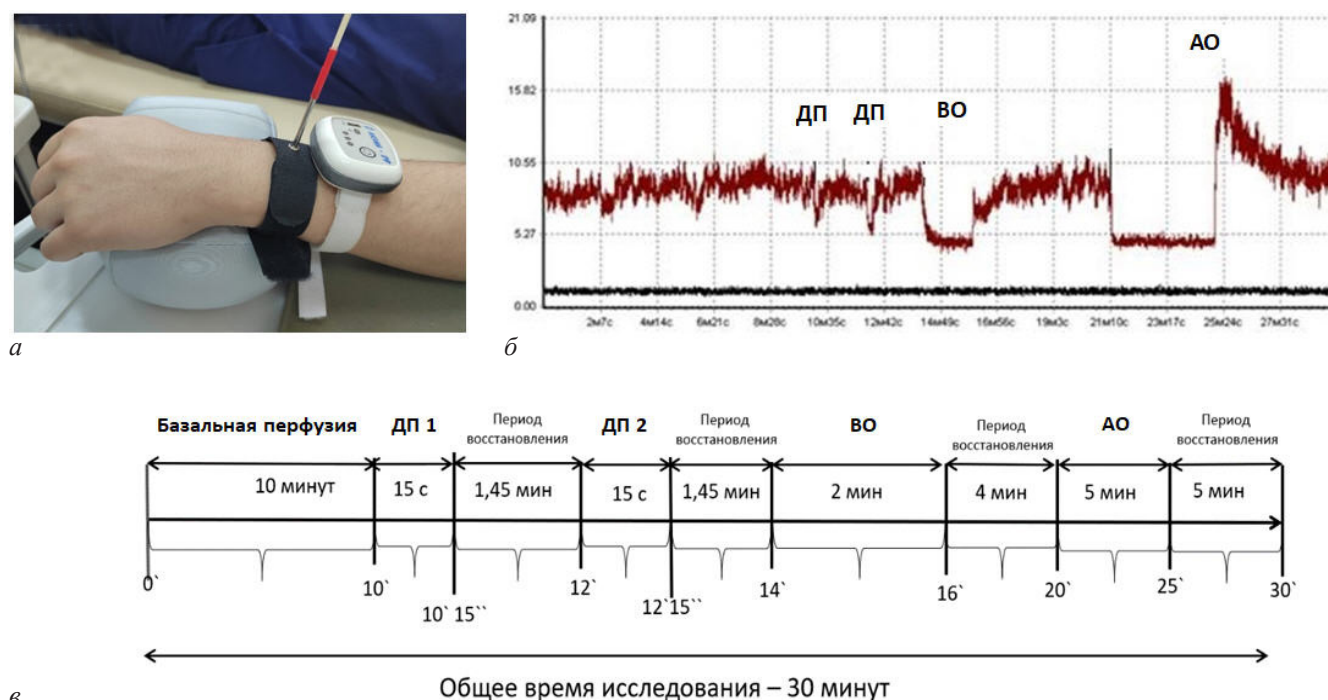


Рис. 1. Исследование микроциркуляции: а – расположение датчиков; б – ЛДФ-грамма; в – схема проведения исследования

Fig. 1. Microcirculation study: а – is the location of the sensors; б – LDF-gram; в – the scheme of the study

2 дыхательные констрикторные пробы (ДП) с пятнадцатисекундной задержкой дыхания на высоте быстрого глубокого вдоха, констрикторную пробу с двухминутной венозной (60 мм рт. ст.) окклюзией (ВО) и дилататорную пробу с пятиминутной артериальной (на 50 мм рт. ст. выше САД) окклюзией (АО). На рис. 1, в приведена схема проведения исследования.

Амплитудно-частотный спектр базальной перфузии анализировали с применением математического аппарата вейвлет-преобразования. Средний уровень перфузии (М) и амплитуду механизмов модуляции микрокровотока оценивали в условных перфузионных единицах (пф). Усредненную по времени амплитуду регуляторных механизмов регистрировали по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне: 0,0095–0,02 Гц – диапазон эндотелиальной активности (Аэ); 0,021–0,052 Гц – диапазон нейрогенной активности (Ан); 0,052–0,145 Гц – диапазон миогенной активности (Ам); 0,145–0,6 Гц – диапазон респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав); 0,6–2,0 Гц – диапазон пульсовых колебаний кровотока (Ас).

Констрикторную реакцию ($\downarrow\Delta M$) микрососудов при ДП и ВО оценивали в процентах (%) по формуле: $\downarrow\Delta M = (M_{исх} - M_{мин}) / M_{исх} \times 100\%$, где $M_{исх}$ – средний уровень перфузии при базальной перфузии, $M_{мин}$ – минимальный уровень перфузии при проведении пробы.

Дилататорный резерв ($\uparrow\Delta M$) микрососудистого русла при АО оценивали в процентах по формуле: $\uparrow\Delta M = M_{макс} / M_{исх} \times 100\%$, где $M_{исх}$ – средний уровень базальной перфузии, $M_{макс}$ – максимальное значение постокклюзионной реактивной гиперемии.

Статистическая обработка была проведена с помощью программы Origin Pro 2015. Статистиче-

ская значимость различий значений подтверждена с $p < 0,05$ методом однофакторного дисперсионного анализа One-way ANOVA. Для оценки сопоставимости полученных измерений амплитудно-частотного спектра базальной перфузии, зарегистрированных стационарным и портативным устройствами, применялся корреляционный анализ Пирсона. Оценка нормальности распределения была проведена с помощью непараметрического критерия Колмогорова–Смирнова с $p < 0,05$. Результаты представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, а также для некоторых параметров – медианное значение (1-й и 3-й квартиль).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа базальной перфузии приведены на рисунке 2. Из полученных данных видно, что показатель уровня тканевой перфузии (М) при регистрации портативным прибором ЛДФ статистически значимо выше, чем стационарным с оптоволоконным каналом передачи данных – 4,27 [3,82; 5,54] пф и 3,44 [3,03; 4,11] пф соответственно (рис. 2, 1). Статистически значимо между собой различаются и пассивные механизмы модуляции микрокровотока, которые определяют объемное кровенаполнение зондируемого «массива» ткани на уровне притока и оттока. Амплитуда пульсовых колебаний (Ас), которая косвенно отражает количество артериальной крови, притекающей в микроциркуляторное русло, в стационарном приборе имеет более высокие значения, чем в портативном – 0,26 [0,2; 0,31] пф и 0,22 [0,19; 0,26] пф соответственно (рис. 2, 2). На этом фоне амплитуда респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав), которая отражает степень кровенаполнения посткапиллярного веноулярного отдела микрососудистого русла, демонстрирует обратное соотношение – в стационарном приборе статистически

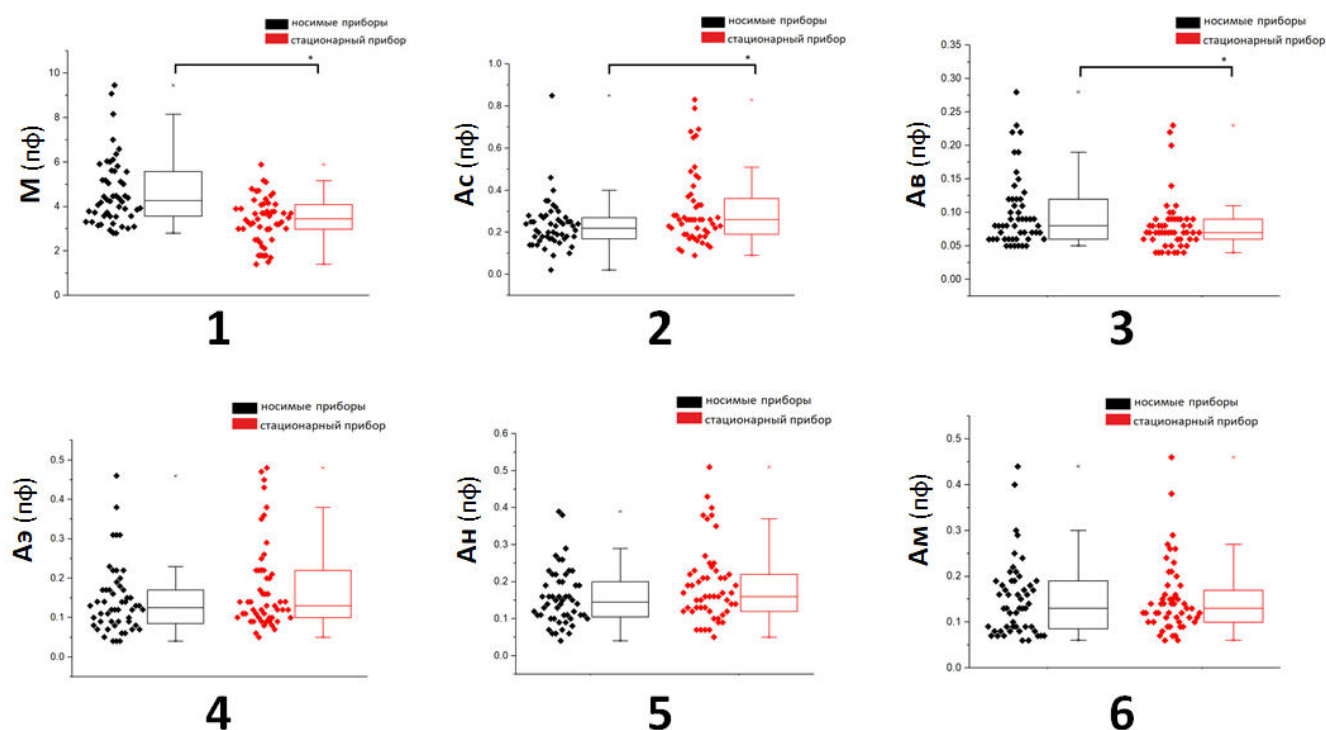


Рис. 2. Результаты базальной перфузии: 1 – уровень тканевой перфузии (М); 2 – амплитуда пульсовых колебаний (Ас); 3 – амплитуда респираторно обусловленных колебаний (Ав); 4 – амплитуда эндотелиальных вазомоций (Аэ); 5 – амплитуда нейрогенных вазомоций (Ан); 6 – амплитуда миогенных вазомоций (Ам); * – статистическая значимость различий подтверждена методом однофакторного дисперсионного анализа One-way ANOVA, $p < 0,05$

Fig. 2. Basal perfusion results: 1 – level of tissue perfusion (M); 2 – amplitude of pulse oscillations (Ac); 3 – amplitude of respiratory oscillations (Av); 4 – amplitude of endothelial vasomotions (Ae); 5 – amplitude of neurogenic vasomotions (An); 6 – amplitude of myogenic vasomotions (Am); * – the statistical significance of differences was confirmed by One-way ANOVA (one-factor analysis of variance), $p < 0.05$

Таблица 2

Взаимосвязь параметров функциональной активности регуляторных механизмов

Table 2

Relationship between the parameters of the functional activity of regulatory mechanisms

	Ас	Ав	Аэ	Ан	Ам
R	0,33	0,08	0,37	0,41	0,21
p	0,019	0,548	0,009	0,002	0,141

значимо ниже, чем в портативном – 0,07 [0,06; 0,09] пф и 0,08 [0,06; 0,13] пф соответственно (рис. 2, 3).

При анализе активности тонус формирующих механизмов модуляции микрокровотока (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный), которые реализуют свою активность на уровне прекапиллярных артериол, модулируя притекающий объем крови до оптимальных для трансапикалярного обмена значений, статистически значимых различий между приборами мы не получили (рис. 2, 4, 5, 6).

Полученные результаты корреляционного анализа амплитудно-частотного спектра приведены в таблице 2. Из полученных данных видно, что достоверная корреляционная взаимосвязь между амплитудами респираторно обусловленных колебаний кровотока (Ав) и миогенных вазомоций (Ам) между приборами отсутствует. Между амплитудой пульсовых колебаний кровотока (Ас) и амплитудой эндотелиальных и нейрогенных вазомоций отмечается умеренная положительная корреляционная связь. Полученные данные говорят о сопоставимости между измерениями, полученными с помощью портативного и стационарного

приборов только по трем из пяти параметров амплитудно-частотного спектра.

Результаты оценки констрикторного и дилататорного функционального резерва микрососудистого русла кожи приведены на рисунке 3.

Из полученных данных видно, что при констрикторных функциональных тестах минимальный уровень перфузии на высоте констрикторного стимула у портативного прибора выше относительно стационарного и при ДП (рис. 3, 1), и при ВО (рис. 3, 2). А при оценке расчетного параметра констрикторного потенциала микрососудов кожи по формуле, констрикторный ответ у портативного прибора ниже стационарного, и различия достигают существенных значений: при – ДП 21,5 % [19,2; 29,4] и 40 % [29; 51] (рис. 3, 4), при ВО – 27 % [20; 33] и 47 % [42; 56] соответственно (рис. 3, 5).

По данным АО, уровень постокклюзионной реактивной гиперемии между носимым и стационарным приборами имеет статистически значимые различия – 11,96 пф и 8,66 пф соответственно (рис. 3, 3), но расчетные показатели дилататорного резерва

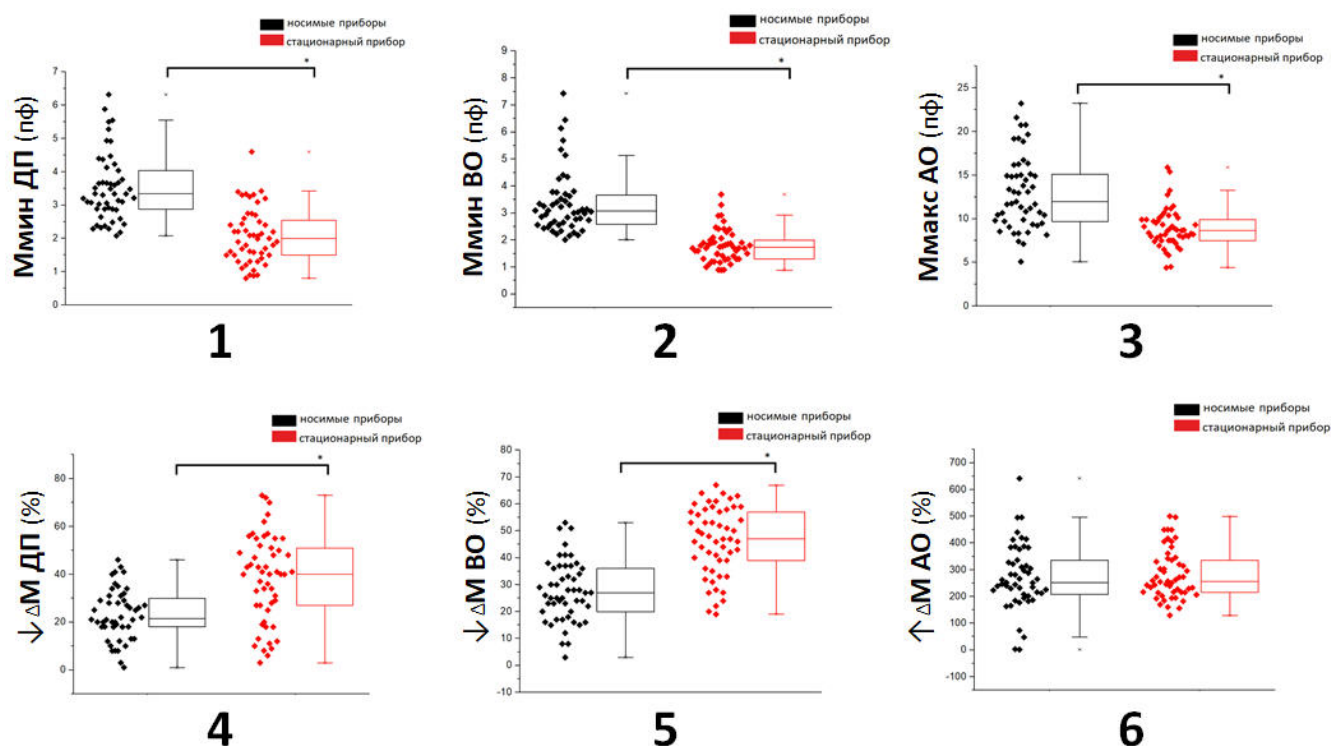


Рис. 3. Функциональные тесты: 1 – минимальный уровень перфузии при ДП; 2 – минимальный уровень перфузии при ВО; 3 – максимальный уровень перфузии при АО; 4 – степень констрикции при ДП; 5 – степень констрикции при ВО; 6 – степень дилататорного ответа при АО; * – статистическая значимость различий подтверждена методом однофакторного дисперсионного анализа One-way ANOVA, $p < 0,05$

Fig. 3. Functional tests: 1 – the minimum level of perfusion in DP; 2 – the minimum level of perfusion in VO; 3 – the maximum level of perfusion in AO; 4 – the degree of constriction in DP; 5 – the degree of constriction in VO; 6 – the degree of dilator response in AO; * – the statistical significance of differences was confirmed by One-way ANOVA (one-factor analysis of variance), $p < 0.05$

микрососудистого русла кожи по формуле оказались идентичными – медианные значения $\uparrow \Delta M$ АО составляют 252 % [209; 336] для портативного и 257 % [214; 321] для стационарного (рис. 3, б).

В итоге мы получили различия между двумя модификациями приборов. Выявленные изменения могут быть обусловлены разной длиной волны. У стационарного прибора она выше, чем у портативного – 1064 и 850 нм соответственно. Как известно, чем больше длина волны, тем глубже она проникает в ткани [16, 17]. Кроме длины волны зондирования на конечный результат могут оказывать влияние и конструктивные особенности приборов.

Допплеровский канал аппарата «ЛАКК-02» построен с использованием одномодового лазерного модуля с длиной волны 1064 нм. Для доставки оптического излучения и регистрации обратно отраженного излучения от ткани используется волоконно-оптический зонд (рис. 4, а-1). Мощность излучения на выходе зонда не превышает 1 мВт. Геометрические параметры волоконно-оптического зонда: диаметр волокна, осуществляющего доставку оптического излучения до биологической ткани – 125 мкм; диаметр волокон, собирающих обратно отраженное от ткани излучение, – 400 мкм; расстояние между источником и приемником излучения составляет 1300 мкм (рис. 4, б-1).

В устройстве «ЛАЗМА-ПФ» канал ЛДФ реализован с помощью поверхностно-излучающего лазера с вертикальным резонатором (VCSEL), излучающего на длине волны 850 нм с непрерывной мощностью не более 0,8 мВт (рис. 4, а-2). Геометрические пара-

метры излучающей и регистрирующей частей: диаметр источника излучения менее 35 мкм, диаметр приемников излучения – 500 мкм, расстояние между ними – 1200 мкм (рис. 4, б-2).

Для адекватной оценки факторов, оказывающих влияние на регистрируемый сигнал ЛДФ, необходимо оценивать индивидуальные оптические свойства кожи волонтеров, глубину распространения зондирующего излучения в коже для каждого используемого диагностического прибора. Это позволяет получить информацию о слоях биологической ткани и кровеносных сосудах, принимающих участие в формировании регистрируемого сигнала, а также оценить величину эффективного диагностического объема [2, 18].

Ввиду сложности структуры кожи человека, получить общее аналитическое решение для оценки диагностического объема не представляется возможным. В связи с этим в настоящей работе был использован метод стохастического моделирования Монте-Карло (МК), применяемый для моделирования распространения оптического излучения в биологических тканях, обеспечивающий приближенное решение проблемы переноса света в мутных средах со сложной структурой [19, 20]. Для моделирования диагностического объема канала ЛДФ использовался онлайн объектно-ориентированный вычислительный инструмент Монте-Карло [21, 22]. Этот подход позволяет описать фотоны и структурные компоненты ткани как объекты, которые взаимодействуют друг с другом.

Для моделирования диагностического объема использовалась семислойная модель кожи, учитываю-

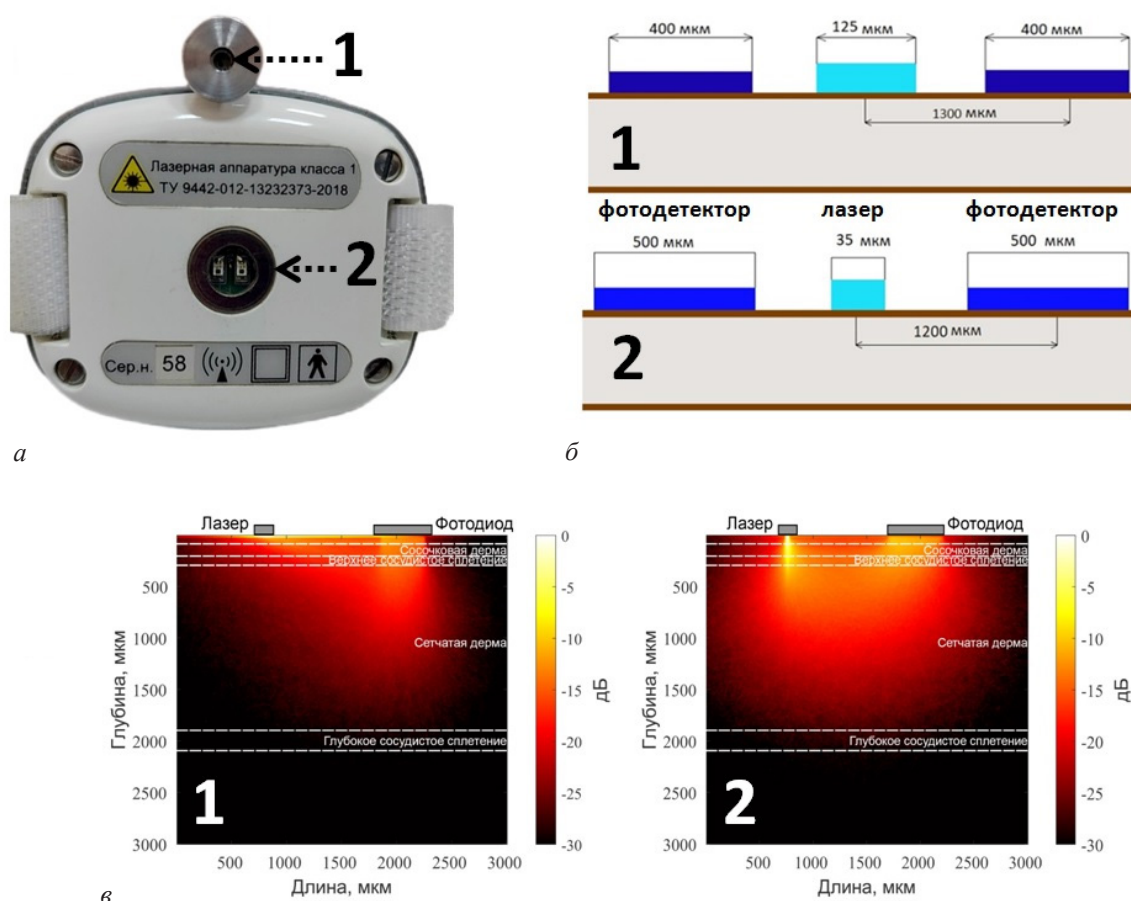


Рис. 4. Конструктивные особенности приборов ЛДФ: а – торец зонда прибора ЛАКК-02 (1) и прибора ЛАЗМА-ПФ (2); б – схема источника лазерного излучения и фотодетекторов ЛАКК-02 (1) и ЛАЗМА-ПФ (2); в – моделирование диагностического объема для стационарного (1) и портативного (2) приборов

Fig. 4. Design features of the LDF devices: а – the probe end of the LAKK-02 (1) and the LAZMA-PF devices (2); б – a diagram of the laser radiation source and the LAKK-02(1) and LAZMA-PF (2) photodetectors; в – results of the diagnostic volume simulation for the stationary (1) and portable (2) devices

щая поглощающие и рассеивающие свойства тканей [23]. Коэффициенты поглощения слоев кожи рассчитывали с учетом концентрации крови, насыщения кислородом, содержания воды, жира, гематокрита и фракции меланина. Коэффициент рассеяния слоев кожи представлен комбинацией теорий Ми/Рэлея, а их значения были получены из ряда источников [24–27].

На рисунке 4, в приведены результаты моделирования диагностического объема для стационарного (1) и портативного (2) устройств. Из рисунка видно, что для стационарного устройства, оперирующего на длине волны 1064 нм и передающего излучение через оптоволоконный зонд с числовой апертурой 0,22, глубина распространения оптического излучения в коже составляет порядка 2000 мкм, практически достигая глубокого сосудистого сплетения. Расчетный диагностический объем для этого канала составляет 3–4 мм³ биоткани. В портативном устройстве расчетный диагностический объем биоткани больше – порядка 5–6 мм³, а зондирующее излучение распространяется на глубину до 2300 мкм, что позволяет захватывать часть глубокого сосудистого сплетения.

Несоответствие полученных результатов по глубине проникновения в кожу известным закономерностям проникающей способности оптического излучения в зависимости от длины волн [16, 17] может объясняться несколькими факторами. Гранич-

ным условием при моделировании диагностического объема для носимого устройства ЛДФ считалось то, что источник и приемник излучения располагались в непосредственном контакте с исследуемым биологическим объектом (кожей), как и в случае с применением оптического волокна (ЛАКК-02). Однако в реальности такое условие не выполняется, а излучающая и приемная части располагаются внутри корпуса устройства на расстоянии 2–3 мм над поверхностью кожи. В этом случае облучаемая поверхность кожи будет больше, но математически такую ситуацию промоделировать крайне сложно. Кроме того, дополнительным условием принималось равенство величин зондирующих мощностей лазерного излучения на длинах волн 850 нм и 1064 нм, что в действительности не выполняется.

Результаты моделирования распространения оптического излучения каналов ЛДФ стационарного и портативного устройств могут объяснить выявленные в настоящем исследовании различия в характеристиках микроциркуляторного кровотока в зависимости от модификации прибора. Так как при измерении сигнала ЛДФ портативным устройством диагностическая информация поступает с большего объема биоткани, включая частично и глубокое сосудистое сплетение, можно предположить, что в формирование регистрируемого сигнала наибольший вклад вносит венозное звено микрососудистого рус-

ла. Увеличение зондируемого сосудистого объема за счет веноулярного звена объясняет более высокие значения уровня перфузии и доминирование амплитуды респираторно обусловленных колебаний кровотока при базальной перфузии. Преобладанием веноулярного компонента можно объяснить и более низкие значения констрикторных реакций микрососудистого русла при ДП и ВО, определяя более высокие значения минимального уровня перфузии на высоте сосудосуживающего стимула.

В качестве еще одного фактора, который может оказывать влияние на уровень тканевой перфузии, можно рассматривать давление прибора на кожу. Как было показано в работе I.A. Mizeva с соавт., груз массой 30 г приводит к увеличению уровня тканевой перфузии при площади контакта с кожей в 70 мм², что составляет 0,43 г/мм² [28]. Масса портативного анализатора ЛАЗМА-ПФ составляет 40 г, а площадь контакта с поверхностью кожи – 2475 мм² или 0,016 г/мм², что почти в 27 раз меньше, чем в приведенном исследовании. При таких расчетных значениях влияние массы прибора на поверхность кожи и параметры микроциркуляции считаем маловероятным.

Заключение

Сегодня в Российской Федерации выпускается широкая линейка приборов для лазерной доплеровской флоуметрии, которая включает варианты стационарного типа с оптоволоконным каналом передачи данных с длиной волны 1064 нм и портативные варианты с длиной волны 850 нм. Несмотря на то, что все модификации отечественных приборов ЛДФ используют длину волны лазера в ближней инфракрасной области спектра, значительные различия между данными приборами проявляются при проведении констрикторных тестов (ДП и ВО), что не позволяет говорить об их полной взаимозаменяемости. На конечные результаты исследования оказывают влияние и длина волны лазерного излучения, и конструктивные особенности приборов.

Полученные в нашей работе данные по моделированию распространения лазерного излучения в коже показали, что конструктивные особенности портативного прибора, несмотря на меньшую длину волны излучения, позволяют получать информацию с большего объема ткани и с большей глубины. Доминирование веноулярного компонента в отраженном сигнале оказывает влияние и на уровень тканевой перфузии, и на результаты амплитудно-частотного анализа, и на результаты функциональных тестов, что необходимо учитывать при интерпретации получаемых данных. При проведении проспективных научных исследований целесообразно использовать только одну модификацию прибора ЛДФ, а при публикации результатов в научной литературе необходимо указывать не только модель прибора, но и длину волны лазера.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Черновицкая Ю.В. Цифровые технологии в медицине: специфика ответственности при их использовании // Научн. результат. Соц. и гуманитар. исследования. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 89–101. [Chernovitskaja JuV. Tsifrovyye tekhnologii v meditsine: spetsifika otvetstvennosti pri ikh ispol'zovanii // Nauchnyy rezul'tat. Sotsial'nyye i gumanitarnyye issledovaniya. 2020;6(4):89–101. (In Russ.)]. Doi: 10.18413/2408-932X-2020-6-4-0-10.
2. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека: монография. – Старый Оскол: ТНТ, 2022. – 440 с. [Dunaev AV. Multimodal'naya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem organizma cheloveka: Mono-grafiya. Staryj Oskol, TNT, 2022:440. (In Russ.)].
3. Цыганкова Е.А., Корнева Ю.С. Применение спектроскопических методов в исследованиях новообразований в биологических тканях // Вестн. Смоленской гос. мед. акад. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 150–156. [Cygankova EA, Korneva JuS. Primeneniye spektroskopicheskikh metodov v issledovaniyakh novoobrazovaniy v biologicheskikh tkanyakh // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2021;(2):150–156. (In Russ.)]. Doi: 10.37903/vsgma.2021.2.21.
4. Потапова Е.В., Михайлова М.А., Королева А.К. и др. Мультипараметрический подход к оценке кожной микроциркуляции у пациентов дерматологического профиля (на примере псориаза) // Физиол. человека. – 2021. – Т. 47, № 6. – С. 33–42. [Potapova EV, Mikhailova MA, Koroleva AK, Stavtsev DD, Dremin VV, Dunaev AV, Yakushkina NYu, Krupatkin AI, Margaryants NB. A Multiparametric Approach to the Assessment of Cutaneous Microcirculation in Dermatological Patients (on the Example of Patients with Psoriasis) // Human Physiology. 2021;47(6):33–42. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S013116462105009X.
5. Филина М.А., Потапова Е.В., Маковик И.Н. и др. Функциональные изменения микроциркуляции крови в коже стопы при тепловых пробах у пациентов с сахарным диабетом // Физиол. человека. – 2017. – Т. 43, № 6. – С. 95–102. [Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, Zharkikh EV, Dremin VV, Zherebtsov EA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI, Alimicheva EA, Masalygina GI, Muradyan VF. Functional Changes in Blood Microcirculation in the Skin of the Foot during Heating Tests in Patients with Diabetes Mellitus // Human Physiol. 2017;43(6):95–102. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/s0362119717060020.
6. Потапова Е.В., Филина М.А., Козлов И.О. и др. Особенности локальной микроциркуляции крови у пациентов с псориазом // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 58–64. [Potapova EV, Filina MA, Kozlov IO, Zharkikh EV, Drjomin VV, Malaja NS, Snimshhikova IA, Dunaev AV, Sidorov VV, Krupatkin AI. Osobennosti lokal'noy mikrotsirkulyatsii krovi u patsiyentov s psoriazom // Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):58–64. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-58-64.
7. Loktionova YuI, Zharkikh EV, Mikhailova MA, Korolev AI, Dadaeva VA, Gorshkov AYU, Kim OT, Dunaev AV, Fedorovich AA, Zherebtsov EA. Detection of masked hypertension based on laser Doppler flowmeter measurements // Proc. SPIE. 2021;12192:121920V1. Doi: 10.1117/12.2626390.
8. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Gorshkov AYU, Korolev AI, Dadaeva VA, Drapkina OM, Zherebtsov EA. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data // Microvasc Res. 2022;144:104419. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104419.

9. Loktionova YI, Zharkikh EV, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Bryanskaya SA, Zherebtsova AI, Sidorov VV, Sokolovski SG, Dunaev AV, Rafailov EU. Pilot studies of age-related changes in blood perfusion in two different types of skin // *Proc. SPIE*. 2019;11065:110650S. Doi: 10.1117/12.2522968.
10. Loktionova YI, Zharkikh EV, Fedorovich AA, Mikhailova MA, Popova JA, Suvorov AV, Drapkina OM, Zherebtsov EA. Influence of the body position on skin blood microcirculation measured by wearable laser Doppler sensors // *European Conference on Biomedical Optics (ECBO)*. Online only, 2021: ETu2A.31. Doi: 10.1117/12.2615015.
11. Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Жеребцова А.И. и др. Исследование возрастных и патологических особенностей параметров микрогемодинамики в норме и при сахарном диабете 2 типа с помощью носимых лазерных доплеровских флоуметров // *Фундаментал. и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2019. – Т. 6, № 338. – С. 131–137. [Loktionova JuI, Zharkikh EV, Zherebtsova AI, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Masalygina GI, Dunaev AV. Issledovaniye vozrastnykh i patologicheskikh osobennostey parametrov mikrohemodinamiki v norme i pri sakharanom diabete 2 tipa s pomoshch'yu nosimyykh lazernyykh dopplerovskikh floumetrov // *Fundamental'nyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii*. 2019;6(338):131–137. (In Russ.)].
12. Zharkikh EV, Loktionova, JuL, Zherebtsova AI, Tsyganova M, Zherebtsov EA, Tiselko A. Skin blood perfusion and fluorescence parameters in pregnant women with type 1 diabetes mellitus // *2021 International Conference on Electrical Engineering and Photonics (EExPolytech)*. St. Petersburg, IEEE, 2021:238–240. Doi: 10.1109/eexpolytech53083.2021.9614885.
13. Zherebtsov EA, Zharkikh EV, Kozlov IO, Loktionova YI, Zherebtsova AI, Rafailov IE, Sokolovski SG, Sidorov VV, Dunaev AV, Rafailov EU. Wearable sensor system for multipoint measurements of blood perfusion: pilot studies in patients with diabetes mellitus // *Proc. SPIE*. 2019;11075:110791O. Doi: 10.1117/12.2526966.
14. Федорович А.А., Марков Д.С., Малишевский М.В. и др. Нарушения микроциркуляторного кровотока в коже предплечья в острую фазу COVID-19 по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 56–63. [Fedorovich AA, Markov DS, Malishevskiy MV, Judakov OI, Gorshkov AJu, Baldin AV, Zhuk DM, Spasenov AJu, Korolev AI, Koptelov AV, Drapkina OM. Narusheniya mikrotsirkulyatornogo krovotoka v kozhe predplech'ya v ostruyu fazu COVID-19 po dannym lazernoy dopplerovskoy floumetrii // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2022;20(3):56–63. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-3-56-63.
15. Zharkikh EV, Loktionova YuI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dunaev AV. Assessment of Blood Microcirculation Changes after COVID-19 Using Wearable Laser Doppler Flowmetry // *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):920. Doi: 10.3390/diagnostics13050920.
16. Dunaev AV, Zherebtsov EA, Rogatkin DA, Stewart NA, Sokolovski SG, Rafailov EU. Substantiation of medical and technical requirements for noninvasive spectrophotometric diagnostic devices // *J Biomed Optics*. 2013;18(10):107009. Doi: 10.1117/1.jbo.18.10.107009.
17. Dremine V, Zherebtsov E, Bykov A, Popov A, Doronin A, Meglinski I. Influence of blood pulsation on diagnostic volume in pulse oximetry and photoplethysmography measurements // *Appl Opt*. 2019;58(34):9398–9405. Doi: 10.1364/AO.58.009398.
18. Rogatkin D.A., Dunaev A.B., Lapaeva L.G. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии // *Мед. техника*. – 2010. – № 2. – С. 31–36. [Rogatkin DA, Dunaev AV, Lapaeva LG. Metrological Support of Methods and Devices for Noninvasive Medical Spectrophotometry // *Biomed Engineering*. 2010;44(2):66–70. (In Russ.)]. Doi: 10.1007/s10527-010-9157-x.
19. Дремин В.В. Аналитический обзор подходов к математическому моделированию флуоресценции биологических тканей // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2016. – Т. 6, № 320. – С. 92–102. [Dremine VV. Analiticheskiy obzor podkhodov k matematicheskomu modelirovaniyu fluorestsentsii biologicheskikh tkaney // *Fundamental'nyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii*. 2016;6(320):92–102. (In Russ.)].
20. Жарких Е.В. Моделирование диагностического объема для портативного устройства лазерной доплеровской флоуметрии // *Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии*. – 2023. – № 1(357). – С. 140–148. [Zharkikh EV. Modelirovaniye diagnosticheskogo ob'yema dlya portativnogo ustroystva lazernoy dopplerovskoy floumetrii // *Fundamental'nyye i prikladnyye problemy tekhniki i tekhnologii*. 2023;1(357):140–148. (In Russ.)].
21. Doronin AV, Meglinski IV. Online Object Oriented Monte Carlo computational tool for the needs of biomedical optics // *Biomed Opt Express*. 2011;2(9):2461–2469. Doi: 10.1364/boe.2.002461.
22. Dremine V, Zherebtsov E, Bykov A, Popov A, Doronin A, Meglinski I. Influence of blood pulsation on diagnostic volume in pulse oximetry and photoplethysmography measurements // *Applied Optics*. 2019;58(34):9398–9405. Doi: 10.1364/ao.58.009398.
23. Petrov GI, Doronin A, Whelan HT, Meglinski I, Yakovlev VV. Human tissue color as viewed in high dynamic range optical spectral transmission measurements // *Biomed Opt Express*. 2012;3(9):2154–2161. Doi: 10.1364/boe.3.002154.
24. Roggan A, Dorschel K, Minet O, Wolff D, Muller G. The optical properties of biological tissue in the near infrared wavelength range // *Laser-Induced Interstitial Ther*. 1995: 10–44.
25. Ding H, Lu JQ, Wooden WA, Kragel PJ, Hu X-H. Refractive indices of human skin tissues at eight wavelengths and estimated dispersion relations between 300 and 1600 nm // *Phys Med Biol*. 2006;51(6):1479–1489. Doi: 10.1088/0031-9155/51/6/008.
26. Duck FA. Physical properties of tissues: a comprehensive reference book // *Med Phys*. 1991;18(4):834. Doi: 10.1118/1.596734.
27. Salomatina E, Jiang B, Novak, Yaroslavsky AN. Optical properties of normal and cancerous human skin in the visible and near-infrared spectral range // *J Biomed Opt*. 2006; 11(6):064026. Doi: 10.1117/1.2398928.
28. Mizeva IA, Potapova EV, Dremine VV, Zherebtsov EA, Mezentshev MA, Shuleptsov VV, Dunaev AV. Optical probe pressure effects on cutaneous blood flow // *Clin. hemorheol Microcirc*. 2019;72(3):259–267. Doi: 10.3233/ch-180459.

Информация об авторах

Михайлова Мария Александровна – научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: marya.filina-2015@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8089-8970.

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Микроциркуляции и регионарного кровообращения», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва,

Россия, старший научный сотрудник лаборатории «Вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы», ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель лаборатории «Микроциркуляции и регионарного кровообращения», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: agorshkov@gnicpm.ru, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Королев Андрей Игоревич – младший научный сотрудник лаборатории «Микроциркуляции и регионарного кровообращения», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Дадаева Валида Арсланалиевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.dadaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0348-4480.

Жарких Елена Валерьевна – стажер-исследователь, ФГБУ «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия, e-mail: loread@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5735-3366.

Локтионова Юлия Игоревна – стажер-исследователь, ФГБУ «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия, e-mail: julya-loktionova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6628-1285.

Дунаев Андрей Валерьевич – д-р техн. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел, Россия, e-mail: dunaev@bmecenter.ru, ORCID: 0000-0003-4431-6288.

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Сидоров Виктор Васильевич – канд. тех. наук, генеральный директор ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия, e-mail: victor.v.sidorov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0594-1534.

Authors information

Mikhailova Maria A. – Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: marya.filina-2015@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8089-8970.

Fedorovich Andrey A. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Microcirculation and Regional Circulation, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; Senior Research Officer, Laboratory of Autonomic Regulation of Cardiovascular System, Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Gorshkov Alexander Yu. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Head, Laboratory of Microcirculation and Regional Circulation, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: agorshkov@gnicpm.ru, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Korolev Andrey I. – Junior Researcher, Laboratory of Microcirculation and Regional Circulation, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Dadaeva Valida A. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: dr.dadaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0348-4480.

Zharkikh Elena V. – Research Assistant, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: loread@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5735-3366.

Loktionova Yulia I. – Research Assistant, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: julya-loktionova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6628-1285.

Dunaev Andrey V. – Doctor of Technical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: dunaev@bmecenter.ru, ORCID: 0000-0003-4431-6288.

Drapkina Oksana M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Science; Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Sidorov Victor V. – Candidate of Sciences (PhD) in Technology, LAZMA OOO NPP, Moscow, Russia, e-mail: victor.v.sidorov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0594-1534.

УДК 616-002

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-51-56

С. А. ТАМБОВЦЕВ, Т. И. ВЛАСОВА, А. В. СИТДИКОВА,
А. Е. ПУРСАНОВА, А. С. ФЕДОСЬКИНА, Е. В. ГРОМОВА

Нарушение микроциркуляции тканей пародонта в остром периоде новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия

430000, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

E-mail: tambovtsevs@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 24.03.2023 г.; принята к печати 03.06.2023 г.

Резюме

Введение. Несмотря на успехи, достигнутые в ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), регистрируется устойчивый рост разнообразной стоматологической патологии в остром и постковидном периодах, механизмы развития которой окончательно не ясны. **Целью** данного исследования стала оценка состояния ротовой полости и изучение микроциркуляции тканей пародонта у пациентов в остром периоде НКИ и при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) в сравнительном аспекте. **Материалы и методы.** Проведено клиническое исследование пациентов с острым течением НКИ средней степени тяжести ($n=29$) и пациентов с ХГП ($n=27$) в стадии обострения, выполнены клиническая оценка состояния ротовой полости и тканей пародонта с расчетом клинических индексов, оценка микроциркуляции в тканях пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛАКК-02, (НПП «Лазма», Россия)), статистический анализ данных. **Результаты.** В остром периоде НКИ ухудшение гигиенического состояния полости рта и увеличение индексных показателей схожи с явлениями активного воспалительного процесса в тканях пародонта при ХГП, но отличаются меньшей выраженностью. При НКИ зарегистрированы нарушения перфузии тканей пародонта со снижением показателя микроциркуляции на 22,2 % ($p<0,05$), σ – на 27,5 % ($p<0,05$) относительно контрольных значений; при ХГП данные нарушения более выражены. Дисрегуляторные явления микроциркуляторных расстройств при НКИ характеризуются снижением миогенного компонента регуляции при повышении влияний сердечных и дыхательных ритмов. **Заключение.** В остром периоде НКИ патологические изменения состояния тканей пародонта сопряжены с нарушением микроциркуляции и схожи с таковыми при ХГП при отличии дисрегуляторных механизмов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция (COVID-19), хронический генерализованный пародонтит, микроциркуляция тканей пародонта, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Тамбовцев С. А., Власова Т. И., Ситдикова А. В., Пурсанова А. Е., Федоськина А. С., Громова Е. В. Нарушение микроциркуляции тканей пародонта в остром периоде новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):51–56. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-51-56.

UDC 616-002

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-51-56

S. A. TAMBOVTSEV, T. I. VLASOVA, A. V. SITDIKOVA,
A. E. PURSANOVA, A. S. FEDOSKINA, E. V. GROMOVA

Disturbance of periodontal tissue microcirculation in acute period of new coronavirus infection (COVID-19)

National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

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

E-mail: tambovtsevs@yandex.ru

Received 24.03.2023; accepted 03.06.2023

Summary

Introduction. Currently, there is an increase in a variety of dental pathologies in the acute and post-COVID periods. The mechanisms of periodontal disease development are not completely clear. **The purpose** of this study was to assess the state of the oral cavity and study the microcirculation of periodontal tissues in patients in the acute period of COVID-19 and in chronic generalized periodontitis (CGP) in a comparative aspect. **Materials and methods.** A clinical study includes patients with an acute course of moderate COVID-19 ($n=29$) and patients with CGP ($n=27$) in the acute stage. Methods include a clinical assessment of the state of the oral cavity and periodontal tissues, calculation of clinical indices, laser Doppler flowmetry (LAKK-02, (Lazma, OOO NPP, Russia)) and statistical data analysis. **Results.** In the acute period of COVID-19, the deterioration of the hygienic state of the oral cavity and the increase in index indicators are similar to the phenomena of the active inflammatory process in periodontal tissues in CGP but have lesser expression. With COVID-19, violations of the perfusion of periodontal tissues oc-

curred with a decrease in the microcirculation index by 22.2% ($p < 0.05$), σ – by 27.5% ($p < 0.05$) relative to the control values; with CGP, these violations are more significant. Disregulatory phenomena of microcirculatory disorders with COVID-19 are characterized by a decrease in the myogenic component of regulation with an increase in the influence of cardiac and respiratory rhythms. *Conclusion.* In the acute period of COVID-19, pathological changes in the state of periodontal tissues are associated with impaired microcirculation and are similar to those in CGP, with a difference in disregulatory mechanisms.

Keywords: COVID-19, chronic generalized periodontitis, microcirculation of periodontal tissues, laser Doppler flowmetry

For citation: Tambovtsev S. A., Vlasova T. I., Sitdikova A. V., Pursanova A. E., Fedoskina A. S., Gromova E. V. Disturbance of periodontal tissue microcirculation in acute period of new coronavirus infection (COVID-19). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):51–56. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-51-56.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной вирусом SARS-CoV-2, начавшаяся в 2019 году, стала отправной точкой для возникновения новых вариантов течения различных синдромо-комплексов, включающих не только поражения легочной ткани, но и патоморфологические изменения других органов и систем [1]. Несмотря на активную всемирную борьбу с новой коронавирусной инфекцией и снижение заболеваемости на сегодняшний день, исследование данной проблемы остается на приоритетном уровне в современном медицинском научном сообществе. Однако обнаружено, что в клетках десневого эпителия, эпителия слизистой полости рта, фибробластах пародонтальной связки и эндотелии капилляров ротовой полости рецепторы АПФ-2 также имеют широкое распространение, что делает клетки тканей пародонта мишенями для вирусного воздействия. Инвазия вируса SARS-CoV-2 приводит к патологическому изменению клеточного метаболизма, нарушению физиологического функционирования клеток и последующему их разрушению, что выражается в проявлении различных заболеваний полости рта. Предполагаемые микроциркуляторные нарушения, вызванные нарушением функции эндотелия при генерализованном эндотелиите на фоне НКИ, также являются фактором, способствующим развитию патологических изменений различных структур полости рта, а также отягощению уже имеющихся хронических заболеваний [2, 3]. Кроме того, активный инфекционный процесс является фактором риска снижения локального иммунитета и нарушением адсорбционной активности эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта [4]. Так, у многих пациентов с НКИ отмечаются стоматологические осложнения в виде галитоза, сухости полости рта, образования эрозий и язв на внутренней поверхности щек и деснах, изменения вкусового ориентирования, обострения и прогрессирования хронического афтозного стоматита со стойким болевым синдромом [5]. Более чем у половины пациентов (около 60 %) обнаруживаются признаки кандидоза полости рта. На данный момент окончательно не изучено, развивается он на фоне иммуносупрессии при коронавирусном поражении или как осложнение антибактериальной терапии, активно применяющейся в случаях тяжелого течения коронавирусной пневмонии. Доказана тесная связь с тяжестью течения коронавирусной инфекции и проявлениями гингивита и пародонтита [6]. Также у пациентов как в остром периоде коронавирусной инфекции, так и с постковидным синдромом в полости рта отмечается обильное количество мягкого

зубного налета, а также над- и поддесневого зубного камня [7]. Такая разносторонняя нозологическая картина позволяет предположить мультифакториальный патогенез стоматологических заболеваний, развивающихся в связи с НКИ, что требует углубленного изучения данного вопроса.

Цель исследования – оценить состояние ротовой полости и изучить микроциркуляцию тканей пародонта у пациентов в остром периоде НКИ и при хроническом генерализованном пародонтите в сравнительном аспекте.

Материалы и методы исследования

В клиническое обсервационное исследование были включены 29 пациентов с острым течением COVID-19 средней степени тяжести и неотягощенным парадонтологическим анамнезом (группа 1), госпитализированных в специализированный стационар (ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница имени С. В. Каткова», г. Саранск). Группу сравнения (группа 2) составили 27 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести в стадии обострения (давностью заболевания от 3 до 5 лет), проходивших лечение в Стоматологической клинике ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (диагностика ХГП согласно протоколам, утвержденным Решением Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» 23 апреля 2013 года с изменениями и дополнениями на основании Постановления № 18 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 г.). Пациенты проходили комплексное обследование при поступлении/обращении согласно действующим клиническим рекомендациям. В контрольную группу (группа 0) вошли 28 добровольцев, не страдающих патологией пародонта и не болевших COVID-19 (по данным опроса и личной медицинской документации).

До обращения в поликлинику и стационар все участники исследования соблюдали обычную гигиену зубов и полости рта.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Все пациенты были ознакомлены с целью и методологией исследования и дали письменное согласие на участие в данном проекте.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Клиническую оценку состояния ротовой полости и тканей пародонта проводили на основании стоматологического осмотра и расчета клинических индексов: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА), индекс оценки особенностей про-

Таблица 1

Результаты комплексного обследования пациентов при поступлении/обращении

Table 1

The results of comprehensive examination of patients upon admission

Показатель	Группа 0 (контрольная, n=28)	Группа 1 (НКИ средней степени тяжести, n=29)	Группа 2 (ХГП, обострение, n=27)
Возраст, лет	59,7±6,32	63,8±2,06	58,3±3,12
Пол, м/ж	14/14	14/15	13/14
Температура тела	36,4±0,10	37,7±0,13	36,5±0,09
Сатурация	99,6±0,18	95,4±0,65	99,2±0,12
Повреждение легких по данным КТ, %	–	33,7±2,49	–
С-реактивный белок, мг/л	1,1±0,12	51,9±7,88*	3,5±0,16*
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,7±0,32	4,5±0,12	4,6±0,23
Гемоглобин, г/л	142,1±7,02	133,4±4,49	138,5±6,13
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,8±0,44	6,4±0,71	7,1±0,62
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	253,9±32,08	241,9±17,47	284,5±20,11
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	7,9±0,37	28,1±2,65*	9,3±1,09
Гипертоническая болезнь	15	18	14
Ишемическая болезнь сердца	6	9	7
Сахарный диабет II типа	0	3	2

текания кариеса (КПУ), индекс зубных отложений Грина-Вермиллиона (УИГР), индекс зубного налета (ИЗН). Микроциркуляцию в тканях пародонта оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02, программное обеспечение LDF 1.18 (НПП «Лазма», Россия). Учитывая микрососудистые анатомо-физиологические особенности тканей пародонта (наличие более развитой капиллярной сети, артериовенулярных анастомозов в области маргинального края десны относительно ее прикрепленной части), запись производили в трех точках маргинальной десны фронтальной части верхней и нижней челюстей в течение 1 минуты (суммарное время записи 3 минуты). Точки ЛДФ определяли с учетом зубной формулы пациента, исключая локацию световода в области пародонта отсутствующего зуба (локация точек записи не была абсолютно идентична у всех пациентов, что является ограничением исследования с позиций стандартизации процедуры). Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), σ (флак) – среднее квадратическое отклонение ПМ, коэффициент вариации (Kv). Для оценки компонентов регуляции микроциркуляции использовали амплитудно-частотный спектр (метод Фурье): индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) для оценки соотношения влияний местных и системных регуляторных механизмов, соотношение AmaxHF и AmaxCF к AmaxLF для оценки влияния дыхательных и сердечных ритмов на состояние микроциркуляции, миогенный тонус (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров и нейрогенный тонус (НТ) прекапиллярных микрососудов, показатель шунтирования (ПШ), определяющий состояние нутритивного и шунтирующего кровотока [8,9].

Статистический анализ полученных данных производили с использованием программы Statistica 13.0

(описательная статистика, оценка нормальности распределения показателя в выборке проведена с использованием критерия Z-Колмогорова – Смирнова, для определения достоверности отличий в несвязанных выборках использовали параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический U-критерий Манна – Уитни, корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента Пирсона r).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным стоматологического обследования установлено, что у пациентов с НКИ отмечается ухудшение гигиенического состояния полости рта и изменение состояния тканей пародонта. При осмотре регистрировали умеренную гиперемию и отечность слизистой оболочки, в большинстве клинических наблюдений отмечали наличие признаков воспаления зубо-десневых сосочков, в 48,3 % случаев (14) выявляли петехиальную сыпь на слизистой оболочке твердого неба. Расчет стоматологических индексов показал увеличение ИЗН и УИГР у пациентов с НКИ (группа 1) относительно контроля (группа 0) на 78,13 и 121,28 % ($p < 0,05$) соответственно. В группе 2 в сравнении с группой 0 также отмечали увеличение исследуемых индексов, но в большей степени (табл. 2).

Оценка особенностей протекания кариеса у обследуемых в различных группах показала, что у пациентов с НКИ (группа 1) данный показатель был выше контрольного на 22,33 % ($p < 0,05$), что сопоставимо с результатом группы сравнения. Изучение изменения состояния тканей пародонта с расчетом ПМА у пациентов с НКИ показало его увеличение в 24,5 раза по сравнению с контролем. В группе пациентов с ХГП данный показатель был выше контроля в 49,1 раз, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса в тканях пародонта. Выявленные

Таблица 2

Показатели стоматологических индексов у обследованных

Table 2

Indicators of dental indices

Группа	КПУ	УИГР	ИЗН	ПМА
0 (контрольная)	10,66±0,49	0,47±0,05	1,28±0,084	1,01±0,02
1 (НКИ средней степени тяжести)	13,04±0,33*	1,04±0,07*	2,28±0,14*	28,01±1,02*
2 (ХГП, обострение)	12,87±0,31*	2,53±0,09**	3,07±0,24**	55,15±3,12**

Примечание: здесь и далее * – достоверность отличия относительно контроля при $p < 0,05$; # – достоверность отличия показателя в 1-й и 2-й группах при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели микроциркуляции в тканях пародонта у обследованных по данным лазерной доплеровской флоуметрии

Table 3

Indicators of microcirculation in periodontal tissues according to laser Doppler flowmetry

Группа	0 (контрольная)	1 (НКИ средней степени тяжести)	2 (ХГП, обострение)
ПМ	21,33±1,2	16,6±0,88*	14,15±0,92*
σ	4,33±0,21	3,14±0,24*	2,03±0,32**
Kv	19,22±1,34	18,52±0,94	13,72±1,03**
ИЭМ	2,19±0,07	1,25±0,04*	1,41±0,05**
AmaxCF/AmaxLF	0,13±0,01	0,19±0,01*	0,18±0,01*
AmaxHF/AmaxLF	0,37±0,01	0,52±0,02*	0,53±0,02*
НТ	0,75±0,08	0,56±0,03*	0,52±0,04*
МТ	0,71±0,06	0,59±0,04*	0,72±0,05#
ППШ	0,99±0,04	1,08±0,03*	1,24±0,02**

объективные изменения состояния тканей пародонта при НКИ сопровождались наличием субъективных жалоб пациентов на дискомфорт при приеме холодной и горячей пищи (58,6 % (17)), повышенную кровоточивость десен (82,7 % (24)), неприятный запах изо рта (93,1 % (27)).

Подобные клинические наблюдения согласуются с данными других исследований [10, 11]. В большинстве имеющихся в открытом доступе работ описаны патологические изменения слизистой полости рта у пациентов с НКИ в виде трофических нарушений (язвы, бляшки, высыпания), а также прогрессирование кариозных поражений и изменение биоценоза полости рта [12]. Причем ряд авторов отмечает, что выявленные нарушения состояния тканей пародонта сохраняются и в постковидном периоде [13].

Изучение особенностей микроциркуляции в различных тканях, в том числе в пародонте, при НКИ является актуальной задачей современного медицинского научного сообщества. Однако на данный момент, несмотря на увеличивающееся количество исследований, посвященных патологии пародонта при заражении вирусом SARS-CoV-2, представленные данные нельзя назвать исчерпывающими с позиций понимания роли микроциркуляторных расстройств как компонента патогенеза ряда стоматологических заболеваний.

При оценке микроциркуляции в тканях пародонта было обнаружено достоверное снижение ПМ у

пациентов с НКИ на 22,2 % ($p < 0,05$) относительно контрольных значений, что было лишь на 14,8 % ($p < 0,05$) выше данного индекса у пациентов с ХГП (табл. 3). Однонаправленное изменение показателя перфузии тканей пародонта при различных клинических состояниях позволяет предположить наличие схожих механизмов дисфункциональных явлений в микроциркуляторном русле у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ХГП.

В обеих исследуемых группах было выявлено достоверное уменьшение флкса, что, как правило, свидетельствует об угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока. Так, у пациентов с ХГП флкс был ниже на 53,1 % ($p < 0,05$), а у пациентов с НКИ – на 27,5 % ($p < 0,05$) относительно контрольных значений, что свидетельствует о наличии явлений дисрегуляции микрогемодинамики, более выраженной у пациентов с ХГП. Достоверные изменения Kv были выявлены только у пациентов с ХГП, у которых он был на 28,6 % ($p < 0,05$) ниже контрольных значений, что также отражает ухудшение регуляции перфузии тканей пародонта.

Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии выявил следующие изменения. Расчет соотношения AmaxHF и AmaxCF к AmaxLF показал увеличение вклада дыхательных и кардиогенных ритмов в регуляцию микроциркуляции у пациентов с НКИ и с ХГП по отношению к данным контроль-

ной группы на 46,2–38,5 % ($p < 0,05$) и 48,5–43,2 % ($p < 0,05$) соответственно. Оценка роли различных регуляторных механизмов при расчете ИЭМ выявила также аналогичные изменения (рисунок).

ПШ в группе больных с ХГП был достоверно выше на 25,3 % ($p < 0,05$) относительно контрольных значений за счет уменьшения нейрогенного тонуса микроциркуляторных сосудов. В группе больных с НКИ также обнаруживалось повышение ПШ на 9,1 % ($p < 0,05$) в сравнении с данными группы контроля, однако в данной группе было выявлено выраженное снижение показателей как нейрогенного, так и миогенного тонуса прекапилляров на 25,3 и 21,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что при НКИ и ХГП отмечались неоднородные явления дисрегуляции сосудистого тонуса, что может свидетельствовать о наличии отличий в механизмах нарушений перфузии тканей пародонта в рассматриваемых клинических ситуациях. В работах ряда исследователей показано, что изменение микроциркуляции в тканях пародонта при НКИ, связанное с нарушением регуляции микрогемодинамики сохраняется и в постковидном периоде [13, 14].

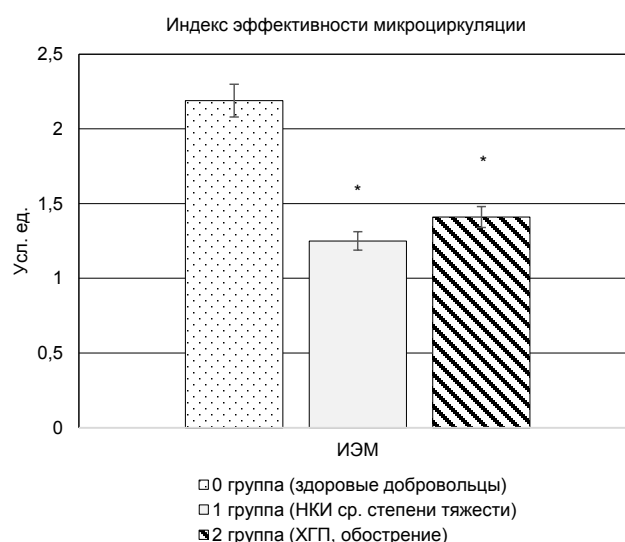
Нарушение микроциркуляции при НКИ является одним из важнейших звеньев патогенеза тканевых повреждений [15]. Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь состояния тканей пародонта по данным определения клинических индексов (ПМА, УИГР) и нарушений микроциркуляции по результатам лазерной доплеровской флоуметрии (ПМ, флакс) при НКИ ($r = -0,68 - 0,87$).

Заключение

В остром периоде НКИ по данным клинического осмотра отмечается ухудшение гигиенического состояния полости рта и изменение состояния тканей пародонта, что сопровождается увеличением индексных показателей (УИГР, ИЗН, ПМА). Данные изменения демонстрируют сходство с явлениями активного воспалительного процесса в тканях пародонта при ХГП, но отличаются меньшей выраженностью. Патологические изменения состояния тканей пародонта сопряжены с нарушением микроциркуляции, зарегистрированным методом лазерной доплеровской флоуметрии. При однонаправленных изменениях показателя перфузии в тканях пародонта при НКИ и ХГП явления дисрегуляции сосудистого тонуса при данных нозологических формах различаются. Нарушение микроциркуляции тканей при НКИ, вероятно, является фактором риска трофических нарушений и ослабления барьерной функции слизистой оболочки, что может привести к развитию различных заболеваний полости рта и, в частности, пародонта. Частота заболеваний полости рта после перенесенной НКИ, их тяжесть, а также недостаточная изученность патогенеза требуют дальнейших исследований в этой области в целях своевременной профилактики стоматологических осложнений и их корректной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.



Индекс эффективности микроциркуляции в тканях пародонта при НКИ и ХГП: * – достоверность отличия от данных группы 0 при $p < 0,05$

The index of the effectiveness of microcirculation in periodontal tissues with LCI and CGP: * – the reliability of the difference from the data of group 0 at $p < 0.05$

Литература / References

1. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, Hssain AA, Nicolau AA, Sanz M, Tamimi F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study // *J Clin Periodontol*. 2021;48(4):483–491. Doi: 10.1111/jcpe.13435.
2. Ниязов Ж., Курбанова З. Влияние Covid-19 на состояние пародонта, на фоне снижения иммунологической реактивности организма // *Дни молодых ученых*. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 279–281. [Nijazov Zh, Kurbanova Z. The impact of Covid-19 on the condition of the periodontium, against the background of a decrease in the immunological reactivity of the body // *Days of young scientists*. 2022;1(1):279–281. (In Russ)].
3. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID 19 (SARS-CoV-2): одноцентровое описательное исследование / Хабадзе З.С., Соболев К.Э., Тодуа И.М., Морданов О.С. // *Эндодонтия Today*. – 2020. – № 2(18). – С. 4–9. [Khabadze ZS, Sobolev KE, Todua IM, Mordanov OS. Changes in the oral mucosa and general indicators with COVID 19 (SARS-CoV-2): a single-center descriptive study // *Endodontics Today*. 2020;18(2):4–9. (In Russ.)].
4. Стоматологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Шихнабиева Э.Д., Абдурахманов А.И., Шихнабиев Д.А., Сулейманова А.Б. // *Вестн. физиотер. и курортотол.* – 2021. – Т. 27, №1. – С. 56–59. [Shihnabieva JeD, Abdurahmanov AI, Shihnabiev DA, Sulejmanova AB. Dental aspects of the new coronavirus infection COVID-19. 2021;27(1):56–59. (In Russ.)]. Doi: 10.37279/2413-0478-2021-27-1-56-59.
5. Малышев М.Е., Швецов М.М., Иорданишвили А.К. Особенности ухода за полостью рта при лечении пародонтита у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // *Мед. алфавит*. – 2022. – № 22. – С. 21–26. [Malyshev ME, Shvetsov MM, Iordanishvili AK. Features of oral care in the treatment of periodontitis in patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19 // *Med Alphabet*. 2022;(22):21–26. (In Russ.)]. Doi: 10.33667/2078-5631-2022-22-21-26.
6. Норкулова З.Н., Шарипова П.А. Патогенетические подходы к лечению слизистой полости рта у больных, перенесших коронавирусную инфекцию // *MedUnion*. –

2022. – Т. 1, № 1. – С. 107–111. [Norkulova ZN, Sharirova PA. Pathogenetic approaches to the treatment of oral mucosa in patients with coronavirus infection // *MedUnion*. 2022;1(1):107–111. (In Russ.)].

7. Новая коронавирусная инфекция (covid-19) и сахарный диабет: взгляд стоматолога / Сабинова А.И., Мамытова А.Б., Акратов И.А., Сабиров И.С. // *The Scientific Heritage*. – 2021. – Т. 2, № 58. – С. 44–51. [Sabirova AI, Mamytova AB, Akratov IA, Sabirov IS. New coronavirus infection (covid-19) and diabetes mellitus: a dentist's view // *The Scientific Heritage*. 2021;2(58):44–51. (In Russ.)]. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-58-2-44-51.

8. Казарина Л.Н., Болсуновский С.М. Влияние статинов на микроциркуляцию тканей пародонта у больных метаболическим синдромом // *Медицина*. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 43–50. [Kazarina LN, Bolsunovsky SM. Effect of statins on the microcirculation of periodontal tissue in patients with metabolic syndrome. 2016;4(2):43–50 (In Russ.)].

9. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi*. Rukovodstvo dlya vrachev. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.)].

10. Мухамадовна Г.М. Изменения слизистой полости рта при коронавирусной инфекции // *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*. – 2022. – Т.1, №7. – С. 301–304. [Mukhamadovna GM. Changes in the oral mucosa in coronavirus infection // *AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI*. 2022;1(7):301–304. (In Russ.)].

11. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19 / Македонова Ю.А., Поройский С.В., Гаврикова Л.М., Афанасьева О.Ю. // *Вестн. ВолГМУ*. – 2021 – Т. 77, №1. – С. 109–115. [Makedonova YuA, Poroisky SV, Gavrikova LM, Afanaseva OY. Manifestation of the oral mucosa diseases in patients with COVID-19 // *J Volgograd State Med University*. 2021;77(1):109–115. (In Russ.)].

12. Изменения состояния пародонта после перенесенных вирусных заболеваний в период пандемии COVID-19 / Оксюзан А.В., Петрова А.Р., Перевощикова Д.К., Степанова Е.С. // *Modern science*. – 2022. – № 3-1. – С. 207–210. [Oksuzyan AV, Petrova AR, Perevoshchikova DK, Stepanova ES. Changes in the condition of the periodontium after viral diseases during the COVID-19 pandemic // *Modern science*. 2022;(3-1):207–210. (In Russ.)].

13. Чубарнова М.В., Давыдов А.Б., Есин В.А. и др. Изменения микроциркуляции слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших COVID-19 и не получающих антикоагулянтную терапию // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 95–100. [Chubaranova MV, Davydov AB, Esin VA, Davydova OB, Kostin IO. Changes in the microcirculation of the oral mucosa in post-COVID-19 patients not receiving anti-coagulant therapy // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(4):95–100. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-95-100.

14. Рустамова Д.А., Ризаев Ж.А., Хазратов А.И., Олимжонов К.Ж., Олимжонova Ф.Ж. Изучение микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с системными васкулитами, перенесшими коронавирусную инфекцию // *Биология ва тиббиет муаммолари*. – 2022. – № 6(140). – С. 179–183. [Rustamova DA, Rizaev ZhA, Khazratov AI, Olimjonov KZh, Olimjonov FZh. The study of microcirculation in periodontal tissues in patients with systemic vasculitis after coronavirus infection // *Biologiya va tibbijot muammolari*. 2022;6(140):179–183. (In Russ.)].

15. Ладожская-Гапенко Е.Е., Храпов К.Н., Полушин Ю.С. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 // *Вестн. анестезиол. и реаниматол*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7–19. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Polushin YuS, Shlyk IV, Petrishchev NN, Vartanova IV. Microcirculation Disorders in Patients with Severe COVID-19 // *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION*. 2021;18(4):7–19. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.

Информация об авторах

Тамбовцев Сергей Александрович – аспирант 3-го года обучения кафедры стоматологии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: tambovtsevs@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7514-1153.

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Ситдикова Анастасия Владимировна – аспирант 2-го года обучения кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: ansit96@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9783-6813.

Пурсанова Анастасия Евгеньевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой стоматологии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: pursanova@mail.ru, ORCID: 000-0002-4137-2834.

Федоськина Анна Сергеевна – аспирант 3-го года обучения кафедры факультетской хирургии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: fedanna@mail.ru, ORCID: 0009-0009-2372-9287.

Громова Елена Викторовна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: gromova-bx@yandex.ru, ORCID: 000-0001-9255-2571.

Authors information

Tambovtsev Sergey A. – 3rd-year post-graduate student, Department of Dentistry, Medical Institute, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: tambovtsevs@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7514-1153.

Vlasova Tatyana I. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Sitdikova Anastasia V. – 2nd-year post-graduate student, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: ansit96@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9783-6813.

Pursanova Anastasia E. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Dentistry, Medical Institute, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: pursanova@mail.ru, ORCID: 000-0002-4137-2834.

Fedoskina Anna S. – 3rd-year post-graduate student, Department of Faculty Surgery, Medical Institute, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: fedanna@mail.ru, ORCID: 0009-0009-2372-9287.

Gromova Elena V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Biological and Pharmaceutical Chemistry, Medical Institute, Ogaryov National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: gromova-bx@yandex.ru, ORCID: 000-0001-9255-2571.

УДК 611.811.019
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-57-61

Г. С. ЮРУШБАЕВА, А. А. БАЛАНДИН, И. А. БАЛАНДИНА

Динамика объема IV желудочка головного мозга человека от молодого к старческому возрасту

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия
614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
E-mail: balandina_ia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.04.2023 г.; принята к печати 03.06.2023 г.

Резюме

Введение. Работ, посвященных определению объема IV желудочка с помощью методик прижизненной визуализации у обследуемых в конкретном возрастном периоде с учетом их пола, в современной литературе крайне мало. **Цель.** Провести сравнительный анализ объема IV желудочка у мужчин и женщин первого и второго периодов зрелого возраста, пожилого и старческого возраста. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга 196 пациентов (102 мужчин и 94 женщин), разделенных на четыре группы. I группа состояла из 50 человек первого периода зрелого возраста (21–35 лет), II – из 52 человек второго периода зрелого возраста (36–59 лет), III – из 50 человек пожилого возраста (56–74 лет); IV группа – из 44 человек старческого возраста (75–88 лет). Определяли объем IV желудочка в режиме реконструкции 3D. **Результаты.** Установили статистически значимое увеличение параметров объема IV желудочка от первого периода зрелого возраста до старческого возраста. Так, от первого периода зрелого ко второму объем увеличивается у мужчин на 30,3 %, у женщин – на 30,5 % ($p < 0,01$). От второго периода зрелого возраста к пожилому возрасту показатели объема IV желудочка у мужчин возрастают на 35,3 %, у женщин – на 35,0 % ($p < 0,01$). Наконец, от пожилого к старческому возрасту значения объема IV желудочка у мужчин становятся больше на 21,1 %, у женщин – на 20,9 % ($p < 0,01$). Просматривается тенденция к превалированию параметров объема у мужчин в каждом исследуемом возрастном периоде в сравнении с женщинами ($p > 0,05$). **Заключение.** Таким образом, полученные данные могут стать определенным возрастным «эталоном» в условиях персонифицированной медицины при использовании различных прижизненных методов исследования структур головного мозга, таких как магнитно-резонансная или компьютерная томография, а также являются отправными точками для дальнейшей исследовательской работы.

Ключевые слова: IV желудочек, возраст, ликвородинамика, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Юрушбаева Г. С., Баландин А. А., Баландина И. А. Динамика объема IV желудочка головного мозга человека от молодого к старческому возрасту. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):57–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-57-61.

UDC 611.811.019
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-57-61

G. S. YURUSHBAEVA, A. A. BALANDIN, I. A. BALANDINA

Age-related changes of fourth ventricle in human brain

E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614990
E-mail: balandina_ia@mail.ru

Received 28.04.2023; accepted 03.06.2023

Summary

Introduction. There are very few modern studies on determination of the fourth ventricle volume using intravital visualization techniques in subjects at a specific age period considering their sex. **Objective.** To carry out a comparative analysis of IV ventricular volume in men and women of the first and second periods of adulthood, elderly age and old age. **Materials and methods.** We analyzed the results of magnetic resonance imaging studies of the brain of 196 patients (102 men and 94 women) divided into four groups. The I group consisted of 50 persons of the first period of mature age (21–35 years); the II group included 52 persons of the second period of mature age (36–59 years); in the III group, there were 50 elderly persons (56–74 years) and 44 senile persons (75–88 years) were in the IV group. We used 3D reconstruction mode to determine the volume of the fourth ventricle. **Results.** The analysis of the results of the study revealed a statistically significant increase in the parameters of ventricular IV volume from the first period of adulthood to old age. Thus, ventricular IV volume increased by 30.3% in men and by 30.5% ($p < 0,01$) in women from the first period of adulthood to the second period of adulthood. From the second period of adulthood to old age, IV ventricular volume measures increased by 35.3% in men and by 35.0% in women ($p < 0.01$). Finally, from old age to senile age, the volume values in men increase by 21.1% and in women by 20.9% ($p < 0.01$). When comparing volume parameters of IV ventricle between samples of both sexes there were no statistically reliable differences. At the same time, we can see a tendency of prevalence of volume parameters in men in every studied age period in

comparison with women ($p>0.05$). *Conclusion.* Thus, the data obtained can become a certain age «benchmark» in the context of personalized medicine when using various intravital methods of studying brain structures, such as magnetic resonance imaging or computed tomography, serving as a starting point for further research work.

Keywords: *IV ventricle, age, liquor dynamics, magnetic resonance imaging*

For citation: Yurushbaeva G. S., Balandin A. A., Balandina I. A. Age-related changes of fourth ventricle in human brain. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):57–61. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-57-61.

Введение

Прижизненное изучение морфофункциональных особенностей головного мозга как в норме, так и при различных патологических состояниях в последние десятилетия стало невероятно актуальным среди ученых различных медицинских направлений. Такое пристальное внимание диктуется социальной потребностью в качественных реабилитационных подходах при повреждении тканей головного мозга. При этом, в первую очередь, крайне важно представлять «морфологическую норму», которая зависит от возрастной и половой принадлежности пациента. Именно такой подход позволит не только глубоко шагнуть в сферу персонифицированной медицины, но и улучшить диагностику для своевременной профилактики возникновения патологических процессов на раннем этапе [1–4].

Система ликвородинамики – это система анатомически сложно устроенная, по-своему уникальная, представленная желудочками головного мозга, водопроводом и субарахноидальным пространством. На нее выпала невероятно важная функциональная нагрузка – поддержание биохимического гомеостаза нервной ткани, причем не только головного, но и спинного мозга. Течением ликвора эволюционно решается много важных задач – транспортировка нейрогормональных и питательных веществ, перенос нейромедиаторов, а также детоксикация и вынос метаболитов из нервной ткани [5–7].

Если обратиться к научной литературе, можно заметить, что достаточно подробно изучены боковые желудочки головного мозга либо соседний III желудочек [8–11]. Однако незаслуженно мало работ посвящено IV желудочку, при том, что он является стратегически важной частью системы ликвородинамики. IV желудочек соединен с III желудочком системой водопровода, через него ликвор покидает структуры головного мозга и перетекает в спинной мозг. Подтверждают стратегическую значимость IV желудочка исследования, посвященные его изучению при различных поражениях головного мозга, изменяющих его конфигурацию. В этих работах ученые осветили важность стремления к более раннему восстановлению адекватного ликворотока через IV желудочек, так как общее состояние таких пациентов дополнительно утяжеляет гипертензионно-гидроцефальный синдром, преимущественно с компрессией ствола мозга и мозжечка [12–15].

Наряду с вышеизложенным, работ, посвященных определению объема IV желудочка с помощью методик прижизненной визуализации у обследуемых в конкретном возрастном периоде с учетом их пола, в современной литературе обнаружить не удалось. Именно этот вопрос и лег в основу нашего исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ объема IV желудочка у мужчин и женщин первого и второго периодов зрелого возраста, пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе результатов магнитно-резонансно-томографического (МРТ) исследования 196 пациентов (102 мужчин и 94 женщин), которые были обследованы в отделении лучевой диагностики ГАУЗ Пермского края «ГКБ № 4» в период 2021–2022 гг. Возраст обследуемых варьировал от 21 до 88 лет включительно, от каждого было получено согласие на проведение исследования, которое выполнялось только по показаниям, для исключения возможной патологии головного мозга. МРТ-исследование проводилось на аппарате 1,5T Brivo 335 (*General Electric*, США). Сканирование осуществляли с толщиной среза 5 мм, нативно, с дальнейшими постпроцессорными реконструкциями в режиме T2 с использованием фильтров резкости. Определяли краниотип по величине поперечно-продольного указателя в режиме реконструкции 3D. Выборка состояла из обследуемых без патологии центральной и периферической нервной системы, с отсутствием алкогольной или наркотической зависимости, с черепами средней формы – мезокраны. Обследуемых разделили на четыре группы. I группа состояла из 50 человек первого периода зрелого возраста (25 мужчин и 25 женщин в возрасте 21–35 лет), II группа – из 52 человек второго периода зрелого возраста (27 мужчин и 25 женщин в возрасте 36–59 лет); III группа – из 50 человек пожилого возраста (27 мужчин и 23 женщины в возрасте 56–74 лет); IV группа – из 44 человек старческого возраста (23 мужчины и 21 женщина в возрасте 75–88 лет). Определяли объем IV желудочка в режиме реконструкции 3D (рис. 1–2).

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2014 и статистического приложения AtteStat 64. Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), медианы, вариационного коэффициента и среднеквадратичного отклонения. Параметрический t -критерий Стьюдента использовали для проверки равенства средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о параметрах объема IV желудочка у исследуемых возрастных периодах представлены в таблице.

При анализе результатов исследования установлено статистически значимое увеличение параметров объема IV желудочка от первого периода зрелого возраста до старческого возраста. Так, объем IV желу-



Рис 1. Визуализация структур головного мозга пациента после проведения МРТ

Fig. 1. Visualization of the patient's brain structures after MRI

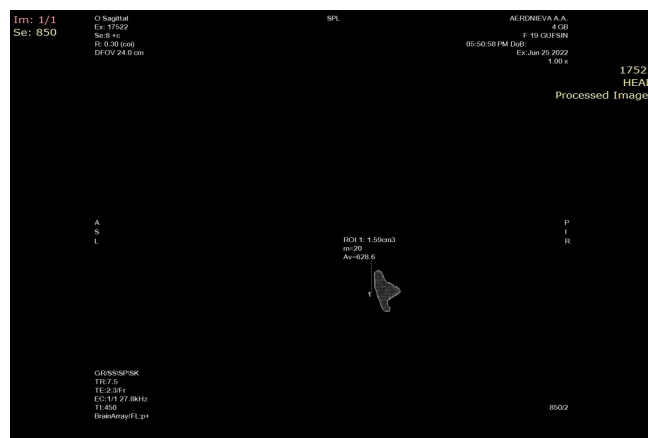


Рис 2. Измерение объема IV желудочка с использованием встроенного лицензионного программного пакета

Fig. 2. Measurement of IV ventricular volume using a built-in licensed software package

Объем IV желудочка у пациентов по данным МРТ-исследования от первого периода зрелого возраста до старческого возраста, см³ (n=196)

Volume of the IV ventricle in patients, from the first period of adulthood to old age, based on the MRI study, cm³ (n=196)

Возрастной период	Пол	M±m	Max	Min	σ	Cv	Me
Первый период зрелого возраста (n=50)	М	1,52±0,01	1,59	1,45	0,04	0,00	1,52
	Ж	1,51±0,01	1,57	1,45	0,03	0,00	1,51
Второй период зрелого возраста (n=52)	М	1,98±0,06	2,94	1,53	0,33	0,06	1,96
	Ж	1,97±0,07	2,67	1,50	0,35	0,06	1,90
Пожилой возраст (n=50)	М	3,06±0,13	3,64	1,57	0,67	0,15	3,47
	Ж	3,03±0,12	3,81	1,97	0,55	0,10	3,05
Старческий возраст (n=44)	М	3,88±0,13	4,52	2,45	0,64	0,10	4,26
	Ж	3,83±0,14	4,44	2,36	0,64	0,11	4,20

дочка от первого ко второму периоду зрелого возраста у мужчин увеличивается на 30,3 % ($t=7,56$; $p<0,01$), у женщин – на 30,5 % ($t=6,51$; $p<0,01$). От второго периода зрелого возраста к пожилому возрасту показатели объема IV желудочка у мужчин возрастают на 35,3 % ($t=7,54$; $p<0,01$), у женщин – на 35,0 % ($t=7,63$; $p<0,01$). Наконец, от пожилого к старческому возрасту значения объема IV желудочка у мужчин становятся больше на 21,1 % ($t=4,46$; $p<0,01$), у женщин – на 20,9 % ($t=4,34$; $p<0,01$).

При сравнении параметров объема IV желудочка между выборками лиц мужского пола и лиц женского пола статистически достоверных различий не отмечается. Наряду с этим видна тенденция к преувеличению параметров объема у мужчин в каждом исследуемом возрастном периоде в сравнении с женщинами ($p>0,05$).

Если обратиться к научным работам, которые освещают анатомические изменения структур головного мозга человека в возрастном аспекте, то становится очевидным, что в результатах таких исследований четко прослеживается уменьшение их линейных размеров к пожилому и старческому возрасту. Учеными такая закономерность объясняется как морфологическое проявление нейродегенеративных изменений ткани мозга, заложенных на молекулярно-клеточном

уровне [3, 4, 16, 17]. Однако IV желудочек, будучи структурой ликвородинамической системы, этому правилу не следует. Почему так происходит?

На наш взгляд, полученный в исследовании результат можно объяснить запуском компенсаторных механизмов, которые необходимы для поддержания циркуляторно-метаболического обеспечения головного мозга человека на должном функциональном уровне на протяжении всей его жизни. Учеными установлено, что на ранних этапах постнатального онтогенеза огромную роль в поддержании циркуляторно-метаболического баланса нервной ткани играют сосуды, которые формируют систему кровоснабжения головного мозга [18, 19]. А вот в более поздних возрастных периодах наблюдается снижение их функциональных возможностей по ряду причин. Ключевыми из них, на наш взгляд, считаются атеросклеротические изменения крупных артериальных стволов и гиалиноз сосудов микроциркуляторного русла [20, 21]. Обязательно стоит отметить, что возрастные изменения происходят не только в артериях, питающих головной мозг, но и в системе его венозного оттока, чья роль в поддержании гемодинамики ничуть не меньше [22]. Таким образом, гидродинамическая нагрузка переходит на структуры, отвечающие за отток ликвора [18, 19].

Тенденцию к превалированию параметров объема IV желудочка у мужчин в сравнении с женщинами ($p>0,05$) во всех возрастных группах можно объяснить выводами ранее проведенных исследований, где установлено преобладание анатомических размеров головного мозга и черепа у лиц мужского пола [17, 23, 24].

Заключение

Результаты прижизненного сравнительного анализа объема IV желудочка у мужчин и женщин в первом и втором периодах зрелого возраста, пожилом и старческом возрасте помогают ученым и специалистам в сфере практической медицины более точно представить возрастную динамику его параметров в постнатальном онтогенезе. Таким образом, полученные данные могут стать определенным возрастным «эталоном» в условиях персонифицированной медицины при использовании различных прижизненных методов исследования структур головного мозга, таких как МРТ или компьютерная томография, а также являются отправными точками для дальнейшей исследовательской работы в клинических направлениях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Соответствие принципам этики / Conformity with the principles of ethics

Авторами были получены письменные добровольные информированные согласия пациентов, включенных в исследование. На проведение исследования получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета имени академика Е. А. Вагнера (№ 10 от 27.11.2019 г.). / The authors obtained a written voluntary informed consent from the patients included in the study. The authors received an approval to conduct the study from the ethics committee of the Wagner Perm State Medical University (No. 10 of November 27, 2019).

Литература / References

1. Пальцев М. Персонифицированная медицина // Наука в России. – 2011. – № 1(181). – С. 12–17. [Pal'tsev M. Personalized medicine // Science in Russia. 2011;(1(181)):12–17. (in Russ.)].
2. Кемстач В.В., Беляева С.И., Саковский И.В. Возможности исследования коннектома человека в связи с нарушением речевых функций // Психол. человека в образовании. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 182–187. [Kemstach VV, Belyaeva SI, Sakovskij IV. The possibilities of studying the human connectome in connection with the violation of speech functions // Psychol. in education. 2020;2(2):182–187. (In Russ.)]. Doi: 10.33910/2686-9527-2020-2-2-182-187.
3. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная характеристика параметров таламусов человека в первом периоде зрелого возраста и в старческом возрасте у мезоцефалов // Сиб. научн. мед. журн. – 2021. – Т. 41, № 2. – С. 101–105. [Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA. Comparative characteristics of human thalamus parameters in the first period of adulthood and in senile age in

mesocephalians // Siberian Scient Med J. 2021;41(2):101–105. (In Russ.)]. Doi: 10.18699/SSMJ20210214.

4. Arda KN., Akay S. The Relationship between Corpus Callosum Morphometric Measurements and Age/Gender Characteristics: A Comprehensive MR Imaging Study // J Clin Imaging Sci. 2019;9:33. Doi: 10.25259/JCIS-13-2019.

5. Москаленко Ю.Е. Проблемы регуляции мозгового кровообращения и их связь с ликвородинамикой // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т. 1, № 1(3). – С. 78–82. [Moskalenko YuE. Problems of regulation of cerebral circulation and their connection with cerebrospinal fluid dynamics // Regional blood circulation and microcirculation. 2002;1(1(3)):78–82. (In Russ.)].

6. Gholampour S, Fatourae N. Boundary conditions investigation to improve computer simulation of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus patients // Commun Biol. 2021;4:394. Doi: 10.1038/s42003-021-01920-w.

7. Herbowski L. The Maze of the Cerebrospinal Fluid Discovery // Anat Res Int. 2013;2013:596027. Doi: 10.1155/2013/596027.

8. Шевченко К.В., Баландина И.А., Золотовская Е.А. Значение компьютерно-томографической характеристики желудочков головного мозга и церебральной гемодинамики в судебно-медицинской экспертизе легкой черепно-мозговой травмы // Судебно-мед. экспертиза. – 2020. – Т. 63, № 2. – С. 10–13. [Shevchenko KV, Balandina IA, Zolotovskaya EA. The significance of computed tomographic characteristics of the ventricles of the brain and cerebral hemocirculation in the forensic medical examination of mild traumatic brain injury // Forensic med. examination. 2020;63(2):10–13. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/sudmed20206302110.

9. Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. Гистохимический анализ синтеза нейростероидов эндодимиями спинного мозга, боковых желудочков и сосудистых сплетений головного мозга // Дальневост. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 101–104. [Ryzhavskij BYa, Zadornaya OV. Histochemical analysis of neurosteroid synthesis by ependymocytes of the spinal cord, lateral ventricles and vascular plexuses of the brain // Far Eastern Med J. 2012;(1):101–104. (In Russ.)].

10. Горельшев С.К., Медведева О.А. Хирургические доступы к III желудочку головного мозга у детей // Рос. вестн. дет. хир., анестезиол. и реаниматол. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 47–54. [Gorelyshev SK, Medvedeva O.A. Surgical accesses to the III ventricle of the brain in children // Rus J Pediatric Surg, Anesthesiol and Resuscitation. 2021;11(1):47–54. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/psaic726.

11. Строение и морфометрические характеристики комплекса сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга взрослого человека / Николенько В.Н., Жмурко Р.С., Фомичева О.А., Шахназарова Г.В. // Морфология. – 2020. – Т. 157, № 2-3. – С. 156. [Nikolenko V.N., Zhmurko R.S., Fomicheva O.A., Shahnazarova G.V. Structure and morphometric characteristics of the complex of vascular plexuses of the lateral ventricles of the adult brain // Morphology. 2020;157(2-3):156. (In Russ.)].

12. Результаты хирургического лечения больных с опухолями мозжечка и IV желудочка головного мозга / Кариев Г.М., Тухтамуродов Ж.А., Эгамбердиев Р.Х., Файзиева Ш.Р. // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. XI International correspondence scientific specialized conference. Бостон: MASSACHUSETTS PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA, 2019. – С. 91–98. [Kariev GM, Tuhtamurodov ZhA, Egamberdiev RH, Fajzieva ShR. Results of surgical treatment of patients with tumors of the cerebellum and IV ventricle of the brain // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. Collection of scientific ar-

ticles XI International correspondence scientific specialized conference. Boston, MASSACHUSETTS PRINTED IN THE UNITED STATES OF AMERICA, 2019:91–98. (In Russ.)).

13. Qiu BO, Wang Y, Wang W, Wang C, Wu P, Bao Y, Ou S, Guo Z, Wang Y. Microsurgical management of pediatric endymomas of the fourth ventricle via the trans-cerebellomedullary fissure approach: A review of 26 cases // *Oncol Lett*. 2016;11(6):4099–4106. Doi: 10.3892/ol.2016.4507.

14. Ali K, Nannapaneni R, Hamandi K. The isolated fourth ventricle // *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013008791. Doi: 10.1136/bcr-2013-008791.

15. Morina D, Petridis AK, Fritzsche FS, Ntoulis G, Scholz M. Syringomyelia Regression after Shunting of a Trapped Fourth Ventricle // *Clin Pract*. 2013;3(1):e1. Doi: 10.4081/cp.2013.e1.

16. Balandina IA, Balandin AA, Balandin VA, Zhelezov LM. Regularities of organometric characteristics of cerebellum in young and old age // *J Global Pharma Technol*. 2017;9(3):49–53.

17. Allouh ZM, Al Barbarawi MM, Ali HA, Mustafa AG, Alomari SO. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum According to Age and Sex in Middle Eastern Arabs: Racial Comparisons and Clinical Correlations to Autism Spectrum Disorder // *Front Syst Neurosci*. 2020;14:30. Doi: 10.3389/fnsys.2020.00030.

18. Москаленко Ю.Е., Андреева Ю.В. Возрастные изменения внутричерепной гемо- и ликвородинамики // *Журн. фундамент. мед. и биол.* – 2017. – № 4. – С. 30–39. [Moskalenko YuE., Andreeva YuV. Age-related changes in intracranial hemo- and cerebrospinal fluid dynamics // *J Fundament Med and Biol*. 2017;(4):30–39. (In Russ.)].

19. Stoquart-ElSankari S, Balédent O, Gondry-Jouet C, Makki M, Godefroy O, Meyer ME. Aging effects on cerebral blood and cerebrospinal fluid flows // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(9):1563–1572. Doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600462.

20. Кудрина П.И., Боголепова А.Н., Софронова С.И. Атеросклеротические изменения сосудов головного мозга у лиц пожилого и старческого возраста: этнические, гендерные и возрастные особенности // *Якутский мед. журн.* – 2021. Т. 2, № 74. – С.13–17. [Kudrina PI, Bogolepova AN, Sofronova SI. Atherosclerotic changes in cerebral vessels in elderly and senile persons: ethnic, gender and age features // *Yakut Med J*. 2021;2(74):13–17. (In Russ.)]. Doi: 10.25789/YMJ.2021.74.03.

21. Gychka SG, Shults NV, Nikolaienko SI, Marcocci L, Sariipek NE, Rybka V, Malysheva TA, Dibrova VA, Suzuki YJ, Gavrish AS. Vasa Vasorum Lumen Narrowing in Brain Vascular Hyalinosis in Systemic Hypertension Patients Who Died of Ischemic Stroke // *Int J Mol Sci*. 2020;21(24): 9611. Doi: 10.3390/ijms21249611.

22. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Molnar A, Prodan CI, Kiss T, Csipo T, Lipcz A, Balasubramanian P,

Farkas E, Toth P, Sorond F, Csiszar A, Ungvari Z. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H1124–H1140. Doi: 10.1152/ajpheart.00776.2018.

23. Баландин А.А., Баландина И.А., Железнов Л.М. Анатомические характеристики таламусов человека по данным магнитно-резонансной томографии в первом и втором периодах зрелого возраста // *Оперативная хир. и клин. анатомия.* – 2021. – Т. 5, № 3. – С. 5–9. [Balandin AA, Balandina IA, Zheleznov LM. Morphometric characteristics of human thalamuses according to magnetic resonance imaging data in the first and second periods of adulthood // *Rus J Operative Surg and Clin Anatomy*. 2021;5(3):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/operhirurg202150315.

24. Бирюков А.Н., Медведева Ю.И., Хазов П.Д. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозометрии // *Вестн. Санкт-Петербургской мед. акад. последипломного образования.* – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 59–63. [Biryukov AN, Medvedeva YuI, Hazov PD. Age and sex aspects of MRI callosometry // *Bull St. Petersburg Med Acad Postgraduate Education*. 2011;3(4):59–63. (in Russ.)].

Информация об авторах

Юрушбаева Гузель Салаватовна – методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, ПГМУ им. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия, e-mail: guzel.yurushbaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4562-7264.

Баландин Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, ПГМУ им. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия, e-mail: balandinnauka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3152-8380.

Баландина Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, ПГМУ им. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия, e-mail: balandina_ia@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4856-9066.

Authors information

Yurushbaeva Guzel S. – Methodologist, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy and Operative Surgery, Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: guzel.yurushbaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4562-7264.

Balandin Anatolii A. – Candidate (PhD) of Sciences in Medicine, Associate Professor, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy and Operative Surgery, Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: balandinnauka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3152-8380.

Balandina Irina A. – DM, Professor, Head, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy and Operative Surgery, Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: balandina_ia@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4856-9066.

УДК 616.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69

И. С. МАГАМАДОВ, Е. А. СКОРОДУМОВА,
В. А. КОСТЕНКО, Л. П. ПИВОВАРОВА, О. Б. АРИСКИНА,
А. В. СИВЕРИНА, Е. Г. СКОРОДУМОВА

Полиморфизм Arg72Pro (rs1042522) гена *TP53* у пациентов с ишемической болезнью сердца – влияние на отдаленный прогноз после аортокоронарного шунтирования

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литера А
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.05.2023 г.; принята к печати 28.07.2023 г.

Резюме

Введение. Поиск генетических детерминант развития сердечно-сосудистых заболеваний занимает важное место в концепции персонализированной медицины. **Цель.** Оценить влияние полиморфизма Arg72Pro (rs1042522) гена *TP53* на отдаленный прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 89 пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий (КА). Первая выборка – 61 человек, с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro. Вторая – 28 человек с вариантом Pro/Pro. У пациентов оценивалось ремоделирование миокарда, качество жизни больных, а также клинические данные за 18 месяцев наблюдения. **Результаты.** У больных с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена *TP53* за период наблюдения произошло увеличение конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) в I выборке: 104,4±4,2 мл и 45,8±3,5 мл соответственно, через год после АКШ – 113,3±5,6 мл и 52,4±4,7 мл ($p<0,05$). Подобная отрицательная динамика КДО и КСО ЛЖ во II группе не отмечалась. Качество жизни по Миннесотской шкале до АКШ в I когорте было 27,3±2,4 балла, а через 18 месяцев – 22,6±2,1 ($p=0,126$). Во II группе – 32,8±1,9, а на отдаленном этапе наблюдения – 20,9±2,2 балла ($p<0,001$). Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в отдаленном периоде наблюдения в I группе развилась у 19 (32,2 %) больных, тогда как во II – у 3 (10,7 %) (ОШ 3,96; 95 % ДИ: 1,06–14,76; $p=0,036$). **Заключение.** У пациентов с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена *TP53* отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ, а также в 4 раза повышенный риск развития ОДХСН в течение 18 месяцев после АКШ. Среди больных с аллелем Pro качество жизни после АКШ улучшается.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм Arg72Pro гена *TP53*, полиморфизм rs1042522 гена *TP53*, ген апоптоза

Для цитирования: Магаматов И. С., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Сиверина А. В., Скородумова Е. Г. Полиморфизм Arg72Pro (rs1042522) гена *TP53* у пациентов с ишемической болезнью сердца – влияние на отдаленный прогноз после аортокоронарного шунтирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):62–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69.

UDC 616.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69

I. S. MAGAMADOV, E. A. SKORODUMOVA,
V. A. KOSTENKO, L. P. PIVOVAROVA, O. B. ARISKINA,
A. V. SIVERINA, E. G. SKORODUMOVA

Arg72Pro polymorphism (rs1042522) of the *TP53* gene in patients with coronary artery disease: influence on long-term prognosis after coronary artery bypass grafting

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia
3, Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, Russia, 192242
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Received 07.05.2023; accepted 28.07.2023

Summary

Introduction. Investigation for genetic determinants of cardiovascular diseases takes an important place in the concept of personalized medicine. **Objective.** To evaluate the effect of Arg72Pro (rs1042522) polymorphism *TP53* gene on long-term

prognosis in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Materials and methods.* 89 patients with stable CAD and multivessel coronary artery disease (CA) were included in the study. The first sample was 61 people who were carriers of the Arg/Arg and Arg/Pro variants. The second one was 28 people who had the Pro/Pro variant. Patients were evaluated for myocardial remodeling, quality of life, as well as clinical data for the 18-months follow-up period. *Results.* In carriers of the Arg/Arg and Arg/Pro variants of the *TP53* gene, during the follow-up period, we obtained elevation of end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) of left ventricle (LV) in the first sample: 104.4 ± 4.2 ml and 45.8 ± 3.5 ml, one year after CABG – 113.3 ± 5.6 ml and 52.4 ± 4.7 ml respectively ($p < 0.05$). Negative dynamics of EDV and LV ESV in patients of group II were not observed. Quality of life by Minnesota scale before CABG in cohort I was 27.3 ± 2.4 points, in 18 months after – 22.6 ± 2.1 ($p = 0.126$). In group II: 32.8 ± 1.9 , 1,5 years later – 20.9 ± 2.2 points ($p < 0.001$). Acute decompensation of chronic heart failure (ADHF) in the long-term follow-up period in group I occurred in 19 (32.2 %) patients, while in group II – in 3 persons (10.7 %) (OR 3.96; 95 % CI: 1.06-14.76; $p = 0.036$). *Conclusion.* Patients with the Arg/Arg and Arg/Pro variants of the *TP53* gene demonstrated progression of LV remodeling, as well as a 4-fold increased risk of ADHF within 18 months after CABG. In patients with the Pro allele, quality of life after CABG improved.

Keywords: coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, chronic heart failure, ischemic heart disease, Arg72Pro polymorphism of *TP53* gene, polymorphism rs1042522 of *TP53* gene, apoptosis gene

For citation: Magamadov I. S., Skorodumova E. A., Kostenko V. A., Pivovarova L. P., Ariskina O. B., Siverina A. V., Skorodumova E. G. Arg72Pro polymorphism (rs1042522) of the *TP53* gene in patients with coronary artery disease: influence on long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):62–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69.

Введение

Поиск генетических детерминант развития сердечно-сосудистых заболеваний занимает важное место в концепции персонализированной медицины. Многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) характеризуется гибелью миокарда, возникающей вследствие его гипоперфузии. В основе этого явления лежит метаболическая адаптация миокарда и программируемая клеточная гибель (аутофагия и апоптоз) кардиомиоцитов [1, 2]. При длительном существовании хронической ишемии миокарда процессы апоптоза усиливаются, что приводит к потере потенциально жизнеспособных кардиомиоцитов [3].

Ген-супрессор опухолевого роста *TP53* расположен на коротком плече 17-й хромосомы и кодирует белок p53, который регулирует процессы контроля клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК и ангиогенеза. Однонуклеотидный полиморфизм rs1042522 обуславливает замену гуанина (аминокислота аргинин (Arg) в белке p53) на цитозин (пролин (Pro)) в 72-м кодоне 4-го экзона. Варианты (p53Arg и p53Pro) гена *TP53* ассоциированы различными биохимическими и функциональными свойствами и могут модифицировать активность репарации ДНК [4].

Варианты гена *TP53* широко тестируются в исследовательских проектах во всем мире при различных заболеваниях. Большинство исследований направлено на поиск взаимосвязей варианта Arg72Pro гена *TP53* с онкологическими заболеваниями, и имеются литературные данные о повышенной заболеваемости различными типами рака с вариантом Pro/Pro гена *TP53* [5]. Отмечено наличие ассоциации аллеля Pro гена *TP53* с устойчивостью к ишемии нейронов и, соответственно, с более благоприятным функциональным прогнозом у пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения [6]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) выявлена ассоциация варианта Pro/Pro гена *TP53* с более низким индексом инсулинорезистентности, а также отмечается более низкое диастолическое артериальное давление [7, 8]. У пациентов с тяжелым атеросклерозом КА ал-

лель Pro гена *TP53* встречается достоверно чаще по сравнению со здоровыми людьми [9].

Учитывая большую распространенность аллеля Pro гена *TP53* у пациентов с тяжелым атеросклерозом КА и его ассоциацию с меньшим апоптотическим потенциалом клеток и более выраженной устойчивостью к ишемии, можно предположить влияние данного аллеля гена *TP53* на течение ИБС после хирургической реваскуляризации ишемизированного миокарда.

Цель – оценить влияние полиморфизма Arg72Pro (rs1042522) гена *TP53* на отдаленный прогноз у пациентов с ИБС, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ).

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 89 пациентов, поступивших в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2018 по 2021 г. со стабильной ИБС и многососудистым поражением КА, которые подверглись операции АКШ.

Критерием включения в исследование являлось наличие стеноза ствола левой КА свыше 50 % и/или стеноза не менее 70 % двух и более эпикардиальных артерий по данным коронароангиографии, тяжелые поражения коронарного русла по шкале SYNTAX I (больше 23 баллов). Критериями невключения были наличие тяжелых клапанных пороков сердца, аневризмы левого желудочка (ЛЖ), постоянной формы фибрилляции предсердий, хронической болезни почек 4-й стадии и выше, онкологических и острых воспалительных заболеваний.

В зависимости от формы полиморфного гена *TP53* больные были разделены на 2 группы. Первую (I) выборку составили 61 человек – с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro: 77 % мужчин, 23 % женщин, средний возраст – $64,6 \pm 1,0$ года. Вторую (II) – 28 человек с вариантом Pro/Pro: 79 % мужчин, 21 % женщин, средний возраст – $59,6 \pm 2,2$ года. Медиана срока наблюдения составила 18 месяцев.

Методика выявления генетических вариантов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro гена *TP53* основывалась на полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс» с

Клиническая характеристика пациентов и медикаментозная терапия

Table 1

Clinical characteristics of patients and drug therapy

Показатель	Группа 1, n=61	Группа 2, n=28	p
ГБ, n (%)	52 (85,3)	25 (89,3)	p>0,05
ПИКС, n (%)	49 (80,3)	24 (85,7)	p>0,05
ХСН, n (%)	48 (78,7)	24 (85,7)	p>0,05
СД2, n (%)	13 (21,3)	8 (28,6)	p>0,05
Курение, n (%)	28 (45,9)	11 (39,3)	p>0,05
Аспирин, n (%)	61 (100)	28 (100)	p>0,05
ОАК, n (%)	8 (13,1)	4 (14,3)	p>0,05
Брилинта/Клопидогрел, n (%)	53 (86,9)	24 (85,7)	p>0,05
Бета-блокаторы, n (%)	56 (91,8)	26 (92,9)	p>0,05
иАПФ/БРА, n (%)	57 (93,4)	25 (89,3)	p>0,05
Статины, n (%)	49 (80,3)	22 (78,6)	p>0,05
Са-блокаторы, n (%)	26 (42,6)	13 (46,4)	p>0,05
АМРК, n (%)	21 (34,4)	10 (35,7)	p>0,05
Диуретики, n (%)	12 (19,7)	6 (21,4)	p>0,05

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БРА – блокаторы ангиотензина II; АМРК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ОАК – оральные антикоагулянты.

использованием реактивов ООО «Литех» (Москва). Проводили анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Забор крови у больных осуществляли в рамках предоперационного обследования и через 7–10 дней после АКШ для проведения общего и биохимического анализов, также пациентам выполнялась электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), оценивалось качество жизни с использованием Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ). Все больные получали терапию, соответствующую современным национальным и европейским рекомендациям лечения стабильной ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Через год после операции пациентов приглашали на визит для сбора анамнеза, оценки качества жизни по шкале MLHFQ, осмотра и ЭхоКГ.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения SPSS v. 27 (IBM, США). Подсчет количества больных, необходимых для участия в исследовании, осуществлялся по формуле Лера с дальнейшей проверкой по номограммам Альтмана после проведения пилотного исследования для выявления стандартных отклонений по выборкам. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M)±ошибка среднего (m). Для сравнения в независимых группах показателей с этим распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении ко-

личественных показателей, отличных от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала (25–75 %). Для сравнения в независимых группах таких показателей применялся непараметрический U-тест Манна–Уитни. Кроме этого, использовался однофакторный анализ отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Частота вариантов rs1042522 гена *TP53* среди пациентов, включенных в исследование, была следующей: Arg/Arg – 31,5 % (28), Arg/Pro – 37 % (33), Pro/Pro – 31,5 % (28). Вариант Arg/Arg в 2 раза реже, а вариант Pro/Pro в 6 раз чаще встречался в нашей выборке, по сравнению со здоровой группой лиц из исследования, проведенного Vana Kolovou с соавторами. Однако при сравнении с группой пациентов с ИБС из того же исследования, встречаемость аллеля Arg/Arg была сопоставима, а частота Pro/Pro в нашей выборке была в 3 раза выше [9].

Клиническая характеристика больных и медикаментозная терапия представлены в таблице 1.

Гипертоническая болезнь (ГБ) являлась наиболее частым заболеванием и встречалась у 90 % больных в обеих группах. Большинство пациентов имели ПИКС – 80,3 и 85,7 % в I и II выборках соответственно (p>0,05). ХСН была у 78,7 % в I группе и у 85,7 % во II (p>0,05). СД и курение выявлялись в исследуемых когортах в следующих соотношениях: 21,3 и 45,9 % в I группе, 28,6 и 39,7 % во II (p>0,05). У пациентов в обеих группах отмечалась высокая приверженность к терапии (на уровне 80–90 %).

Таблица 2

Лабораторные показатели до и после АКШ

Table 2

Laboratory parameters before and after CABG

Показатель	До АКШ			После АКШ		
	группа I, n=61	группа II, n=28	p	группа I, n=57	группа II, n=28	p
Гемоглобин, г/л	131,7±2,7	132,6±2,9	0,797	113,7±1,9	119,4±2,9	0,099
Эритроциты, 10 ⁹ /л	4,6±0,1	4,4±0,1	0,168	3,9±0,07	4,0±0,09	0,167
Гематокрит, %	22,7±4,1	34,7±2,8	0,017	16,9±2,4	32,7±2,7	0,001
RDW-CV, %	6,8±0,9	11,5±0,9	0,001	6,7±0,9	11,4±0,9	0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	231,1±7,0	285,5±10,5	0,001	250,7±12,2	302,6±10,5	0,002
PDW, %	6,0±0,8	9,8±0,8	0,002	6,3±0,9	10,0±0,8	0,003
P-LCR, %	14,3±2,0	21,8±1,9	0,009	15,3±2,3	23,3±2,0	0,012
NT-pro-BNP, пг/мл	229,4±37,5	384,4±92,5	0,129	710,3±102,4	463,8±90,5	0,110

Примечание: RDW-CV – ширина распределения эритроцитов; RDW – ширина распределения тромбоцитов; P-LCR – содержание крупных тромбоцитов; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

Среднее количество баллов по шкале SYNTAXI (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) в I выборке составляло 30,1±1,6, во II – 29,5±1,5 ($p>0,05$). У 36 (59,1 %) пациентов из I и у 15 (53,6 %) больных из II группы АКШ проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК) с использованием тепловой кровяной калиевой кардиоплегии, в остальных случаях АКШ проводилась в условиях работающего сердца. Среднее время ИК в I группе – 62,1±4,3 минуты, во II – 57,8±7,9 ($p>0,05$). Количество шунтов, наложенных на КА в обеих группах, было одинаково и составляло в среднем 3 шунта, при этом левая внутренняя грудная артерия использовалась в 97 % случаев ($p>0,05$).

Важное значение для пациентов, подвергающихся АКШ, имела пре- и послеоперационная оценка гемограммы, которая включала в себя важные предикторы ранних послеоперационных осложнений и отдаленных неблагоприятных событий [10–12]. Лабораторные показатели до АКШ и на 7–10-е сутки после операции представлены в таблице 2.

Несмотря на плановый характер оперативных вмешательств, отмечалось выявление значимых сдвигов гемограммы, в частности, характеризующих эритропоэз. В большей степени данные изменения были типичны для пациентов с гетерозиготным и гомозиготным вариантом (Arg) гена *TP53*. Как видно из таблицы 2, гематокрит до АКШ был значительно ниже у пациентов из I группы и по сравнению со II (22,7±4,1 % против 34,7±2,8 %, $p=0,017$). В послеоперационном периоде вышеуказанный показатель был еще ниже в обеих группах, при этом в I – практически в 2 раза ниже, чем во II (16,9±2,4 % и 32,7±2,7 %, $p<0,001$), что, вероятно, связано с более выраженным пери- и послеоперационным кровотечением. В исследованиях, проведенных E. L. Hannan et al., сообщается о связи между низким гематокритом в предоперационном периоде АКШ с повышенной частотой кровотечений, почечной дисфункции и дыхательной недостаточности, а также о более высокой

смертности в раннем послеоперационном периоде [13]. Как было показано в метаанализе A. A. Frentiu et al., а также в исследованиях ряда других авторов, более низкое значение RDW-CV ассоциировалось с худшим прогнозом у пациентов как в раннем, так и в отдаленном периодах после АКШ [14]. В сравниваемых нами выборках средние значения RDW-CV были ниже в I группе, чем во II до АКШ (6,8±0,9 % против 11,5±0,9 %, $p<0,001$) и после него (6,7±0,9 % против 11,4±0,9 %, $p<0,001$).

Как видно из таблицы 2, среднее количество тромбоцитов в I выборке как до (231,1±7,0 против 285,5±10,5, $p<0,001$), так и после (250,7±12,2 против 302,6±10,5, $p=0,002$) АКШ было на 20 % ниже по сравнению со II группой. В исследовании M. D. Kertai et al. отмечено повышение риска острого почечного повреждения на 14 % при снижении количества тромбоцитов на $30 \times 10^9/\text{л}$ [15]. Аналогичные тенденции отмечены и в отношении PDW, P-LCR и также у пациентов с исходной почечной дисфункцией после перенесенного острого коронарного синдрома [16]. Так, у пациентов из I выборки они были значительно ниже по сравнению со II: 6,0±0,8 % против 9,8±0,8 % и 14,3±2,0 % против 21,8±1,9 % соответственно ($p<0,05$).

ЭхоКГ является основным инструментом оценки ремоделирования миокарда у пациентов, подвергаемых АКШ. Показатели ЭхоКГ в группах сравнения до АКШ и их изменения в отдаленном периоде приведены в таблице 3.

ФВ ЛЖ является важнейшим из ЭхоКГ-предикторов смертности у пациентов с ИБС после АКШ, при этом больные с разным уровнем ФВ ЛЖ могут иметь различный прогноз, который будет влиять на послеоперационные результаты [17]. У пациентов с ИБС и наличием гибернации интенсивность апоптоза кардиомиоцитов, выраженная в виде апоптотического индекса, обратным образом коррелирует с ФВ ЛЖ через 1 год после АКШ [18]. Среди больных с ПИКС отмечена более низкая ФВ ЛЖ у пациентов с вариантом Pro/Pro, чем с носительством Arg/Arg

Таблица 3

Динамика ЭхоКГ показателей до АКШ и через 18 месяцев наблюдения

Table 3

Dynamics of echocardiographic parameters before CABG and after 18 months of follow-up

Показатель	Группа I			Группа II		
	до, n=52	после, n=52	p	до, n=28	после, n=28	p
ФВ ЛЖ, %	58,0±1,6	56,9±1,7	0,457	56,8±1,1	56,1±1,7	0,470
КДО ЛЖ, мл	104,4±4,2	113,3±5,6	0,039	110,0±4,6	112,4±5,8	0,713
КСО ЛЖ, мл	45,8±3,5	52,4±4,7	0,025	47,0±2,8	50,3±4,1	0,478
ИММ, г/м ²	109,3±5,0	97,8±3,2	0,015	103,8±4,7	99,0±4,4	0,357
ОТС	0,47±0,1	0,44±0,1	0,011	0,45±0,1	0,53±0,3	0,058
ЛП, мм	40,2±0,5	43,6±0,6	0,001	39,3±0,9	42,3±1,4	0,051
ОЛП, мл	59,7±2,5	68,7±3,5	0,030	79,9±7,7	83,2±6,8	0,602
Е, см/с	66,9±3,3	77,0±3,9	0,035	62,0±2,2	67,7±2,7	0,219
Е/А	0,9±0,1	1,7±0,3	0,050	0,7±0,03	0,9±0,04	0,001
Em, см	6,8±0,2	6,8±0,3	0,955	6,8±0,2	7,5±0,3	0,009
Е/Em, см	10,5±0,6	12,7±1,0	0,009	7,2±0,5	9,1±0,3	0,001

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ИММ – индекс массы миокарда; ОТС – относительная толщина стенок; ЛП – левое предсердие; ОЛП – объем левого предсердия; Е – скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения; Е/А – отношение скорости раннего трансмитрального потока крови к скорости трансмитрального потока в систолу предсердия; Em – скорость движения кольца митрального клапана; Е/Em – отношение скорости кровотока через митральный клапан к скорости движения кольца митрального клапана.

гена *TP53* [19]. Однако в наблюдаемых нами группах подобных тенденций отмечено не было, ФВ ЛЖ до АКШ в I когорте составила 58,0±1,6 %, во II – 56,8±1,1 % и за время наблюдения значимо не изменилась ($p>0,05$). Однако за этот период произошло увеличение КДО и КСО ЛЖ в I выборке: 104,4±4,2 мл и 45,8±3,5 мл, через год после АКШ – 113,3±5,6 мл и 52,4±4,7 мл соответственно ($p<0,05$). Подобная отрицательная динамика КДО и КСО ЛЖ во II группе не отмечалась.

У пациентов из I группы была выявлена отрицательная тенденция в отношении ОЛП в виде увеличения его объема за время наблюдения. Так, перед оперативным вмешательством объем левого предсердия (ОЛП) был 59,7±2,5 мл, а через 18 месяцев наблюдения – 68,7±3,5 мл ($p=0,03$). Несмотря на то, что во II группе ОЛП был сравнительно больше до АКШ – 79,9±7,7 мл, статистически значимого увеличения объема за 18 месяцев наблюдения не произошло – 83,2±6,8 мл ($p>0,05$). Такое увеличение ОЛП в I выборке в сочетании с увеличением Е/Em от 10,5±0,6 см/с до 14,0±1,0 см/с свидетельствовало об ухудшении имеющейся диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ от 1-й до 2-й степени с повышением давления наполнения ЛП ($p<0,05$). Хотя во второй группе было статистически значимое изменение Е/А, Е/Em до АКШ (0,7±0,03 и 7,2±0,5 см/с) по сравнению со значениями в отдаленном периоде (0,9±0,04 и 9,1±0,3 см/с), уровни их не соответствовали современным критериям 2-й степени ДД [20], а скорее показывали динамику от замедления релаксации ЛЖ до псевдонормального типа наполнения ЛЖ в диастолу.

Для оценки функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы. В I группе

пациенты проходили в среднем 446±13 метров по сравнению со II 412±18 метров ($p>0,05$). В I группе ХСН соответствовала 2-му ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 25 пациентов (41,0 %), 23 (37,7 %) больных имели 1-й ФК и оставшиеся 13 (21,3 %) пациентов не имели признаков нарушения толерантности к нагрузкам. Во II выборке 2-й ФК имели 16 больных (57,2 %), 1-й ФК был у 8 больных (28,6 %) и 4 пациента не жаловались на одышку при физической нагрузке.

MLHFQ включает в себя 21 вопрос о физических и эмоциональных аспектах здоровья, оцениваемых по шкале от 0 до 5, с максимальным итоговым баллом 105. Качество жизни пациента тем хуже, чем выше количество баллов [21]. Среднее количество баллов до АКШ и через 18 месяцев после АКШ в сравниваемых группах представлено на рисунке 1.

Среднее количество баллов по шкале MLHFQ до АКШ в I когорте было 27,3±2,4 балла, а через 18 месяцев – 22,6±2,1 ($p=0,126$). Во II группе средний балл по MLHFQ до АКШ соответствовал 32,8±1,9, а на отдаленном этапе наблюдения 20,9±2,2 балла ($p<0,001$).

Между группами наблюдения была проведена сравнительная оценка клинических исходов. Так, на госпитальном этапе после АКШ у пациентов I группы было зафиксировано 2 летальных исхода (3,3 %): в первом случае смерть явилась следствием повторного инфаркта миокарда, а во втором причиной стал мезентериальный тромбоз. Во II группе госпитальной летальности не было. На отдаленном этапе наблюдения 6 (10,2 %) больных из I когорты были госпитализированы с острым коронарным синдромом по сравнению с 1 (3,6 %) пациентом из II группы ($p>0,05$).

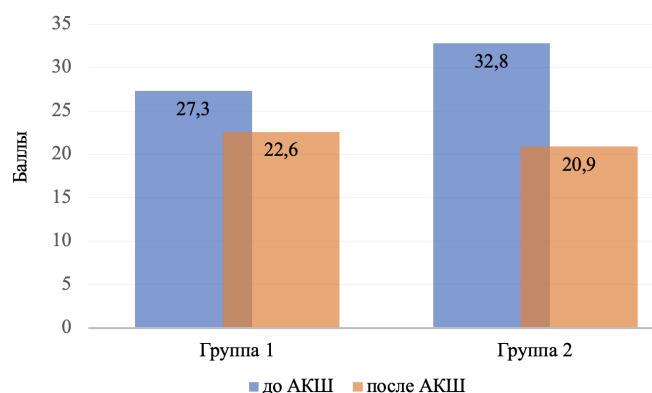


Рис. 1. Качество жизни по шкале MLHFQ пациентов до АКШ и через 18 месяцев

Fig. 1. Quality of life according to the MLHFQ scale in patients before CABG and after 18 months

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в группах наблюдения представлена на рисунке 2.

Литературные данные, описывающие ассоциации вариантов гена *TP53* с ИБС, противоречивы. Так, Lagares et al. не выявили ни одной ассоциации вариантов гена *TP53* ни с ИБС, ни с каким-либо из известных факторов риска ИБС среди бразильской популяции, тогда как Omrani-Nava et al. сообщали об ассоциации аллеля Pro гена *TP53* с ИБС в иранской популяции [22–23]. Kojima et al. обнаружили значительно выраженные рестенозы в стентах у пациентов с аллелем Pro гена *TP53* [24]. Однако исследований, описывающих клинические исходы у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ и их взаимосвязь с вариантами гена *TP53*, в известных базах данных мы не нашли. Исходя из этого, особый интерес могут представлять результаты нашего исследования, оценивающие клинические исходы и их ассоциации вариантами гена *TP53*. Так, ОДХСН в отдаленном периоде наблюдения в группе пациентов с вариантом Arg развилась у 19 (32,2 %) человек, тогда как у больных с аллелем Pro – только у 3 (10,7 %) (ОШ 3,96; 95 % ДИ: 1,06–14,76; $p=0,036$). Общая летальность за время наблюдения в I группе составила 11,5 %, что в 3 раза выше, чем во II – 3,6 %, однако статистической достоверности не достигла ($p>0,05$). По данным популяционного исследования, включавшего более 9 тысяч человек, выявлено достоверное увеличение продолжительности жизни на 3 года у пациентов с аллелем Pro гена *TP53* по сравнению с Arg, что в свою очередь согласуется с результатами нашего исследования [25].

Выводы

1. У пациентов с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена *TP53* отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ в течение 18 месяцев после АКШ в виде увеличения его объемов и ухудшения диастолической функции ЛЖ на фоне сохранной систолической функции ЛЖ.

2. Качество жизни, оцениваемое по шкале MLHFQ, в отдаленном периоде после АКШ среди больных с аллелем Pro стало достоверно лучше, чем у больных с Arg.

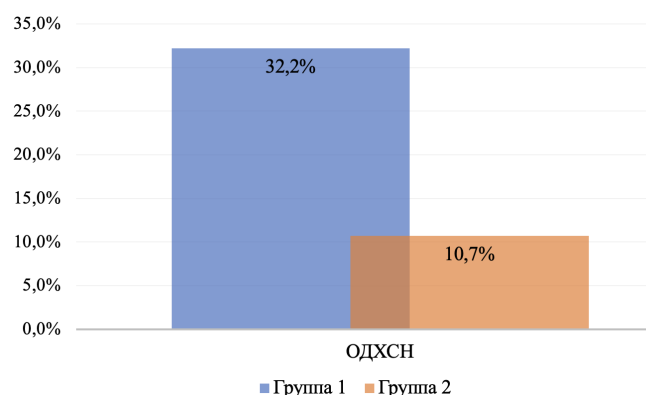


Рис. 2. Частота развития ОДХСН за 18 месяцев наблюдения

Fig. 2. The incidence of ADHF during 18 months of observation

3. Повышенный почти в 4 раза риск развития ОДХСН в течение 18 месяцев после операции АКШ ассоциирован с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена *TP53*.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Heusch G. Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(6):H1439–H1446. Doi: 10.1152/ajpheart.00139.2019.
2. Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Александров И.В. Гибризация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – Т. 18, №3. – С. 9–15. [Galagudza MM, Sonin DL, Aleksandrov IV. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(3):9–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15.
3. Elsässer A, Vogt AM, Nef H, Kostin S, Möllmann H, Skwara W, Bode C, Hamm C, Schaper J. Human hibernating myocardium is jeopardized by apoptotic and autophagic cell death // *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2191–2199. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.053.
4. Dumont P, Leu JJ, Della Pietra AC 3rd, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // *Nat Genet*. 2003;33(3):357–365. Doi: 10.1038/ng1093.
5. Francisco G, Menezes PR, Eluf-Neto J, Chammas R. Arg72Pro TP53 polymorphism and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis of 302 case-control studies // *Int J Cancer*. 2011;129(4):920–930. Doi: 10.1002/ijc.25710.
6. Almeida A, Sánchez-Morán I, Rodríguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke // *IUBMB Life*. 2021;73(3):582–591. Doi: 10.1002/iub.2453.
7. Bonfigli AR, Sirolla C, Testa R, Cucchi M, Spazzafumo L, Salvioi S, Ceriello A, Olivieri F, Festa R, Procopio AD, Brandoni G, Boemi M, Marra M, Franceschi C. The p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism is associated with the degree of insulin resistance in type 2 diabetic subjects: a cross-sectional study // *Acta Diabetol*. 2013;50(3):429–436. Doi: 10.1007/s00592-012-0450-x.
8. Reiling E, Lyssenko V, Boer JM, Imholz S, Verschuren WM, Isomaa B, Tuomi T, Groop L, Dollé ME. Codon 72

- polymorphism (rs1042522) of TP53 is associated with changes in diastolic blood pressure over time // *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(6):696–700. Doi: 10.1038/ejhg.2011.240.
9. Kolovou V, Tsipis A, Mihos C, Katsiki N, Vartela V, Koutelou M, Manolopoulou D, Leondiadis E, Iakovou I, Mavrogieni S, Kolovou G. Tumor Protein p53 (TP53) Gene and Left Main Coronary Artery Disease. *Angiology* // 2018;69(8):730–735. Doi: 10.1177/0003319718760075.
10. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehnle P, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Circulation*. 2007;116(5):471–479. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501.
11. Lee SI, Lee SY, Choi CH, Park CH, Park KY, Son KH. Relation between changes in red blood cell distribution width after coronary artery bypass grafting and early postoperative morbidity // *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4244–4254. Doi: 10.21037/jtd.2018.06.108.
12. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery // *Lancet*. 2002;359(9319):1747–1748. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)08614-2.
13. Hannan EL, Samadashvili Z, Lahey SJ, Culliford AT, Higgins RS, Jordan D, Gold JP, Smith CR, Wechsler A. Predictors of postoperative hematocrit and association of hematocrit with adverse outcomes for coronary artery bypass graft surgery patients with cardiopulmonary bypass // *J Card Surg*. 2010; 25(6):638–646. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2010.01143.x.
14. Frentiu AA, Mao K, Caruana CB, Raveendran D, Perry LA, Penny-Dimrie JC, Ramson DM, Segal R, Bellomo R, Smith JA, Liu Z. The Prognostic Significance of Red Cell Distribution Width in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(3):471–479. Doi: 10.1053/j.jvca.2022.11.015.
15. Kertai MD, Zhou S, Karhausen JA, Cooter M, Jooste E, Li YJ, White WD, Aronson S, Podgoreanu MV, Gaca J, Wellsby IJ, Levy JH, Stafford-Smith M, Mathew JP, Fontes ML. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // *Anesthesiology*. 2016;124(2):339–352. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000959.
16. Костенко В.А., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Кисельгоф О.Г. Влияние дисфункции почек с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови на течение и прогноз инфаркта миокарда // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 55–59. [Kostenko VA, Skorodumova EA, Fedorov AN, Kiselgof OG. Influence of deteriorated renal function with elevated serum creatinin level for course of disease and prognosis of myocardial infarction // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013;12(2):55–59. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-2-55-59.
17. Fallahzadeh A, Sheikhy A, Ajam A, Sadeghian S, Pashang M, Shirzad M, Bagheri J, Mansourian S, Momtahan S, Hosseini K. Significance of preoperative left ventricular ejection fraction in 5-year outcome after isolated CABG // *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):353. Doi: 10.1186/s13019-021-01732-3.
18. Angelini A, Maiolino G, La Canna G, Ceconi C, Calabrese F, Pettenazzo E, Valente M, Alfieri O, Thiene G, Ferrari R. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium // *Eur J Heart Fail*. 2007;9(4):377–383. Doi: 10.1016/j.ejheart.2006.09.012.
19. Gloria-Bottini F, Saccucci P, Magrini A, Bottini E, Banci M, Papetti F, Nardi P, Scognamiglio M, Pellegrino A, Chiariello L. p53 codon 72 polymorphism and coronary artery disease: evidence of association with left ventricular ejection fraction // *Am J Med Sci*. 2012;343(2):127–130. Doi: 10.1097/MAJ.0b013e318223ac71.
20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. Doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
21. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group // *Am Heart J*. 1992;124(4):1017–1025. Doi: 10.1016/0002-8703(92)90986-6.
22. Lagares MH, Silva KSF, Barbosa AM, Rodrigues DA, Costa IR, Martins JVM, Morais MP, Campedelli FL, Moura KKVO. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis // *Genet Mol Res*. 2017;16(3). Doi: 10.4238/gmr16039721.
23. Omrani-Nava V, Hedayatzadeh-Omran A, Alizadeh-Navaei R, Mokhberi V, Jalalian R, Janbabaie G, Amjadi O, Rahmatpour G, Mozaffari A. TP53 single nucleotide polymorphism (rs1042522) in Iranian patients with coronary artery disease // *Biomed Rep*. 2018;9(3):259–265. Doi: 10.3892/br.2018.1121.
24. Kojima S, Iwai N, Tago N, Ono K, Ohmi K, Tsujimoto G, Takagi S, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. p53Arg72Pro polymorphism of tumour suppressor protein is associated with luminal narrowing after coronary stent placement // *Heart*. 2004;90(9):1069–1070. Doi: 10.1136/hrt.2002.007047.
25. Bojesen SE, Nordestgaard BG. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans // *Cell Cycle*. 2008;7(2):158–63. Doi: 10.4161/cc.7.2.5249.

Информация об авторах:

Магамадов Иса Супьянович – врач-кардиолог отделения кардиохирургии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: isamagamadow17@gmail.com, ORCID: 0009-0007-7895-0750.

Скородумова Елена Андреевна – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elskor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5017-0214.

Костенко Виктор Авенирович – д-р мед. наук, руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vic2012tor@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7015-1010.

Пивоварова Людмила Павловна – д-р мед. наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pivovarovval@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9492-4516.

Арискина Ольга Борисовна – канд. биол. наук, научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olga.ariskina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6311-1259.

Сиверина Анна Викторовна – младший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург,

Россия, e-mail: gudkovanna_09@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

Скородумова Елизавета Геннадьевна – младший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lisavetta91@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4961-5570.

Authors information

Magamadov Isa S. – Cardiologist, Cardiosurgery Department, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: isamagamadow17@gmail.com, ORCID: 0009-0007-7895-0750.

Skorodumova Elena A. – MD, Senior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: elskor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5017-0214.

Kostenko Viktor A. – MD, Head, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Insti-

tute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vic2012tor@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7015-1010.

Pivovarova Lyudmila P. – MD, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pivovaroval@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9492-4516.

Ariskina Olga B. – Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: olga.ariskina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6311-1259.

Siverina Anna V. – Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gudkovanna_09@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

Skorodumova Elizaveta G. – Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lisavetta91@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4961-5570.

УДК 616.24-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-70-77

А. С. ПАВЛОВА, В. П. ЗОЛОТНИЦКАЯ, Л. Н. СОРОКИНА,
О. В. ЛУКИНА

Нарушения микроциркуляции легких у пациентов с сахарным диабетом и сочетанием сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации. Санкт-Петербург, Российская Федерация
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: pavast02@gmail.com

Статья поступила в редакцию 28.06.2023 г.; принята к печати 25.08.2023 г.

Резюме

Введение. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются распространенными и социально-значимыми заболеваниями. Эндотелиальная дисфункция при обоих заболеваниях играет важную роль в прогрессировании изменений в сосудистом русле легких и развитии необратимых изменений в паренхиме. **Целью** исследования являлось определение особенностей нарушений микроциркуляции легочной ткани по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и пациентов только с СД2. **Материалы и методы.** В работе были проанализированы клинические, лабораторные данные, показатели функции внешнего дыхания, результаты компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких у пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД2 (39 человек), СД2 (32 человека). Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов анализа. **Результаты.** Показаны особенности нарушения перфузии паренхимы легких в описанных группах пациентов, описано несоответствие протяженности изменений, выявляемых при радионуклидном исследовании и компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Выявлена корреляционная зависимость между снижением DL_{CO} и наличием субсегментарных дефектов перфузии у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2. Кроме того, показано, что количество дефектов перфузии неправильной формы достоверно отрицательно коррелировало с ОФВ₁/ЖЕЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что, вероятно, являлось проявлением нарушений микроциркуляции, вызванных бронхиальной обструкцией. **Выводы.** Нарушения микроциркуляции соответствуют разным структурным изменениям и выявляются на начальных этапах ХОБЛ и СД2. При сочетании ХОБЛ и СД2 нарушения микроциркуляции имеют достоверно большую протяженность, чем участки эмфизематозно измененной легочной ткани, и являются отражением микро- и макроангиопатии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет второго типа, компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Для цитирования: Павлова А. С., Золотницкая В. П., Сорокина Л. Н., Лукина О. В. Нарушения микроциркуляции легких у пациентов с сахарным диабетом и сочетанием сахарного диабета и хронической обструктивной болезни легких. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):70–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-70-77.

UDC 616.24-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-70-77

A. S. PAVLOVA, V. P. ZOLOTNITSKAYA, L. N. SOROKINA,
O. V. LUKINA

Lung microcirculation disorders in patients with diabetes mellitus and a combination of diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: pavast02@gmail.com

Received 28.06.2023; accepted 25.08.2023

Summary

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM2) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common and socially significant diseases. Endothelial dysfunction in both diseases plays an important role in the progression of changes in the vascular bed of the lungs and the development of irreversible changes in the parenchyma. **Objective.** The aim of the study was to

determine the features of microcirculation disorders in the lung tissue using a single-photon emission computed tomography in patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and type 2 diabetes mellitus and patients with type 2 diabetes mellitus (DM2). *Materials and methods.* The work analyzed clinical and laboratory data, indicators of respiratory function, the results of computed tomography, and the single-photon emission computed tomography of the lungs in patients with COPD in combination with type 2 diabetes (39 people) and type 2 diabetes (32 people). Parametric and nonparametric methods of analysis were used for statistical analysis. *Result.* The features of impaired lung parenchyma perfusion in the described groups of patients were revealed. The discrepancy between the extent of changes detected by radionuclide study and computed tomography of the chest in patients with a combination of COPD and type 2 diabetes is described. The relationship between a decrease in DL_{CO} and the presence of subsegmental perfusion defects was revealed in patients with a combination of COPD and type 2 diabetes. In addition, the number of irregularly shaped defects significantly negatively correlated with FEV1/VC in patients with a combination of COPD and T2DM, which is probably a manifestation of perfusion disorders caused by bronchial obstruction. *Conclusion.* Microcirculation disorders correspond to different structural changes and are detected at the initial stages of COPD and DM2. When COPD and DM2 are combined, microcirculation disorders have a significantly greater extent than areas of emphysematous altered lung tissue, and they are a reflection of micro- and macroangiopathy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, type 2 diabetes mellitus, computed tomography scan, single-photon emission computed tomography

For citation: Pavlova A. S., Zolotnitskaya V. P., Sorokina L. N., Lukina O. V. Lung microcirculation disorders in patients with diabetes mellitus and a combination of diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(3):70–77. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-70-77.

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сахарный диабет второго типа (СД2) являются глобальными проблемами здравоохранения в связи с их широкой распространенностью и высокой социально-экономической значимостью [1, 2].

По литературным данным, между ХОБЛ и СД2 существуют разносторонние патогенетические связи, в частности рассматриваются: системное воспаление, оксидативный стресс, гиподинамия, гипоксемия, низкая масса тела при рождении, генетическая предрасположенность, курение, прием лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикоидов [1, 3].

В течение последних десятилетий изучается вопрос поражения легких при сахарном диабете. Наличие морфологических изменений в легких у пациентов с сахарным диабетом, таких как утолщение стенок альвеол, легочных капилляров и легочных артериол (микроангиопатия), эндотелиальная дисфункция, изменения в структуре коллагена и эластина в результате гликирования белков, снижение эластической тяги легких, миопатия, нейропатия диафрагмального нерва, развитие фиброза, подтверждено рядом исследований [1, 4–6]. Показано, что в процесс ремоделирования вовлекаются капилляры альвеолярных перегородок, артериолы легких и плевры, где возникают участки плазморрагии, утолщение базальных мембран и гиалиноз сосудов, что приводит к склерозу сосудов микроциркуляторного русла и альвеолярных перегородок, центрилобулярной эмфиземе. Кроме того, при сахарном диабете чаще выявлялись перикапиллярные узелки в межалвеолярных перегородках, гранулематозные периваскулярные образования с клеточными включениями. К крайнему проявлению микроангиопатии относят липогранулематоз стенок артерий мышечного типа, способствующий тромбозу артерий [7].

Морфологические изменения в паренхиме легких у пациентов с сахарным диабетом также остаются дискуссионными. Согласно литературным данным, имеющиеся морфологические изменения в легочной

ткани у пациентов с СД2 [4] позволяют рассматривать легкие в качестве органа-мишени при диабете [5].

Преобладание того или иного фенотипа ХОБЛ у пациентов с сахарным диабетом, согласно доступным литературным данным, не определено. Не описана частота развития бронхиолита, за счет поражения мельчайших генераций бронхов, не показаны зависимости патологических изменений в паренхиме легких и роль провоспалительных факторов. Более того, часть авторов полагает, что изменения в паренхиме легких у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 вызваны преимущественно нарушениями микроциркуляции, с развитием микроангиопатии и нарушением перфузии периферических отделов легких [8].

Исходя из вышеизложенного, представляет интерес изучение нарушений микроциркуляции в легочной ткани у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 с помощью современных радионуклидных методов исследования, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких, в том числе с использованием количественного расчета изменений микроциркуляции [9].

Цель – определить особенности нарушений микроциркуляции легочной ткани по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с СД2 и с сочетанием ХОБЛ и СД2.

Материалы и методы исследования

Работа представляет собой одномоментное обсервационное исследование, которое проводилось на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России (кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, НИИ ревматологии и иммунологии НКИЦ, отделение функциональной диагностики № 2, научно-клинический центр лучевой диагностики).

Были проанализированы результаты комплексного клиничко-лабораторного и инструментального (исследование функции внешнего дыхания (ФВД), компьютерная томография органов грудной полости и однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких) обследования пациентов с ХОБЛ в

сочетании с СД2 (39 человек, 22 (56,4 %) мужчины и 17 женщин (43,6 %), средний возраст больных – $72,9 \pm 4,2$ года) и СД2 (32 человека, 11 (34,4 %) мужчин и 21 (65,6 %) женщина, средний возраст больных – $71,1 \pm 1,8$ года).

Критериями включения в исследование являлись: а) возраст от 18 до 75 лет; б) подписанное информированное добровольное согласие, одобренное локальным этическим комитетом; в) диагнозы ХОБЛ и СД2, установленные в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [3, 7].

Критерии исключения составляли: 1) сопутствующее заболевание органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, пневмоторакс, идиопатический легочный фиброз и др.), в том числе наличие острой респираторной инфекции; 2) наличие или планирование беременности, необходимость лактации.

Исследование ФВД выполнялось на отделении функциональной диагностики № 2. Спирометрическое исследование с бронходилатационным тестом проводилось в соответствии с критериями ATS/ERS от 2005 г. [10] на аппарате MasterScreen SN5112116 (*CareFusion 234 GmbH*, Германия), оценка диффузионной способности легких – на аппарате MasterScreen Body/Diff (*CareFusion 234 GmbH*, Германия). Для исследования диффузионной способности легких применялась газовая смесь с содержанием оксида углерода (0,26 %), гелия (9,3 %) и синтетического воздуха. Проводилась коррекция полученного значения диффузионной способности легких для оксида углерода (DL_{CO}) по уровню гемоглобина. Газы крови и показатели кислотно-основного состояния оценивались при помощи радиометра BMS-Mk2 Blood micro.

Компьютерная томография органов грудной полости выполнялась на аппаратах Optima 660 GE, Optima 540 производства *General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd* (США). Исследование проводилось в краниокаудальном направлении с шагом спирали (pitch) 1–1,4, коллимация 1,25 мм и менее, интервалом реконструкции 0,5–0,9 мм. После выполнения нативного сканирования в положении пациента лежа с руками за головой, без наклона гентри, а также применения функциональной методики (в моменты задержки дыхания при завершеном вдохе и выдохе) у всех пациентов оценивались изменения в легочной ткани и бронхах.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких проводилась на двухдетекторной гамма-камере Forte (*Philips*, США). В положении сидя пациенту внутривенно вводился радиофармацевтический препарат – макроагрегаты альбумина, меченные гамма-излучающим радионуклидом (Tc^{99m}) в дозе 1–1,5 мБк на 1 кг массы тела. Исследование проводилось в положении пациента лежа в режиме Total Body. Продолжительность исследования составляла 10–12 минут по программе Lung Spect, в положении детекторов 180° , орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на 1 угол. Обработка исследования была возможна с произвольным размещением слоев от 0,5 до 2,0 см. В исследовании проводилась оценка распределения радиофармацевтического препарата в легких и проверялось наличие диффузных и ло-

кальных нарушений микроциркуляции. В настоящее время применяется совмещенный метод ОФЭКТ/КТ (Новая медицинская технология. ФС № 2009/295 02.09.2009 г.), который проводится в два этапа.

При проведении лучевых методов диагностики соблюдались требования радиационной безопасности [11]. В среднем лучевая нагрузка при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии составляла от 1,2 мЗв до 2,4 мЗв. При проведении компьютерной томографии органов грудной полости средняя эффективная доза составляла $2,9 \pm 0,9$ мЗв.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи стандартных пакетов IBM SPSS Statistics для Windows (версия 26.0). Проверка наличия нормального распределения количественных показателей в выборке проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении применялась параметрическая статистика: среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух несвязанных групп использовался t-критерий Стьюдента. В случае, когда распределение нельзя считать нормальным, использовалась непараметрическая статистика: медиана (Me), верхняя граница первого и третьего квартиля (Q1–Q3). Непараметрическое сравнение двух независимых выборок осуществлялось посредством критерия Манна – Уитни. Категориальные показатели описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей и использованием таблиц сопряженности. Для оценки взаимной зависимости неметрических переменных использовались критерий Хи-квадрат по Пирсону и двусторонний точный тест Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Корреляционный анализ для сопоставления количественных переменных между собой проводился с использованием коэффициента Спирмена при отклонении, отличающемся от нормального. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были обследованы клинически и лабораторно с обязательной оценкой показателей ФВД, и совмещением результатов компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Нами были выделены основные варианты дефектов перфузии у пациентов обследованных групп, такие как: дефекты перфузии треугольной формы, дефекты перфузии линейной формы, участки нарушения перфузии долькового и субсегментарного уровня.

Результаты оценки наиболее распространенных сцинтиграфических признаков в обследованных группах приведены в таблице 1.

Как показано в таблице 1, дефекты перфузии треугольной формы, дефекты перфузии линейной формы определялись в обследованных группах с одинаковой частотой, однако нарушения перфузии долькового и субсегментарного уровней, являющиеся отражением бронхиальной обструкции, значительно чаще встречались у пациентов с комбинацией ХОБЛ и СД2.

Таблица 1

Встречаемость скинтиграфических признаков в группах с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета второго типа и с сахарным диабетом второго типа

Table 1

Frequency of occurrence of various types of perfusion defects in patients with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes mellitus and patients with type 2 diabetes mellitus

Признак	ХОБЛ+СД2, n = 39	СД2, n = 32	p-value
Дефекты перфузии треугольной формы	19 (48,7 %)	17 (53,1 %)	0,315
Дефекты перфузии линейной формы	19 (48,7 %)	22 (68,8 %)	0,091
Участки нарушения перфузии долькового и субсегментарного уровня	27 (69,2 %)	11 (34,4 %)	<0,001

Таблица 2

Характеристики пациентов в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 при наличии и отсутствии скинтиграфических признаков ТЭЛА

Table 2

Characteristics of patients in the group with a combination of COPD and DM2 in the presence and absence of radiological signs of pulmonary embolism

Показатель	Отсутствие скинтиграфических признаков ТЭЛА	Наличие скинтиграфических признаков ТЭЛА	p-value
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	15,1±10,3	27,5±14,6	0,014*
С-реактивный белок, мг/л	2,8 (0,9–5,5)	6,7 (3,6–24,9)	0,008*
Индекс массы тела, кг/м ²	31,8 (29,9–38,58)	26,8 (25,7–34,6)	0,037*

Примечание: Использованы t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни. Статистически значимые различия отмечены знаком *.

Кроме того, нами проводился анализ внутри групп для выявления связи радиологических признаков с клинико-лабораторными данными.

Дефекты перфузии треугольной формы, являющиеся отражением перенесенной или текущей тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА), были достаточно часто выявляемы в обеих обследованных группах. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 скинтиграфические признаки ТЭЛА были выявлены у 19 (48,7 %) обследованных, при этом у 12 (63,2 %) пациентов – с присутствием эпизода ТЭЛА в анамнезе, что свидетельствует о длительно сохраняющихся нарушениях кровотока в участках перенесенных инфарктов.

Также в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 скинтиграфическими признаками ТЭЛА и/или ее последствий отмечались более высокие значения скорости оседания эритроцитов ($p=0,014$) и С-реактивного белка ($p=0,008$), а также отмечался меньший индекс массы тела ($p=0,037$) по сравнению с пациентами без данных скинтиграфических признаков (табл. 2).

Скинтиграфические поствоспалительные изменения могут иметь различный морфологический субстрат, выявляемый при компьютерной томографии. В группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 в участках, соответствующих по данным скинтиграфии поствоспалительным изменениям, по результатам компьютерной томографии выявлялись: линейной формы участки консолидации – пневмофиброза (10 пациентов) и неравномерной пневматизации (6 пациентов), в том числе за счет неравномерной перфузии (2 пациента), дисковидные ателектазы (3 пациента), изменения по

типу бронхолита (2 пациента), изменения плотности легочной ткани по типу «матового стекла» (2 пациента), бронхо- и бронхиолоэктазы (3 пациента), ретикулярные изменения (2 пациента). При этом у пациентов с СД2 (при наличии скинтиграфических поствоспалительных изменений у части пациентов) не выявлялись изменения в легочной ткани по данным компьютерной томографии, у 4 пациентов отмечались неравномерность вентиляции, в частности за счет нарушения перфузии (1 пациент), у 6 пациентов – линейные участки пневмофиброза, у 3 пациентов – изменения плотности легочной ткани по типу «матового стекла», у 4 пациентов – дисковидные ателектазы, у 1 пациента – ретикулярные изменения. Отсутствие морфологических изменений в легочной ткани, при наличии скинтиграфических признаков нарушения микроциркуляции неправильной формы, является проявлением поражения мельчайших структурных элементов сосудистого русла легких, по своей сути отражая развитие микроангиопатии.

Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод о предпочтительном проведении мультиспиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с последующим совмещением полученных результатов или совмещенного ОФЭКТ/КТ у пациентов с сопутствующим СД2, поскольку таким образом нивелируются недостатки каждого метода в отдельности, что позволяет наиболее полно оценивать значимость имеющихся рентгенологических находок, а также заподозрить наличие изменений на уровне микроциркуляции в тот момент времени, когда структурные изменения еще не сформировались.

Таблица 3

Корреляционный анализ между показателями ФВД и количеством сегментов с дефектами перфузии разной формы

Table 3

Correlation analysis between PFT indicators and the number of segments with perfusion defects of different shapes

Показатель	ХОБЛ+СД2	СД2
Количество сегментов с дефектами перфузии треугольной формы		
ОФВ ₁ /ЖЕЛ после пробы	$r=-0,441, p=0,021^*$	$r=-0,584, p=0,022^*$
Количество субсегментарных дефектов перфузии		
DL _{CO} , %	$r=-0,566, p=0,035^*$	$r=0,393, p=0,441$
Количество дефектов перфузии неправильной формы		
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	$r=-0,415, p=0,031^*$	$r=-0,182, p=0,517$
Количество сегментов с нарушениями микроциркуляции		
PaO ₂ , мм рт. ст.	$r=0,103, p=0,793$	$r=0,200, p=0,800$

Примечание: использован коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимые различия отмечены знаком *.

При проведении статистического анализа среди пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, в подгруппе с наличием субсегментарных дефектов перфузии по однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких была снижена диффузионная способность легких для оксида углерода (DL_{CO}), которая составляла $40,3 \pm 14,1$ %, в то время как у пациентов без субсегментарных дефектов перфузии – $57,3 \pm 17,4$ %, что дополнительно подтверждалось наличием отрицательной корреляционной связи между количеством субсегментарных дефектов перфузии и DL_{CO} в данной группе (табл. 3).

Исходя из данных таблицы 3 интерес представляет наличие значимой отрицательной корреляционной связи между количеством дефектов перфузии треугольной формы и ОФВ₁/ЖЕЛ в группе пациентов с СД2, что, возможно, отражает развитие бронхообструктивного синдрома у пациентов на фоне ТЭЛА, в частности из-за нарушения вентилиционно-перфузионного соотношения и рефлекса Лильестранда. Количество дефектов перфузии неправильной формы достоверно отрицательно коррелировало с ОФВ₁/ЖЕЛ у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, чего не наблюдалось в других группах. Рассмотрим клинические примеры, иллюстрирующие некоторые изложенные ранее положения.

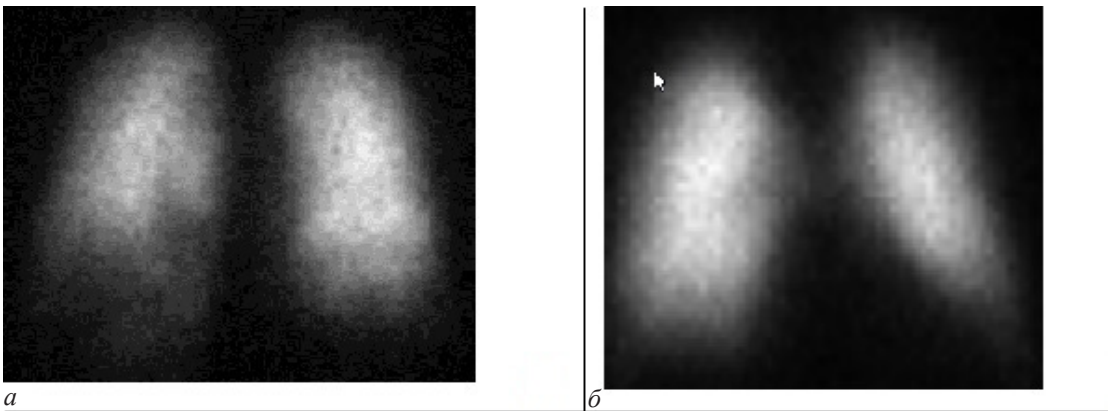
Пациент К., 65 лет. Клинический диагноз: ХОБЛ, тяжелого течения, GOLD III степени, клиническая группа D, фаза обострения. ТЭЛА мелких ветвей, неизвестной давности. Сахарный диабет второго типа. Осложнение: Дыхательная недостаточность II степени. Результаты функционального и компьютерно-томографического исследований позволяют говорить о наличии преимущественно бронхитического субтипа ХОБЛ (по классификации J.-H. Lee et al.). По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (рис. 1) определяются выраженные нарушения микроциркуляции, в том числе дефекты перфузии треугольной формы в обоих легких. При компьютерном расчете изменений микроциркуляции по программе LungSpect выявлены участки сниже-

ния микроциркуляции (синий цвет) обоих легочных полей с минимальным накоплением радиофармпрепарата в левом легком 30,9 % от нормы, в правом легком – 56,1 %.

Таким образом, у данного пациента с сочетанием ХОБЛ и СД2 с умеренной протяженностью эмфизематозной перестройки легочной ткани и отсутствием легочной гипертензии и хронического легочного сердца отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции, минимальные значения которых – 30,9 % от нормы. Данная иллюстрация подчеркивает необходимость включения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких в план обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и отсутствием выраженных эмфизематозных изменений.

Пациентка О., 67 лет. Клинический диагноз: Сахарный диабет второго типа. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек 2 стадии. При исследовании ФВД выявлено снижение DL_{CO} в отсутствие рестриктивных и обструктивных нарушений. Обращает на себя внимание отсутствие структурных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости. Эмфизематозная перестройка правого легкого составляет 0,17 %, левого легкого – 0,42 %. Однако по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с последующим компьютерным расчетом изменений микроциркуляции по программе LungSpect выявлены участки снижения микроциркуляции (синий цвет) обоих легочных полей с минимальным накоплением радиофармпрепарата в левом легком 27,1 % от нормы, в правом легком – 20,5 % (рис. 2).

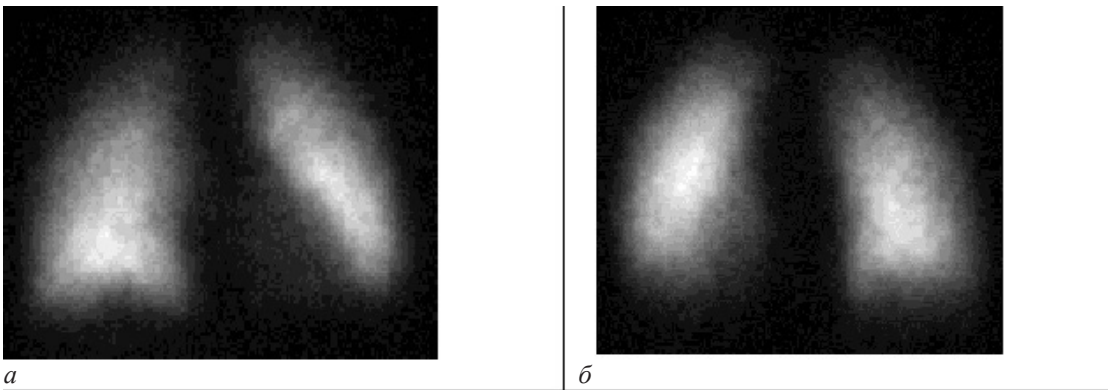
Таким образом, при отсутствии бронхолегочной патологии и изменений легочной паренхимы по данным компьютерной томографии у пациентки с СД2 по результату однофотонной эмиссионной компьютерной томографии выявлены участки с выраженными нарушениями микроциркуляции, что может являться отражением микроангиопатии при диабете. Кроме того, следует обратить внимание, что



	Левое легкое						Правое легкое					
	0,456	0,398	0,952	1,389	1,503		0,945	1,278	1,246	0,561	0,842	
	0,498	0,557	1,149	1,514	1,357		1,251	1,429	1,388	1,098	1,057	
	0,651	1,082	1,222	1,300	1,387		1,399	1,588	1,769	1,661	1,321	
	0,779	0,989	1,182	1,321	1,514		1,141	1,394	1,524	1,512	1,216	
	0,816	0,946	1,034	1,269	1,353		0,941	1,166	1,269	1,311	1,082	
	0,867	0,814	0,887	0,845	0,998		0,938	1,034	1,089	1,089	1,014	
	0,739	0,532	0,578	0,494	0,584		0,852	0,962	0,986	0,985	1,084	
	0,534	0,321	0,364	0,398	0,432		0,737	0,767	0,804	0,820	0,808	
	0,484	0,309	0,359	0,383	0,359		0,736	0,697	0,818	0,795	0,702	
	0,680	0,650	0,725	0,507	0,361		0,780	0,656	0,778	0,856	0,920	
Среднее	0,650	0,660	0,845	0,942	0,985		0,972	1,097	1,167	1,069	1,005	
Минимальное	0,456	0,309	0,359	0,383	0,359		0,736	0,656	0,778	0,561	0,702	

Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, передняя (б) и задняя (а) проекции. Легкие. Дефекты перфузии неправильной формы в плечевом отделе верхних долей легких и в наддиафрагмальном отделе правого легкого, в проекции задне-базального сегмента, и близкий к треугольной форме дефект перфузии с частично восстановленным кровотоком в проекции переднего базального сегмента левого легкого. Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по задней проекции по программе LungSpect (в)

Fig. 1. Single-photon emission computed tomography, anterior (b) and posterior (a) projections. Lungs. Irregularly shaped perfusion defects in the peripheral regions of the upper lobes of the lungs and the suprahragmatic region of the right lung in the projection of the posterior-basal segment and a nearly triangular perfusion defect with partially restored blood flow in the projection of the anterior basal segment of the left lung. Computer calculation of microcirculation changes in the posterior projection according to the LungSpect program (v)



	Левое легкое						Правое легкое					
	0,309	0,271	0,691	1,112	1,468		1,510	1,233	0,526	0,205	0,340	
	0,402	0,357	0,878	1,104	1,553		1,644	1,128	0,608	0,299	0,474	
	0,583	0,953	1,097	1,256	1,211		1,698	1,346	0,946	0,601	0,524	
	1,097	1,163	1,215	1,325	0,971		1,529	1,388	1,083	0,761	0,559	
	1,208	1,243	1,302	1,222	0,737		1,248	1,464	1,083	0,759	0,646	
	1,202	1,268	1,260	1,029	0,776		0,911	1,352	1,124	0,790	0,681	
	1,208	1,182	1,011	0,736	0,826		0,762	1,188	1,134	0,838	0,692	
	0,970	1,002	0,756	0,494	0,652		0,819	1,218	1,069	0,859	0,712	
	0,761	0,801	0,663	0,403	0,482		0,877	1,158	0,892	0,790	0,694	
	0,820	0,880	0,678	0,455	0,431		0,854	1,041	0,833	0,784	0,812	
Среднее	0,856	0,912	0,955	0,914	0,911		1,185	1,252	0,930	0,669	0,613	
Минимальное	0,309	0,271	0,663	0,403	0,431		0,762	1,041	0,526	0,205	0,340	

Рис. 2. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, передняя (а) и задняя (б) проекции. Легкие. Дефекты перфузии неправильной формы в проекции верхушечного и верхушечно-заднего сегментов и задне-базальных сегментов. Компьютерный расчет изменений микроциркуляции по задней проекции по программе LungSpect (в)

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography, anterior (a) and posterior (b) projections. Lungs. Irregularly shaped perfusion defects in the projection of the apical and apical-posterior segments and posterior-basal segments. Computer calculation of microcirculation changes in the posterior projection according to the LungSpect program (v)

показатели ФВД у данной пациентки соответствовали должным величинам, однако было выявлено снижение диффузионной способности легких, что также может являться следствием поражения сосудистого русла при сахарном диабете.

Развитие микро- и макроангиопатии у пациентов с СД2 является одним из хорошо известных осложнений данного заболевания. Однако литературные данные о поражении сосудистого русла легких у пациентов с диабетом и возможностях его визуализации с помощью лучевых методов обследования немногочисленны [12].

Особенностью данного исследования является изучение нарушений микроциркуляции у пациентов с СД2, а также сочетанием ХОБЛ и СД2. Как известно, при ХОБЛ также имеют место нарушения микроциркуляции в легочной ткани [13]. Нами были показаны особенности нарушения перфузии паренхимы легких в описанных группах пациентов, выявлено несоответствие протяженности изменений, выявляемых при радионуклидном исследовании и компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2, что подтверждает необходимость использования современных лучевых методов обследования.

Я. Н. Шойхет и др. [4, 14] выделили специфические компьютерно-томографические признаки при диабете: очаговоподобные тени округлой или овальной формы размером 2–5 мм, утолщение междольковых перегородок и стенок вен, симптом «матового стекла», которые определялись у пациентов с выраженными проявлениями микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия).

Важно отметить, что длительное время нарушения ФВД клинически могут не проявляться в данной группе больных. Согласно одной из точек зрения, при диабете происходит потеря физиологического резерва легких и одышка может не проявляться до снижения альвеолярной газообменной поверхности на 40–50 % [15]. W. Li et al. в проспективном исследовании продемонстрировали снижение функции легких у лиц с преддиабетом и диабетом по сравнению со здоровой популяцией, что может свидетельствовать о начинающемся снижении бронхолегочной функции уже при преддиабете [16].

В проведенном исследовании также получены данные об изменении показателей диффузионной способности легких у пациентов с ХОБЛ и СД2, которые сочетались с нарушениями перфузии, что также может объясняться не только структурными изменениями при ХОБЛ и поражением сосудистого русла при диабете. Кроме того, в группе с сочетанием ХОБЛ и СД2 также определялась значимая отрицательная корреляционная связь между количеством дефектов перфузии неправильной формы и ОФВ₁/ЖЕЛ, что, вероятно, являлось проявлением нарушений микроциркуляции, вызванных бронхиальной обструкцией.

Нарушения микроциркуляции в легочной ткани соответствовали разным структурным изменениям, выявляемым с помощью компьютерной томографии, а у ряда пациентов с СД2 нарушения

микроциркуляции определялись при отсутствии компьютерно-томографических признаков изменений в легких, что, вероятно, отражает развитие микроангиопатии.

Выводы

1. Дополнение плана лучевого обследования пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 и сахарным диабетом второго типа (кроме мультиспиральной компьютерной томографии) проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с последующим совмещением полученных результатов или совмещенного ОФЭКТ/КТ является важным этапом диагностики, позволяющим наиболее полно оценивать значимость имеющихся рентгенологических находок, а также выявить наличие нарушений микроциркуляции при отсутствии структурных изменений в паренхиме легких.

2. Нарушения микроциркуляции по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии легких соответствуют разным структурным изменениям, выявляемым с помощью компьютерной томографии органов грудной полости, а также могут предшествовать их развитию и появляться на начальных этапах ХОБЛ и СД2, что диктует необходимость совмещенного исследования ОФЭКТ/КТ с целью выявления морфологического субстрата выявленных изменений перфузии.

3. Для пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД2 характерны проявления как обструктивных вентиляционных нарушений, так и микроангиопатии сосудов легких, а изменения микроциркуляции в легких имеют достоверно большую протяженность, чем участки эмфизематозно измененной легочной ткани.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Peng Y, Zhong GC, Wang L, Guan L, Wang A, Hu K et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *BMC pulmonary medicine*. 2020;20(1):137. Doi: 10.1186/s12890-020-11178.
2. Aldibbiat AM, Al-Sharefi A. Do Benefits Outweigh Risks for Corticosteroid Therapy in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in People with Diabetes Mellitus? // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:567–574. Doi: 10.2147/COPD.S236305.
3. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2021. – 91 с. [Russian Respiratory Society. Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow, 2021:91. (In Russ.)].
4. Шойхет Я. Н., Титова Е. А., Коновалов В. К. и др. Функциональные и рентгеноморфологические изменения легочной гемодинамики у больных сахарным диабетом // *Пульмонология*. – 2009. – № 3. – С. 88–92. [Shoikhet Ya. N., Titova EA, Kononov VK, Dukov LG, Slavova YuE, Bobkova AV. Functional and X-ray morphological changes in pulmonary hemodynamics in patients with diabetes mellitus // *Pulmonology*. 2009;3:88–92. (In Russ)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2009-3-88-92.

5. Kolahian S, Leiss V, Nürnberg B. Diabetic lung disease: fact or fiction? // *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):303–319. Doi: 10.1007/s11154-019-09516-w.
6. Сергеева В.А., Харьков Ю.О. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: акцент на проблеме // *Практическая пульмонология*. – 2019. – № 4. – С. 18–24. [Sergeeva VA, Kharkova YuO. Type 2 diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on the problem // *Practical pulmonology*. 2019;(4):18–24. (In Russ.)].
7. Министерство здравоохранения РФ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 9-й выпуск, доп. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – М.: 2019. – 212 с. URL: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211/9339?locale=ru_RU (дата обращения: 25.04.2023). [Ministry of Health of the Russian Federation. *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus*. 9th ed / eds by II Dedov, MV Shestakova, AYu Mayorov. Moscow, 2021:212. Available at: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12211/9339?locale=ru_RU (accessed: 25.04.2023). (In Russ.)].
8. Тюрин И.Е. Рентгенологическое исследование при обструктивных заболеваниях легких // *Пульмонология и аллергология*. – 2004. – № 4. – С. 29–35. [Tyurin IE. X-ray examination in obstructive pulmonary diseases // *Pulmonol Allergol*. 2004;(4):29–35. (In Russ.)].
9. Золотницкая В.П., Тишков А.В., Агафонов А.О. и др. Новые возможности обработки результатов радиологического исследования легких // *REJR*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 98–106. [Zolotnitskaya VP, Tishkov AV, Agafonov AO, Strakh LV, Amosova OV. New possibilities for processing the results of radiological examination of the lungs // *REJR*. 2019;9(2):98–106. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-2-98-106.
10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur Respir J*. 2005;26(5):948–968. Doi: 10.1183/09031936.05.00035205.
11. Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. Радиационная безопасность рентгенологических исследований. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 104 с. [Malakhovskii VN, Trufanov GE, Ryazanov VV. *Radiation safety of X-ray studies*. St. Petersburg, ELBI-SPb, 2007:104. (In Russ.)].
12. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus // *BMC Pulm Med*. 2014;14:164. Doi: 10.1186/1471-2466-14-164.
13. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Власов Т.Д. Нарушение кровообращения в легких у больных ХОБЛ и возможность ее коррекции // *Смоленский мед. альманах*. – 2018. – № 4. – С. 187–189. [Zolotnitskaya VP, Titova ON, Vlasov TD. Impaired blood circulation in the lungs in patients with COPD and the possibility of its correction // *Smolensk Med Almanac*. 2018;(4):187–189. (In Russ.)].
14. Шойхет Я.Н., Коновалов В.К., Савельев С.Г. и др. Компьютерномозографические и гистологические изменения в легких при сахарном диабете // *Бюлл. СО РАМН*. – 2008. – Т. 130, № 2. – С. 63–67. [Shoikhet YaN, Kononov VK, Savelyev SG, Titova EA, Dukov LG. *Computed tomographic and histological changes in the lungs in diabetes mellitus* // *Bull. SO RAMS*. 2008;130(2):63–67. (In Russ.)].
15. Hsia CC, Raskin P. Lung involvement in diabetes: does it matter? // *Diabetes Care*. 2008;4(31):828–829. Doi: 10.2337/dc08-0103.
16. Li W, Ning Y, Ma Y, Lin X, Man S, Wang B et al. Association of lung function and blood glucose level: a 10-year study in China // *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):444. Doi: 10.1186/s12890-022-02208-3.

Информация об авторах

Павлова Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pavast02@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7934-0718.

Золотницкая Валентина Петровна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник научно-клинического центра лучевой диагностики, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Сорокина Лада Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноруцкого с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lada_sorokina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6193-2774.

Лукина Ольга Васильевна – д-р мед. наук, врач-рентгенолог, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины, руководитель научно-клинического центра лучевой диагностики, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: griluk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0882-2936, SPIN: 7510–2698.

Authors information

Pavlova Anastasia S. – post-graduate student, Department of Hospital Therapy, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pavast02@gmail.com, ORCID 0000-0001-7934-0718.

Zolotnitskaya Valentina P. – Doctor of Biological Sciences, Senior Scientific Researcher, Scientific and Clinical Center for Radiation Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7982-3805.

Sorokina Lada N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Therapy, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lada_sorokina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6193-2774.

Lukina Olga V. – Doctor of Medical Sciences, Radiologist, Associate Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine; Head, Research and Clinical Center of Radiation Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: griluk@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0882-2936, SPIN: 7510–2698.

УДК 616-092: 616-002.2: 616.31-085
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85

А. А. САВКИНА, Е. В. ЛЕНГЕРТ, А. В. ЕРМАКОВ,
Т. В. СТЕПАНОВА, А. Н. ИВАНОВ

Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом

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 16.04.2023 г.; принята к печати 03.06.2023 г.

Резюме

Введение. Микроциркуляторные нарушения сопровождают все стадии развития воспалительных заболеваний пародонта, поэтому их коррекция является важной задачей комплексной терапии пародонтита. Учитывая значимость антибиотикотерапии в лечении воспалительных заболеваний полости рта, научный и практический интерес представляет изучение возможностей использования системы для адресной доставки антибактериальных препаратов, а также ее влияние на микроциркуляторное русло тканей пародонтального комплекса. **Цель** – изучить влияние геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с наночастицами серебра (AgNP), загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. **Материалы и методы.** Исследования проводились на 40 белых крысах. Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных на несколько групп: контрольная – крысы с интактной десной; группа сравнения – животные с экспериментальным пародонтитом; группа «плацебо» – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активных компонентов; опытная группа – животные с экспериментальным пародонтитом, которым проводили аппликации геля, содержащего микрокапсулы AgNP, загруженные метронидазолом. Пародонтит моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти. Состояние микрососудистого русла во всех представленных группах оценивали после удаления лигатуры на 21-й день эксперимента методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** При экспериментальном пародонтите у белых крыс на 3-й неделе возникают выраженные микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся увеличением перфузионного показателя на 37 %, а также амплитуд эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных колебаний перфузии по сравнению с интактным контролем. Гель, содержащий только микрокапсулы с AgNP, у крыс с пародонтитом снижает перфузионный показатель на 23,9 %, не оказывая влияния на нарушенные параметры активной и пассивной модуляции кровотока десен. Загрузка в микрокапсулы с AgNP метронидазола повышает эффективность применения геля в коррекции перфузионного показателя на 6,7 %, амплитуд миогенных и дыхательных колебаний на 26,8 % и 19,8 % по сравнению с аналогом без активных компонентов. **Выводы.** Гель, содержащий микрокапсулы с AgNP и метронидазолом, по сравнению с аналогом без активных компонентов, эффективнее восстанавливает перфузию десен, снижая амплитуды миогенных и дыхательных колебаний.

Ключевые слова: микроциркуляция, метронидазол, пародонтит, наночастицы серебра

Для цитирования: Савкина А. А., Ленгерт Е. В., Ермаков А. В., Степанова Т. В., Иванов А. Н. Влияние геля, содержащего микрокапсулы наночастиц серебра, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):78–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.

A. A. SAVKINA, E. V. LENGERT, A. V. ERMAKOV,
T. V. STEPANOVA, A. N. IVANOV

Effects of the gel containing microcapsules with silver nanoparticles loaded with metronidazole on the state of the gingival microcirculation in animals with experimental periodontitis

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

Received 16.04.2023; accepted 03.06.2023

Summary

Introduction. Microcirculatory disorders accompany all stages of inflammatory periodontal diseases and their correction is one of the challenges in periodontitis complex therapy. Considering the significance of antibiotic therapy in the treatment of oral cavity inflammatory diseases, the scientific and practical interest lies in studying the possibilities of using a system for targeted delivery of antibacterial agents, as well as its influence on the periodontal tissues microcirculation. The *aim* of the study is to investigate the effect of a gel containing alginate microcapsules with silver nanoparticles (AgNP) loaded with metronidazole on the state of the gum's microcirculation in animals with experimental periodontitis. **Materials and methods.** The study was conducted on 40 white rats. The experimental design involved dividing all animals into several groups: the control group included rats with intact gums; the comparison group were animals with experimental periodontitis; the placebo group were rats with experimental periodontitis treated with a gel containing microcapsules with AgNP but without active components; the experimental group included animals with periodontitis which received applications of the gel containing AgNP microcapsules loaded with metronidazole. Periodontitis was modeled by the ligature method by suturing a multifilament non-absorbable thread in the gum area of the lower jaw incisors. The state of periodontal microcirculation in all presented groups was assessed on the 21st day of the experiment after the ligature removal, using laser Doppler flowmetry. **Results.** In experimental periodontitis in white rats, the pronounced microcirculatory disorders occur on the 3rd week, manifested by an increase in the perfusion index by 37% as well as an increase in amplitudes of endothelial, neurogenic, myogenic, respiratory, and cardiac perfusion fluctuations compared to the intact control. The gel containing only AgNP microcapsules in rats with periodontitis reduces the perfusion index by 23.9%, without influence on the impaired parameters of active and passive modulation of gingival blood flow. Loading metronidazole into microcapsules with AgNP increases the effectiveness of the gel in the correction of the perfusion index by 6.7% of the amplitudes of myogenic and respiratory fluctuations by 26.8% and 19.8% compared to the analogue without active components. **Conclusion.** The gel containing microcapsules with AgNP and metronidazole is more effective in restoring gingival perfusion, reducing the amplitudes of myogenic and respiratory oscillations, compared to the analog without active components.

Key words: microcirculation, metronidazole, periodontitis, silver nanoparticles

For citation: Savkina A. A., Lengert E. V., Ermakov A. V., Stepanova T. V., Ivanov A. N. Effects of the gel containing microcapsules with silver nanoparticles loaded with metronidazole on the state of the gingival microcirculation in animals with experimental periodontitis. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(3):78–85. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-78-85.

Введение

Пародонтит – это заболевание, которое поражает ткани, окружающие и поддерживающие зубы, и относится к одной из наиболее распространенных патологий полости рта. Оно может приводить к разрушению костной ткани альвеолярного отростка, потере зубов, а также способствовать развитию ряда системных заболеваний, в том числе патологии сердечно-сосудистой, эндокринной систем и желудочно-кишечного тракта [1–3].

По данным эпидемиологических исследований, пародонтит затрагивает до 90 % взрослого населения Российской Федерации и является одной из наиболее частых причин потери зубов у взрослых [4]. Причины возникновения пародонтита включают в себя множество факторов, в том числе нарушения гигиены полости рта, генетические факторы, курение, диабет и другие системные заболевания [5, 6]. В настоящее

время ключевым этиологическим фактором признаются пародонтопатогенные микроорганизмы зубной бляшки.

Микроциркуляторные нарушения сопровождают все фазы и стадии развития воспалительных заболеваний пародонта. Являясь ключевым звеном патогенеза пародонтита, нарушения микроциркуляции обусловлены воспалительной реакцией, что позволяет использовать степень их выраженности в качестве маркера активности воспалительного процесса. Вместе с тем коррекция сдвигов микроциркуляции является важной задачей комплексной терапии пародонтита, эффективное решение которой в ряде случаев определяет скорость прогрессирования патологического процесса и исход заболевания, в том числе потерю зубов [7]. В этой связи оценка степени нормализации кровотока в пародонтальных тканях под влиянием терапии может выступать в качестве

одного из критериев эффективности применяемых средств и методов, в том числе и антибактериального действия.

Существующие методы лечения и профилактики заболеваний поддерживающего аппарата зубов, такие как профессиональная и индивидуальная гигиена полости рта, а также пародонтальная хирургия, обязательно сопровождаются назначением антибактериальной терапии, но не всегда позволяют достичь полного излечения и предотвращения рецидивов заболевания. Одной из причин низкой эффективности комплексной терапии является необходимость длительного подавления пародонтопатогенной флоры, которая в большинстве своем представлена условно-патогенными микроорганизмами, что обуславливает перспективы разработки средств пролонгированного воздействия [5, 6]. При этом длительное назначение антибактериальных препаратов может сопровождаться развитием резистентности микроорганизмов. Поэтому в последние годы активно исследуются новые методы лечения и профилактики пародонтита, в том числе использование наночастиц и инновационных технологий, таких как инкапсуляция лекарственных веществ и наноструктурирование материалов.

Наиболее изучены в настоящее время антибактериальные эффекты наночастиц серебра (AgNP). Примерами использования AgNP в стоматологической практике является включение их в состав ортодонтического клея [8] для предупреждения развития кариеса и поражения пародонта при установке брекет-систем. AgNP, встроенные в покрытие стоматологических имплантатов на основе гидроксиапатита, доказали свою высокую эффективность против грамположительных и грамотрицательных бактерий [9, 10]. Различные исследования показали, что AgNP вызывают окислительный стресс, повреждения мембран и ДНК бактерий, что в конечном итоге приводит к их гибели. AgNP обеспечивают противомикробный эффект широкого спектра по сравнению с обычными антибиотиками, а их применение не сопровождается развитием антибиотикорезистентности и позволяет снизить резистентность бактерий к другим антибактериальным препаратам [11, 12]. В этой связи возможности сочетания AgNP с различными классами антибактериальных препаратов в последнее время вызывает научный и практический интерес [13, 14].

Метронидазол обладает доказанной активностью против облигатных анаэробных микробов, находящихся в воспаленных пародонтальных карманах. Кроме того, терапевтическая концентрация достигается на ранней стадии, так как она имеет более низкую минимальную ингибирующую концентрацию для лечения пародонтита [15].

Инкапсуляция является перспективной технологией для доставки терапевтических агентов на поверхность зубов и десен, позволяющей пролонгировать эффект и реализовать его локально в зоне поражения пародонта. Было показано, что инкапсуляция метронидазола в хитозановых микросферах может быть использована в качестве потенциальной системы доставки лекарств в пародонтальный карман [16, 17].

Ранее был продемонстрирован потенциал использования геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с AgNP в качестве системы адресной доставки и пролонгированного высвобождения таниновой кислоты, в качестве средства для коррекции микроциркуляторных нарушений при пародонтите [18]. Учитывая значимость антибиотикотерапии в лечении воспалительных заболеваний полости рта, научный и практический интерес представляет изучение возможностей использования указанной системы для адресной доставки антибактериальных препаратов, а также ее влияние на микроциркуляторное русло тканей пародонтального комплекса, что определило направление настоящего исследования.

Цель – изучить влияние геля, содержащего альгинатные микрокапсулы с AgNP, загруженные метронидазолом, на состояние микроциркуляторного русла десны у животных с экспериментальным пародонтитом.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на 40 белых крысах-самцах, массой 200–250 грамм. При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 13 октября 2010 г. № 18713). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Саратовского ГМУ имени В. И. Разумовского (протокол № 1 от 07.09.2021 г.).

Дизайн эксперимента предполагал деление всех животных методом простой рандомизации на 4 группы, по 10 животных в каждой.

1. Контрольная группа (КОН) – крысы с интактной десной.

2. Группа сравнения (ЭП) – животные с экспериментальным пародонтитом.

3. Группа «плацебо» (ЭП+НЧС) – крысы, которым на фоне экспериментального пародонтита (ЭП) наносили на десны гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активных компонентов.

4. Опытная группа (ЭП+НЧС+М) – животные с ЭП, которым проводили аппликации геля, содержащего микрокапсулы AgNP, загруженные метронидазолом.

Методы ослепления (маскировки) при проведении исследования не применялись.

За 10–15 минут до проведения диагностических и хирургических манипуляций (моделирование ЭП и мониторинг микроциркуляторных нарушений) всех животных наркотизировали с помощью препаратов «Телазол» («ZoetisInc», Испания) из расчета 0,1 мл/кг и «Ксиланит» (ООО «Нита-Фарм», Россия) в дозе 1 мг/кг массы тела.

Экспериментальный пародонтит у крыс моделировали лигатурным методом путем вшивания в десну полифиламентной нерассасывающейся нити в области резцов нижней челюсти, как описано в работе А. Ionel [19]. К концу второй недели после моделирования с поверхности десны лигатура удалялась.

Гели, содержащие микрокапсулы с AgNP, были приготовлены в соответствии с протоколом,

опубликованным ранее [18]. Животным из групп ЭП+НЧС и ЭП+НЧС+М аппликации геля выполнялись трижды: на 14, 16, 18-й дни эксперимента.

Микроциркуляторное русло исследовали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием анализатора «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия) и программы LDF 3.0.2.395. Для регистрации ЛДФ датчик ЛАКК устанавливали на десну в точке, между двумя передними резцами нижней челюсти. Состояние микрососудистого русла во всех представленных группах оценивали после удаления лигатуры на 21-й день эксперимента. Длительность регистрации сигнала составляла 8 мин.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Большинство данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому рассчитывали медиану, верхний и нижний квартили. Для сравнения полученных показателей использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считались достоверными при показателе достоверности различий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенных исследований было обнаружено, что на 21-й день эксперимента у животных из группы ЭП происходит статистически значимое увеличение показателя перфузии М на 37 % ($p < 0,001$) по сравнению с животными интактного контроля. Расстройства модуляция микрокровотока на 3-й неделе проявлялись статистически значимым увеличением амплитуд во всех регуляторных диапазонах – миогенных ($p < 0,001$), дыхательных ($p < 0,001$), сердечных ($p < 0,001$) колебаний, а также эндотелиальных ($p = 0,012$) и нейрогенных ($p < 0,001$) относительно животных из контрольной группы (рисунок).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что при ЭП у белых крыс на 3-й неделе возникают выраженные микроциркуляторные нарушения, проявляющиеся увеличением перфузионного показателя.

Нанесение геля, содержащего микрокапсулы с AgNP, вызывает у крыс с пародонтитом снижение перфузионного индекса на 23,9 % ($p < 0,001$) относительно группы ЭП. При этом у крыс группы ЭП+НЧС не обнаружено значимых изменений ($p > 0,05$) параметров активной и пассивной модуляции кровотока по сравнению с группой ЭП (рисунок).

Полученные данные свидетельствуют, что у крыс ЭП+НЧС перфузионный показатель на 4,5 % ($p = 0,008$) превышает значения контрольной группы. Кроме того, сохраняются нарушения параметров активной модуляции кровотока, проявляющиеся увеличением амплитуд эндотелиальных и миогенных колебаний на 25,5 % ($p = 0,042$) и 18,3 % ($p = 0,004$) соответственно. Представленные результаты также указывают на сохранение увеличенных амплитуд дыхательных и сердечных колебаний на 59,2 % ($p < 0,001$) и 35,8 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с КОН (рисунок).

Таким образом, гель, содержащий микрокапсулы с AgNP способен частично нормализовать параметры

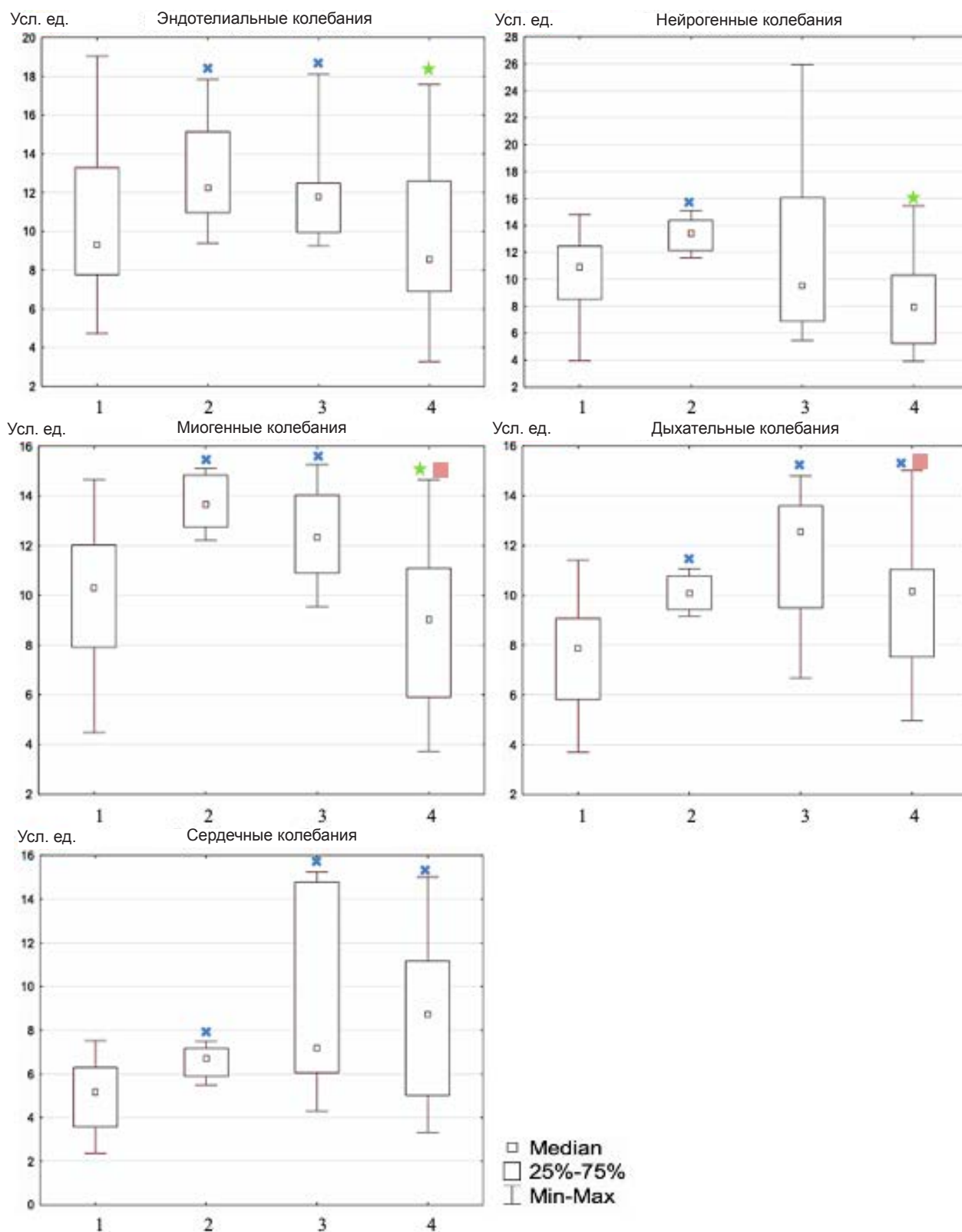
микроциркуляции у крыс с пародонтитом. Представленный гель способствует снижению перфузионного показателя, но существенно не влияет на повышение амплитуд миогенных, дыхательных и сердечных колебаний, которое характерно для экспериментального пародонтита.

Было обнаружено, что под влиянием геля, содержащего микрокапсулы с AgNP, загруженные метронидазолом, у крыс группы ЭП+НЧС+М снижается перфузионный показатель на 29 % ($p < 0,001$), при этом отмечается нормализация активных механизмов модуляции, что проявляется значимым уменьшением амплитуд эндотелиальных, миогенных и нейрогенных колебаний на 30 % ($p = 0,033$), 30,2 % ($p = 0,001$) и 38,3 % ($p = 0,003$) соответственно, относительно группы ЭП. Также установлено, что нанесение на воспаленный пародонт геля с капсулами AgNP и метронидазолом не оказывает значимого влияния ($p > 0,05$) на пассивную модуляцию кровотока у крыс группы ЭП+НЧС+М. У крыс ЭП+НЧС+М перфузионный показатель и параметры активной модуляции кровотока находятся в пределах вариабельности значений, соответствующих параметрам интактных животных ($p > 0,05$), но амплитуды дыхательных и сердечных колебаний значимо ($p = 0,029$ и $p < 0,001$ соответственно) превышали КОН (рисунок).

Загрузка микрокапсул с AgNP и метронидазолом повышает эффективность геля в коррекции микроциркуляторных нарушений, что проявляется уменьшением перфузионного показателя у крыс группы ЭП+НЧС+М по сравнению с ЭП+НЧС на 6,7 % ($p = 0,042$). Кроме того, у ЭП+НЧС+М группы амплитуды миогенных и дыхательных колебаний на 26,8 % ($p = 0,002$) и 19,8 % ($p = 0,038$) соответственно ниже, чем в группе ЭП+НЧС (рисунок).

Таким образом, загрузка в микрокапсулы с AgNP метронидазола повышает эффективность применения геля в коррекции микроциркуляторных нарушений у крыс с пародонтитом. Различия в эффектах гелей, содержащих микрокапсулы с AgNP без активных компонентов и с метронидазолом, проявляются в повышении эффективности нормализации перфузионного показателя на 6,7 % у образца геля, содержащего метронидазол. Кроме того, у животных после применения геля, содержащего капсулы AgNP с метронидазолом, более эффективно нормализуются параметры активной и пассивной модуляции кровотока, а именно миогенных и дыхательных колебаний.

Микроциркуляторные нарушения представляют собой ключевой компонент патогенеза хронического генерализованного пародонтита. У животных группы ЭП на 21-е сутки эксперимента с помощью ЛДФ обнаружено повышение перфузии десен, которое реализуется за счет изменения эндотелиального, нейрогенного и миогенного механизмов модуляции кровотока. Согласно данным литературы, повышение амплитуд эндотелиальных колебаний отражает повышение эндотелий-зависимой дилатации кровеносных сосудов [20]. Реализация этого механизма может быть связана с широким спектром биологически активных молекул, в частности ростовых факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов. Ранее было про-



1 – КОН; 2 – ЭП; 3 – ЭП+НЧС; 4 – ЭП+НЧС+М;

✕ – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой КОН;

★ – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЭП;

■ – различия значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЭП+НЧС

Изменения параметров модуляции перфузии десен у крыс с ЭП после аппликации геля, содержащего микрокапсулы с AgNP без активных компонентов и AgNP с метронидазолом

Changes in gingival perfusion modulation parameters in rats with periodontitis after application of the gel containing microcapsules with AgNP without active components and AgNP with metronidazole

демонстрировано, что у крыс с экспериментальным пародонитом возрастает продукция этого фактора [21], аналогично изменениям экспрессии у пациентов с хроническим генерализованным пародонитом [22]. Увеличение амплитуд нейрогенных колебаний ассоциировано с дилатацией приносящих артериол, что обеспечивает повышение притока крови в ткани десны [20]. Вместе с тем обнаружено, что у крыс с ЭП выраженно увеличиваются амплитуды миогенных колебаний. Повышение амплитуд колебаний в миогенном диапазоне ассоциировано с дилатацией прекапиллярных сфинктеров [20]. Согласно данным других авторов, у крыс с пародонитом ткани поддерживающего аппарата зуба инфильтрированы лейкоцитами [23], которые выделяют широкий спектр цитокинов. Провоспалительные цитокины, а также гипоксия и ацидоз в воспаленных тканях вызывают снижение миогенного тонуса и дилатацию прекапиллярных артериол [20]. Следовательно, комплекс эндотелий-зависимых и эндотелий-независимых изменений активной модуляции кровотока десен у крыс ЭП характеризует дилататорные реакции прекапиллярного звена микроциркуляции, обуславливающие развитие гиперемии десен. При этом изменения пассивных механизмов модуляции кровотока десен у крыс ЭП на 21-е сутки эксперимента характеризуются увеличением сердечных и дыхательных колебаний, что отражает смешанный характер гиперемии тканей пародонтального комплекса [18]. Следует отметить, что полученные результаты функционального исследования микроциркуляции пародонта с помощью метода ЛДФ соответствуют морфологической картине сосудистых реакций, описанных в литературе у крыс с экспериментальным пародонитом [23]. Следует также отметить, что у животных сравнительной группы лигатура удалялась на 14-е сутки эксперимента, в этой связи сохранение микроциркуляторных нарушений до 21-х суток свидетельствует о хроническом характере патологического процесса.

В ходе настоящей работы установлено, что гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активного компонента, снижает повышенную перфузию десен у крыс с экспериментальным пародонитом. Эти эффекты могут быть обусловлены антибактериальным действием AgNP, описанным в литературе. Хотя точный механизм антибактериального действия AgNP до конца не выяснен, предполагается, что он реализуется за счет комплекса эффектов, включая выделение ионов серебра, разрушающих оболочку и цитоплазматическую мембрану бактериальных клеток, повышение в них генерации активных форм кислорода, разрушающих клеточные мембраны и вызывающих модификацию ДНК, препятствуя репликации, ингибирование синтеза белков за счет модификации рибосом [24]. Недавние исследования свидетельствуют, что антибактериальные эффекты и ранозаживляющие характеристики AgNP сопоставимы с таковыми у ополаскивателей рта, содержащих хлоргексидин [25]. Некоторые авторы описывают прямое противовоспалительное действие модифицированных растительным экстрактом AgNP, в частности снижение уровня продукции оксида азота (NO),

мРНК циклооксигеназы-2 и экспрессии связанных с воспалением белков p-IkB, NF-kB p-38, p-JNK и p-ERK [26]. P. Orłowski et al. указывают, что AgNP подавляют воспалительную реакцию в кератиноцитах человека, подвергнутых воздействию ФНО-альфа и липополисахаридов [27].

Учитывая то, что ключевую роль в этиологии пародонтита играет пародонтопатогенная флора, разработка средств для рациональной антибактериальной терапии имеет особое значение. В ходе апробации разработанного геля, обеспечивающего пролонгированное высвобождение метронидазола у крыс с пародонитом, выявлено снижение повышенной перфузии десен. По сравнению с аналогом без активных компонентов, гель с капсулами, загруженными метронидазолом, наиболее выраженно уменьшает амплитуды миогенных колебаний перфузии, что отражает нормализацию тонуса прекапиллярных сфинктеров. Как указывалось выше, миогенный тонус этих сосудов зависит от метаболических факторов и медиаторов воспаления. Согласно результатам исследований других авторов, опубликованных в 2022 году, использование AgNP в качестве средства доставки метронидазола (в форме соединения с пегелированными AgNP) значительно снижает продукцию ИЛ-6 и ФНО-альфа [28]. Следовательно, влияние загрузки метронидазола в капсулы на перфузию десен у крыс с пародонитом после аппликаций геля обусловлено его антибактериальным эффектом и снижением локальной воспалительной реакции.

Ограничения исследования. Настоящее исследование отражает только функциональные сосудистые изменения, возникающие при воздействии применяемой системы доставки лекарственных средств на воспалительные изменения при пародоните. Для преодоления данного ограничения необходимы дальнейшие исследования, включая морфологическую верификацию воспалительных изменений, а также биохимическую оценку системных проявлений воспалительного ответа.

Заключение

Таким образом, гель, содержащий микрокапсулы с AgNP без активных компонентов, частично нивелирует нарушения перфузии десен у крыс с пародонитом. Гель, содержащий микрокапсулы с AgNP и метронидазолом, по сравнению с аналогом без активных компонентов, эффективнее восстанавливает перфузию десен, снижая амплитуды миогенных и дыхательных колебаний, что обуславливает перспективы его клинической апробации для лечения пациентов пародонтологического профиля.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России «Разработка и патогенетическое обоснование применения системы пролонгированного

высвобождения антибактериальных и противовоспалительных веществ для коррекции микроциркуляторных нарушений при экспериментальном пародонтите». 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 and pathogenetic substantiation of the use of a system of prolonged release of antibacterial and anti-inflammatory substances for the correction of microcirculatory disorders in experimental periodontitis».

Литература / References

1. Larvin H, Kang J, Aggarwal VR, Pavitt S, Wu J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(1):109–122. Doi: 10.1002/cre2.336.
2. Zhang X, Wang M, Wang X, Qu H, Zhang R, Gu J, Wu Y, Ni T, Tang W, Li Q. Relationship between periodontitis and microangiopathy in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *J Periodontol Res*. 2021;56(6):1019–1027. Doi: 10.1111/jre.12916.
3. Gheorghe DN, Camen A, Popescu DM, Sincar C, Pitru A, Ionele CM, Nicolae FM, Danilescu CM, Roman A, Florescu C. Periodontitis, Metabolic and Gastrointestinal Tract Diseases: Current Perspectives on Possible Pathogenic Connections // *J Pers Med*. 2022;12(3):341. Doi: 10.3390/jpm12030341.
4. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта // *Соврем. проблемы науки и образования*. – 2018. – № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27454> (дата обращения 01.04.23). [Miklyaev S.V., Leonova O.M., Sushchenko A.V. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues // *Modern problems of science and education*. 2018;(2). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27454>. (In Russ.).]
5. Zhang J, Yu J, Dou J, Hu P, Guo Q. The Impact of Smoking on Subgingival Plaque and the Development of Periodontitis: A Literature Review. *Front Oral Health*. 2021; 2:751099. Doi: 10.3389/froh.2021.751099.
6. Coll PP, Lindsay A, Meng J, Gopalakrishna A, Raghavendra S, Bysani P, O'Brien D. The Prevention of Infections in Older Adults: Oral Health // *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(2):411–416. Doi: 10.1111/jgs.16154.
7. Eldzharov A, Kabaloeva D, Nemeryuk D, Goncharenko A, Gatsalova A, Ivanova E, Kostritskiy I, Carrouel F, Bourgeois D. Evaluation of Microcirculation, Cytokine Profile, and Local Antioxidant Protection Indices in Periodontal Health, and Stage II, Stage III Periodontitis // *J Clin Med*. 2021;10(6):1262. Doi: 10.3390/jcm10061262.
8. Bahador A, Ayatollahi B, Akhavan A, Pourhajibagher M, Kharazifard M.J, Sodagar A. Antimicrobial Efficacy of Silver Nanoparticles Incorporated in an Orthodontic Adhesive: An Animal Study // *Front Dent*. 2020;17(14):1–8. Doi: 10.18502/fid.v17i14.4177.
9. Yu W-Z, Zhang Y, Liu X, Xiang Y, Li Z, Wu S. Synergistic Antibacterial Activity of Multi Components in Lysozyme/Chitosan/Silver/Hydroxyapatite Hybrid Coating Mater // *Des*. 2018;139:351–362.
10. Aurore V, Caldana F, Blanchard M, Kharoubi Hess S, Lannes N, Mantel PY, Filgueira L, Walch M. Silver-nanoparticles increase bactericidal activity and radical oxygen responses against bacterial pathogens in human osteoclasts // *Nanomedicine*. 2018;14(2):601–607. Doi: 10.1016/j.nano.2017.11.006.
11. Salvioni L, Galbiati E, Collico V, Alessio G, Avvakumova S, Corsi F, Tortora P, Prosperi D, Colombo M. Negatively charged silver nanoparticles with potent antibacterial activity and reduced toxicity for pharmaceutical preparations // *Int J Nanomedicine*. 2017;12:2517–2530. Doi: 10.2147/IJN.S127799.
12. Ferreyra Maillard APV, Dalmasso PR, López de Mishima BA, Hollmann A. Interaction of green silver nanoparticles with model membranes: possible role in the antibacterial activity // *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;171:320–326. Doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.07.044.
13. Korolev D, Shumilo M, Shulmeyer G, Krutikov A, Golovkin A, Mishanin A, Spiridonova A, Kulagina O, Galagudza M. Hemolytic Activity, Cytotoxicity, and Antimicrobial Effects of Silver Nanoparticles Conjugated with Lincomycin or Cefazolin // *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13709. Doi: 10.3390/ijms232213709.
14. Korolev D, Shumilo M, Shulmeyer G, Krutikov A, Golovkin A, Mishanin A, Gorshkov A, Spiridonova A, Domorad A, Krasichkov A, Galagudza M. Hemolytic Activity, Cytotoxicity, and Antimicrobial Effects of Human Albumin- and Polysorbate-80-Coated Silver Nanoparticles // *Nanomaterials (Basel)*. 2021;11(6):1484. Doi: 10.3390/nano11061484.
15. El-Kamel AH, Ashri LY, Alsarra IA. Micromatrical metronidazole benzoate film as a local mucoadhesive delivery system for treatment of periodontal diseases // *AAPS PharmSciTech*. 2007;8(3):E75. Doi: 10.1208/pt0803075.
16. Khan G, Yadav SK, Patel RR, Nath G, Bansal M, Mishra B. Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis // *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(6):1312–1325. Doi: 10.1208/s12249-015-0466-y.
17. Sreeharsha N, Rajpoot K, Tekade M, Kalyane D, Nair AB, Venugopala KN, Tekade RK. Development of Metronidazole Loaded Chitosan Nanoparticles Using QbD Approach-A Novel and Potential Antibacterial Formulation // *Pharmaceutics*. 2020;12(10):920. Doi: 10.3390/pharmaceutics12100920.
18. Lengert EV, Savkina AA, Ermakov AV, Saveleva MS, Lagutina DD, Stepanova TV, Ivanov AN. Influence of the new formulation based on silver alginate microcapsules loaded with tannic acid on the microcirculation of the experimental periodontitis in rats // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;126:112144. Doi: 10.1016/j.msec.2021.112144.
19. Ionel A, Lucaciu O, Moga M et al. Periodontal disease induced in Wistar rats – experimental study // *HVM Bioflux*. 2015;7(2):90–95.
20. Крупаткин А.И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 83–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99. [Krupatkin AI. Fluctuations in blood flow – a new diagnostic language in the study of microcirculation // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014;13(1):83–99. Doi.org/10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99. (In Russ.).]
21. Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В. и др. Нарушения функций эндотелия при экспериментальном пародонтите у белых крыс // Саратовский науч.-мед. журн. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 765–768. [Savkina AA, Lengert EV, Ermakov AV, Popykhova EB, Stepanova TV, Ivanov AN. Endothelial dysfunctions in experimental periodontitis in white rats // *Saratov Scient Med J*. 2021;17(4):756–768. (In Russ.).]
22. Ren B, Feng Q, He S, Li Y, Fan J, Chai G, Liu L, Liu H, Yang C, Wang Y, Liu H, Liu H, Song Y. VEGF as a potential molecular target in periodontitis: a meta-analysis and microarray data validation // *J Inflamm (Lond)*. 2021;18(1):18. Doi: 10.1186/s12950-021-00281-9.
23. Ionel A, Lucaciu O, Tăbăran F, Berce C, Toader S, Hurubeanu L, Bondor C, Câmpian RS. Histopathological and clinical expression of periodontal disease related to the

systemic inflammatory response // *Histol Histopathol.* 2017; 32(4):379–384. Doi: 10.14670/HH-11-803.

24. Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry // *Int J Nanomedicine.* 2020;15:2555–2562. Doi: 10.2147/IJN.S246764.

25. Moaddabi A, Soltani P, Rengo C, Molaei S, Mousavi SJ, Mehdizadeh M, Spagnuolo G. Comparison of antimicrobial and wound-healing effects of silver nanoparticle and chlorhexidine mouthwashes: an in vivo study in rabbits // *Odontology.* 2022;110(3):577–583. Doi: 10.1007/s10266-022-00690-z.

26. Singh P, Ahn S, Kang JP, Veronika S, Huo Y, Singh H, Chokkaligam M, El-Agamy Farh M, Aceituno VC, Kim YJ, Yang DC. In vitro anti-inflammatory activity of spherical silver nanoparticles and monodisperse hexagonal gold nanoparticles by fruit extract of *Prunus serrulata*: a green synthetic approach // *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(8):2022–2032. Doi: 10.1080/21691401.2017.1408117.

27. Orlowski P, Zmigrodzka M, Tomaszewska E, Ranaszek-Soliwoda K, Czupryn M, Antos-Bielska M, Szymraj J, Celichowski G, Grobelny J, Krzyzowska M. Tannic acid-modified silver nanoparticles for wound healing: the importance of size // *Int J Nanomedicine.* 2018;13:991–1007. Doi: 10.2147/IJN.S154797.

28. Steckiewicz KP, Cieciorowski P, Barcińska E, Jaśkiewicz M, Narajczyk M, Bauer M, Kamysz W, Megiel E, Inkielewicz-Stepniak I. Silver Nanoparticles as Chlorhexidine and Metronidazole Drug Delivery Platforms: Their Potential Use in Treating Periodontitis // *Int J Nanomedicine.* 2022;17:495–517. Doi: 10.2147/IJN.S339046.

Информация об авторах

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.

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.

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.

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

Authors information

Savkina Angelina A. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: sawkina.ange@yandex.ru.

Lengert Ekaterina V. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: lengertkatrin@mail.ru.

Ermakov Alexey V. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: oualeksej@yandex.ru.

Stepanova Tat'yana V. – Junior Researcher, Central Research Laboratory, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: cnil-sgmu@mail.ru.

Ivanov Alexey N. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery; Head, Central Scientific Research Laboratory; Head, Department of Normal Physiology, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: lex558452@rambler.ru.

УДК 616-005; 616-092.9; 616.24-001
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95

В. А. ПУГАЧ^{1, 2}, С. Г. ЧЕФУ², М. А. ТЮНИН¹,
Е. И. СТРОКИНА¹, Д. Р. ФАЙЗУЛЛИНА², Н. Н. ПЕТРИЩЕВ²

Экспериментальная оценка показателей капиллярного кровотока, гемореологии и гемостаза на модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 195043, Россия, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

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: gniiivm_7@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.05.2023 г.; принята к печати 28.07.2023 г.

Резюме

Цель – оценка диагностических и прогностических возможностей показателей капиллярного кровотока на экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с последующим анализом гемореологических и гемостазиологических параметров как основных факторов, влияющих на эффективность микрососудистой перфузии. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 30 крысах-самцах стока Wistar. Модель ОРДС средней степени тяжести воспроизводили посредством внутритрахеального введения липополисахарида *Salmonella enterica* в дозе 20,0 мг/кг. Для моделирования ОРДС тяжелой степени использовали липополисахарид в дозе 30,0 мг/кг. На 2-е сутки после воздействия крысам проводили компьютерную капилляроскопию околокогтевых валиков, после чего у животных отбирали пробы венозной крови для определения уровня С-реактивного белка, исследования гемореологических показателей и показателей плазменного гемостаза. С целью оценки степени выраженности отека рассчитывали массовый коэффициент легких. **Результаты.** На фоне ОРДС при капилляроскопии околокогтевых валиков у крыс выявлено снижение скорости кровотока на 34,67 % ($p < 0,05$) в артериальном отделе капилляров, тенденция к спазму артериол и расширению венул, а также наличие внутрисосудистых агрегатов. Кроме этого, у всех экспериментальных животных отмечено увеличение предела текучести крови, повышение содержания фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и С-реактивного белка ($p < 0,05$). Значимых изменений в показателях капиллярного кровотока при ОРДС различной степени тяжести не наблюдали, вместе с тем показатели предела текучести крови, активности антитромбина и гематокрита обладали достаточным уровнем прогностической способности ($AUC > 0,8$; $p < 0,05$). **Заключение.** Показатели капиллярного кровотока в совокупности с гемореологическими и гемостазиологическими параметрами могут быть использованы при проведении доклинических исследований эффективности лекарственных средств, направленных на коррекцию системной дисфункции микроциркуляции, в том числе при экспериментальном ОРДС.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, биомоделирование, липополисахарид, микроциркуляция, компьютерная капилляроскопия, гемореология, гемостаз

Для цитирования: Пугач В. А., Чёфу С. Г., Тюнин М. А., Строкина Е. И., Файзуллина Д. Р., Петрищев Н. Н. Экспериментальная оценка показателей капиллярного кровотока, гемореологии и гемостаза на модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023; 22(3): 86–95. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95.

UDC 616-005; 616-092.9; 616.24-001
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95

V. A. PUGACH^{1, 2}, S. G. CHEFU², M. A. TYUNIN¹,
E. I. STROKINA¹, D. R. FAIZULLINA², N. N. PETRISHCHEV²

Experimental evaluation of parameters of capillary blood flow, hemorheology and hemostasis on a model of acute respiratory distress syndrome in rats

¹ State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia

4, Lesoparkovaya str., Saint Petersburg, Russia, 195043

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

E-mail: gniiivm_7@mail.ru

Received 30.05.2023; accepted 28.07.2023

Summary

The *aim* is to evaluate the diagnostic and prognostic capabilities of capillary blood flow parameters on an experimental model of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with subsequent analysis of hemorheological and hemostasiological parameters

as the main factors affecting the effectiveness of microvascular perfusion. *Materials and methods.* The work was performed on 30 Wistar male rats. The ARDS model of mild severity was reproduced by intratracheal administration of Salmonella enterica lipopolysaccharide at a dose of 20.0 mg/kg. Lipopolysaccharide at a dose of 30.0 mg/kg was used to reproduce severe ARDS. On day 2 after exposure, the rats underwent computer capillaroscopy of the periarticular rollers after which venous blood samples were taken from the animals to determine the level of C-reactive protein and to study hemorheological parameters and parameters of coagulation hemostasis. In order to assess the severity of edema, the mass coefficient of the lungs was calculated. *Results.* At ARDS, capillaroscopy of the periarticular rollers in rats revealed a decrease in blood flow rate by 34.67 % ($p < 0.05$) in the arterial part of the capillaries, a tendency to spasm of arterioles and expansion of venules, as well as the presence of intravascular aggregates. In addition, all experimental animals showed an increase in blood shear yield stress, and an increase in the content of fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes and C-reactive protein ($p < 0.05$). No significant changes in capillary blood flow indices were observed in ARDS of varying severity. However, the parameters of blood shear yield stress, antithrombin activity and hematocrit had a sufficient level of prognostic ability ($AUC > 0.8$; $p < 0.05$). *Conclusion.* Indicators of capillary blood flow in combination with hemorheological and hemostasiological parameters can be used in conducting preclinical studies of the effectiveness of drugs aimed at correcting systemic dysfunction of microcirculation including experimental ARDS.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, biomodeling, lipopolysaccharide, microcirculation, computer capillaroscopy, hemorheology, hemostasis

For citation: Pugach V. A., Chefu S. G., Tyunin M. A., Strokina E. I., Faizullina D. R., Petrishchev N. N. Experimental evaluation of parameters of capillary blood flow, hemorheology and hemostasis on a model of acute respiratory distress syndrome in rats. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):86–95. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95.

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – критическое состояние, которое характеризуется диффузным воспалительным повреждением легочной паренхимы и развитием некардиогенного отека легких. Все многообразие вызывающих ОРДС причин подразделяется на легочные (при прямом повреждении легких) и внелегочные (при опосредованном или непрямом повреждении легких). Наиболее распространенные легочные причины ОРДС: вирусно-бактериальные пневмонии, аспирационный синдром, воздействие пульмонотоксикантов, ушиб легкого и др. К основным внелегочным причинам относят сепсис, обширные ожоги, политравму, кровопотерю и др. [1]. Вне зависимости от этиологического фактора ведущее патогенетическое значение для развития ОРДС играет изменение функционального состояния эндотелия, приводящее к нарушению тонуса сосудов, повышению сосудистой проницаемости, активации микротромбообразования и расстройству вентиляционно-перфузионных отношений в легких. Наряду с этим прогрессируют системные нарушения микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция, способствуя развитию синдрома полиорганной недостаточности с высоким риском летального исхода [2, 3].

Повреждение эндотелиоцитов сосудов легких при ОРДС может быть вызвано непосредственным действием этиологических факторов (прямое цитотоксическое действие), а также на фоне продукции различных медиаторов воспаления, что приводит к нарушению функционального состояния эндотелия. Снижение тромборезистентности сосудов и активация тромбообразования провоцируют развитие нарушений регионарного кровообращения в легких и, как следствие, расстройства вентиляционно-перфузионных отношений с последующим ухудшением газообмена. Дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными эндотелиальными факторами вызывает комплекс вазомоторных нарушений в виде гипоксической легочной вазоконстрикции, легочной гипертензии, шунтирования венозной крови, приводя к прогрессирующей гипоксемии [2, 4]. Помимо

критических нарушений газообмена при ОРДС происходит расстройство и дыхательных функций легких. Основные изменения касаются метаболической функции, которая проявляется в дисбалансе синтеза/инактивации факторов, участвующих в реализации механизмов гемостаза, что усугубляет тяжесть гиперкоагуляционных изменений и интенсифицирует процессы тромбоза в микрососудах легких [5]. Развитие местной воспалительной реакции в легких приводит к генерализации патологического процесса в виде системного воспалительного ответа, сопровождаясь риском внелегочных осложнений (острое повреждение почек, печени, миокарда, тромбоэмболия и др.) [6–9].

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что изменения легочной микроциркуляции играют ключевую роль в патогенезе ОРДС, в том числе на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19), обуславливая необходимость мониторинга и коррекции этих нарушений [10]. Как известно, прямая оценка состояния микроциркуляторного русла легких сопряжена со значительными техническими ограничениями, в особенности при проведении экспериментальных исследований на лабораторных животных. Наряду с этим результаты ряда работ позволяют предположить, что изменения периферической микроциркуляции косвенно отражают системные изменения микроциркуляции на органном уровне, в том числе при ОРДС, его внелегочных осложнениях и формировании синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [10, 11]. Особый интерес представляют результаты клинических исследований, в которых показаны возможности оценки периферической микроциркуляторной функции у пациентов в критическом состоянии при помощи переносной витальной микроскопии ногтевого ложа [12–14]. Простота выполнения манипуляций, неинвазивность, безопасность и информативность капилляроскопии позволяют проводить мониторинг состояния микрососудов прижизненно, т.е. в режиме реального времени [15, 16].

Известно, что эффективность микрососудистой перфузии тканей зависит от функционального состояния системы гемостаза и от таких гемореологических

характеристик, как вязкость крови, ее текучесть и гематокрит. Мониторинг ряда рутинных гемостазиологических и гемореологических показателей на фоне ОРДС в настоящее время активно используется при проведении клинических и экспериментальных исследований, ввиду доступности и быстроты используемых методик [3]. Наряду с этим при ОРДС недостаточно изучен характер изменений периферической микроциркуляторной функции, что может представлять особую важность для оценки тяжести и прогноза течения этого жизнеугрожающего синдрома. Следует отметить, при системном воспалительном ответе изменения микрососудистой перфузии часто наблюдаются в отсутствие изменений системной гемодинамики, подтверждая диагностическую и прогностическую ценность методов, позволяющих исследовать периферический кровоток [10].

Цель работы – оценка диагностических и прогностических возможностей показателей капиллярного кровотока на экспериментальной модели ОРДС с последующим анализом гемореологических и гемостазиологических параметров как основных факторов, влияющих на эффективность микрососудистой перфузии.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 30 взрослых крысах-самках стока Wistar, массой тела 300–350 г (питомник «Рапполово», Ленинградская область). ОРДС моделировали посредством однократного интратрахеального введения (в/т) липополисахарида (ЛПС) *Salmonella enterica* в дозе 20,0 мг/кг для воспроизведения ОРДС средней степени тяжести (ОРДС(средн)) и в дозе 30,0 мг/кг для воспроизведения ОРДС тяжелой степени (ОРДС(тяж)). ЛПС вводили в виде раствора на фосфатно-солевом буфере (ФСБ) в объеме 1,5 мл на 1 кг массы тела животного. В качестве контроля использовали крыс после в/т введения ФСБ в аналогичном объеме. Дозы ЛПС для моделирования ОРДС подбирали с учетом результатов предыдущих исследований [17, 18]. Животных содержали в условиях вивария с соблюдением основных зоогигиенических норм и правил. Исследования проводили в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Экспериментальная работа одобрена биоэтической комиссией ГНИИИ ВМ МО РФ (№ 21 от 13.10.2022 г.).

На 2-е сутки после моделирования ОРДС крысам проводили компьютерную капилляроскопию, после чего у животных отбирали пробы венозной крови для лабораторных исследований, а также легкие – с целью оценки массового коэффициента. Наркотизацию животных выполняли раствором «Золетил 100» в дозе 10,0 мг/кг. Для оценки диаметра сосудов, скорости кровотока и визуализации изменений сосудов микроциркуляторного русла выполняли компьютерную капилляроскопию (КК4-01-«ЦАВ», Россия) в области окологлоточного валика I и II пальцев правой грудной конечности. Перед исследованиями микроциркуляции наркотизированных крыс помещали на

термостатируемый столик Physitemp TCAT-2LV для контроля и поддержания постоянной температуры тела животных. После проведения компьютерной капилляроскопии отбирали пробы венозной крови для определения уровня С-реактивного белка, исследования гемореологических показателей и показателей плазменного гемостаза.

Исследование вязкости проводили в пробах гепаринизированной крови (объем 2,0 мл) на вибрационном вискозиметре SV-1A (AND, Япония). Для получения значения динамической вязкости (η) полученные на приборе значения делили на величину плотности образца ($\rho=1,05$ г/см³) для заданной температуры.

Определение гематокрита выполняли в крови (объем 1,0 мл), стабилизированной К₂ЭДТА, на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе («Mythic 18 Vet», Швейцария) в составе клинического анализа крови.

Для расчета предела текучести использовали 2 формулы, диагностическая ценность которых была продемонстрирована, по данным литературы, в других экспериментальных работах:

$$\tau = -0,091 + 0,47 \cdot Ht + 0,22 \cdot F - 0,14 \cdot F^2 + 0,48 \cdot Ht \cdot F \quad [19], \quad (1)$$

$$\tau = (Ht - 10) \times (F + 0,5) / 100 \quad [20], \quad (2)$$

где τ – предел текучести крови; Ht – значение гематокрита, %; F – концентрация фибриногена, г/дл.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) и показатели плазменного гемостаза исследовали в пробах цитратной плазмы (при отборе цельной крови в объеме 3,0 мл). Детекцию СРБ выполняли в микропланшетном формате на автоматическом биохимическом анализаторе («ChemWell 2910», США) с использованием коммерческих наборов («СРБ-Ново», АО «Вектор-Бест», Россия). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ) и уровень фибриногена (коммерческие наборы «Tcoag», Ирландия) определяли на полуавтоматическом анализаторе-коагулометре («Tcoag KC 4 Delta», Ирландия). Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) исследовали в паракоагуляционном фенантролиновом тесте (НПО «Ренам», Россия). Активность антитромбина определяли на спектрофотометре (ThermoFisher Scientific Multiskan Go 1510, Финляндия) при помощи коммерческих наборов (НПО «Ренам», Россия).

После обескровливания животного с целью оценки выраженности отека легких рассчитывали массовый коэффициент органа (МКЛ, отношение массы легочного комплекса к массе животного)

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи пакетов программ Prism GraphPad 9.0 (GraphPad Software, США). Результаты исследования приведены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me [Q1; Q3]. Множественные сравнения несвязанных выборок выполняли с использованием критерия Краскела–Уоллиса с апостериорным анализом по Данну. С целью выявления зависимости между показателями применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Силу связи между показателями оценивали по шкале Чеддока, считая значения корреляции коэффициента: 0,1–0,3 –

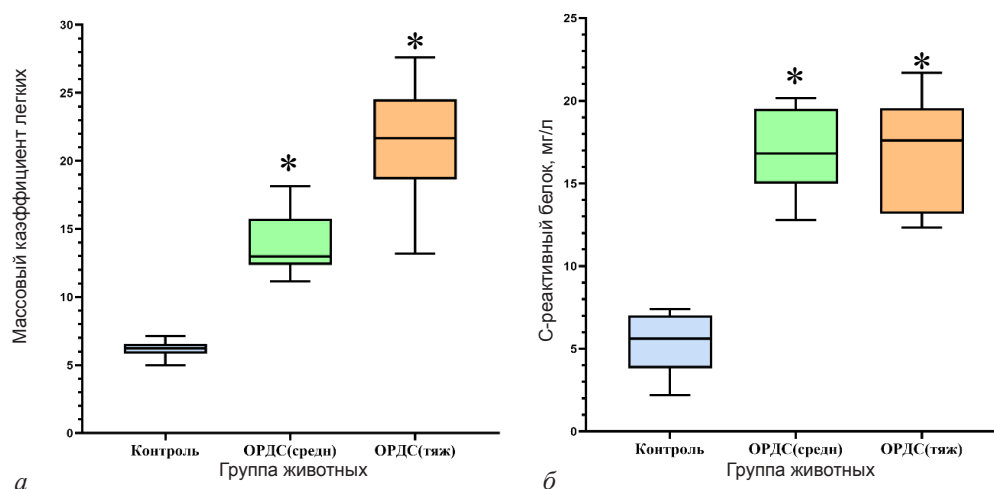


Рис. 1. Массовый коэффициент легких (а) и уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (б) на 2-е сутки после моделирования у крыс ЛПС-индуцированного ОРДС различной степени тяжести. * – различия статистически значимы относительно группы контрольных животных ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса)

Fig. 1. The mass coefficient of lungs (a) and the level of C-reactive protein in blood serum (б) on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS of varying severity. * – the differences are statistically significant relative to the group of control animals ($p < 0,05$, Kruskal–Wallis test)

показатели слабой корреляции; 0,3–0,5 – показатели умеренной корреляции; 0,5–0,7 – показатели заметной корреляции; 0,7–0,9 – показатели высокой корреляции; 0,9–0,99 – показатели весьма высокой корреляции. Для оценки диагностической и прогностической значимости показателей выполняли ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), точек отсечения (пороговые значения), чувствительности и специфичности (программное обеспечение *MedCalc 20.103*, Бельгия). Разброс значений AUC представлен в виде 95 % доверительного интервала (95 ДИ). Вывод о статистической значимости различий между группами принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На 2-е сутки после в/т введения ЛПС у крыс отмечали развитие выраженного отека легких, о чем свидетельствовало увеличение МКЛ (рис. 1, а). В экспериментальной модели ОРДС(средн) исследуемый показатель был увеличен по отношению к контрольным животным в 2,03 раза, а при моделировании ОРДС(тяж) – уже в 3,39 раза ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса). Для оценки степени выраженности системного воспалительного ответа на фоне экспериментального ОРДС определяли уровень СРБ, который традиционно используется в клинической практике как острофазный показатель, в особенности при диагностике инфекций нижних дыхательных путей [21]. В настоящей работе показано, что развитие отека легких у крыс сопровождалось увеличением уровня СРБ в сыворотке крови (рис. 1, б). Следует отметить, что степень увеличения содержания СРБ в сравнении с контрольными животными была одинакова как при ОРДС(средн), так и при ОРДС(тяж) и составила в среднем 3,14 раза ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса).

Исследование периферической микроциркуляции методом компьютерной капилляроскопии околокогтевых валиков позволило выявить снижение скорости кровотока во всех отделах микроциркуляторного

русла у экспериментальных животных, однако статистическая значимость этих различий была определена только в артериальном отделе (АО), но не в венозном отделе (ВО) капилляров. Степень снижения скорости кровотока в АО была одинакова как при ОРДС(средн), так и при ОРДС(тяж) и составила в среднем 34,67 % в сравнении с контрольными значениями ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса). Наряду с этим у экспериментальных животных была определена тенденция к спазму артериол и расширению венул, что было характерно для обеих моделей ОРДС. Так, вне зависимости от степени повреждения легких у крыс, диаметр сосудов в АО был снижен в среднем на 25,45 %, а в ВО был увеличен в среднем на 15,74 % ($p < 0,1$, критерий Краскела–Уоллиса). Изменения показателей периферической микроциркуляции в экспериментальных моделях ОРДС у крыс, исследованные методом компьютерной капилляроскопии, приведены на рисунке 2.

При видеозаписи результатов компьютерной капилляроскопии у всех экспериментальных крыс (вне зависимости от тяжести повреждения легких) в большинстве визуализированных полей определяли формирование внутрисосудистых агрегатов и увеличение числа функционирующих капилляров, что отражено на рисунке 3.

В клинических исследованиях методом капилляроскопии ногтевого ложа выявлено, что на фоне COVID-19 у пациентов происходит снижение скорости кровотока в капиллярах, появление микроагрегатов и уменьшение количества перфузируемых капилляров в виде формирования аваскулярных зон [12]. Следует отметить, результаты капилляроскопии коррелировали с тяжестью течения COVID-19, а присоединение бактериальной инфекции приводило к еще большему усугублению нарушений микроциркуляции: увеличению периваскулярной зоны, прогрессии внутрисосудистой агрегации с исходом в микротромбоз с уменьшением плотности капиллярной сети [13]. Полученные в настоящей работе

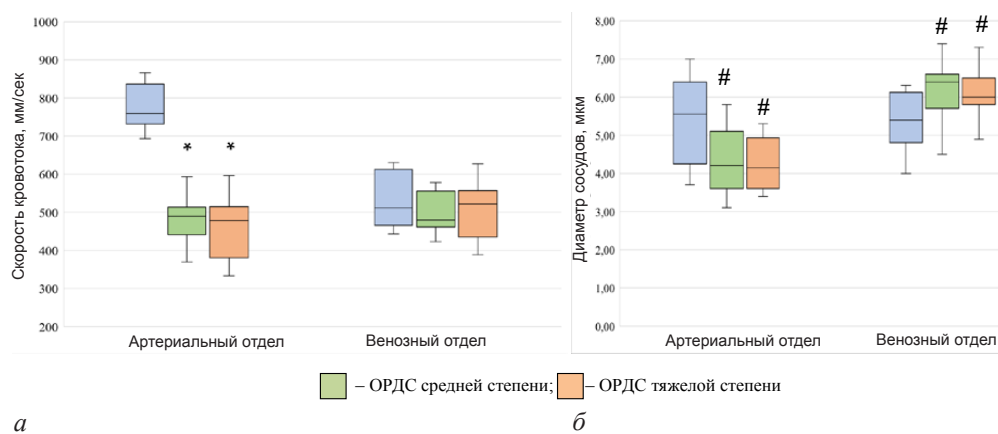


Рис. 2. Показатели компьютерной капилляроскопии на 2-е сутки после моделирования у крыс ЛПС-индуцированного ОРДС различной степени тяжести: а – скорость кровотока в капиллярах; б – диаметр сосудов. * – различия статистически значимы относительно группы контрольных животных ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса); # – тенденция к статистически значимым различиям относительно группы контрольных животных ($p < 0,1$, критерий Краскела–Уоллиса)

Fig. 2. Indicators of computer capillaroscopy on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS of varying severity: а – the speed of blood flow in the capillaries; б – the diameter of the vessels. * – the differences are statistically significant relative to the group of control animals ($p < 0.05$, Kruskal–Wallis test); # – a tendency to statistically significant differences relative to the group of control animals ($p < 0.1$, Kruskal–Wallis test)

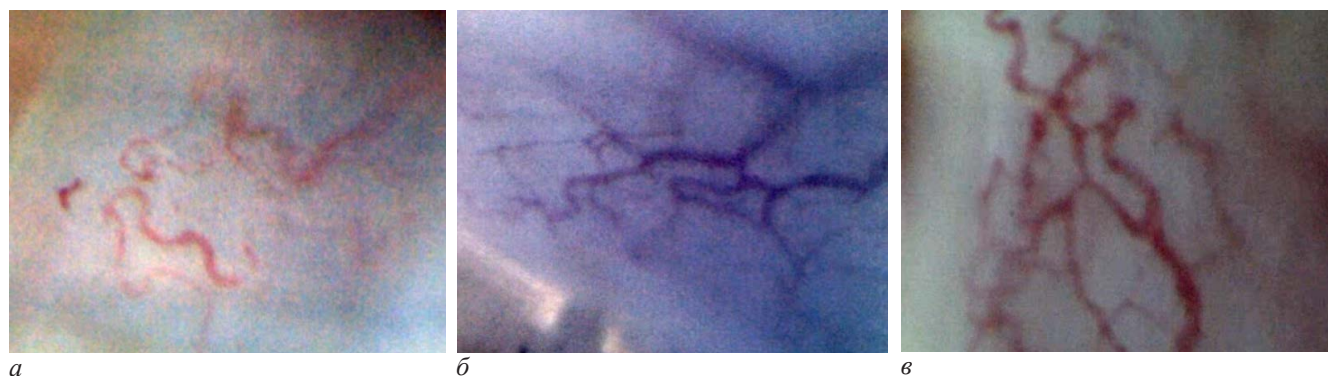


Рис. 3. Микроскопическая картина капиллярной сети околокогтевых валиков крысы на 2-е сутки после моделирования ЛПС-индуцированного ОРДС различной степени тяжести: а – контроль; б – ОРДС средней степени; в – ОРДС тяжелой степени

Fig. 3. Microscopic picture of the capillary network of rat periarticular rollers on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS of varying severity: а – control; б – moderate ARDS; в – severe ARDS

результаты капилляроскопии у крыс на фоне ОРДС согласуются с данными клинических исследований, однако взаимосвязи между тяжестью повреждения легких и степенью нарушений периферической микроциркуляции выявлено не было.

Результаты исследования гемореологических параметров у крыс на фоне ОРДС не показали различий в значениях вязкости, в то время как показатели гематокрита и предела текучести крови по отношению к контрольным величинам были изменены. Увеличение гематокрита на 15,02 % ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса) регистрировали у крыс только в модели ОРДС(тяж). Предел текучести крови у экспериментальных животных, вне зависимости от формулы его расчета, был увеличен в модели ОРДС(средн) в среднем на 26,70 %, а в модели ОРДС(тяж) – в среднем на 61,36 % ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса) (табл. 1).

Гемореологические изменения имеют большое значение в патогенезе любой патологии, сопровождающейся формированием системного воспалительного ответа, в том числе при ОРДС [22]. В настоящей работе показано увеличение предела текучести крови, который, как известно, отражает силы,

позволяющие преодолеть гемоагрегационные потенциалы, и служит показателем структурной прочности образующихся агрегатов в крови. Важно отметить, что с увеличением тяжести повреждения легких у крыс отмечали одновременное повышение и предела текучести крови. При ОРДС(тяж) регистрировали также увеличение гематокрита, свидетельствующее о гемоконцентрации и нарушении гемореологических свойств на фоне повышенного предела текучести. Выявленные изменения гемореологических показателей крови позволяют предположить, что на фоне прогрессирования ОРДС у крыс увеличивается структурная прочность внутрисосудистых агрегатов, визуализированных методом капилляроскопии.

Анализ показателей плазменного гемостаза у крыс позволил выявить, что моделирование ОРДС как средней, так и тяжелой степени не приводило к изменению АЧТВ, ПВ и ТВ в сравнении с контрольными величинами. В то же время обе экспериментальные модели ОРДС характеризовались увеличением уровня фибриногена и РФМК. Так, по отношению к контрольным значениям, при ОРДС(средн) и ОРДС(тяж) содержание фибриногена в плазме крови было увеличено в среднем на 80,12 %, а РФМК в

Таблица 1

Гемореологические показатели у крыс на 2-е сутки после моделирования ЛПС-индуцированного ОРДС различной степени тяжести, Me[Q1;Q3]

Table 1

Hemorheological indicators in rats on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS of varying severity, Me[Q1;Q3]

Показатель	Экспериментальная группа		
	Контроль	ОРДС(средн)	ОРДС(тяж)
Вязкость, мПа*с	2,65 [2,61;2,73]	3,10 [2,82;3,13]	2,72 [2,57;2,91]
Гематокрит, %	35,60 [34,70;37,40]	35,90 [34,40;37,88]	40,95* [40,00;42,20]
Предел текучести (τ), дин/см ² (1)	0,20 [0,18;0,22]	0,25* [0,23;0,27]	0,31* [0,29;0,32]
Предел текучести (τ), дин/см ² (2)	1,211 [1,122;1,362]	1,555* [1,467;1,667]	2,031* [2,002;2,202]

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контрольных животных ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 2

Показатели плазменного гемостаза у крыс на 2-е сутки после моделирования ЛПС-индуцированного ОРДС различной степени тяжести, Me[Q1;Q3]

Table 2

Indicators of plasma hemostasis in rats on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS of varying severity, Me[Q1;Q3]

Показатель	Экспериментальная группа		
	Контроль	ОРДС(средн)	ОРДС(тяж)
АЧТВ, с	19,85 [18,88;20,90]	18,60 [18,05;19,35]	19,30 [18,75;22,55]
ПВ, с	28,30 [25,20;29,60]	28,00 [26,83;30,61]	29,6 [28,3;31,25]
ТВ, с	37,00 [34,40;40,90]	35,60 [31,80;37,98]	38,85 [36,93;40,78]
Фибриноген, г/л	3,32 [2,96;3,92]	5,80* [5,43;6,26]	6,16* [5,85;6,52]
Антитромбин, %	101,25 [98,75;101,55]	100,88 [99,30;101,79]	94,90* [93,80;95,05]
РФМК, г/л $\times 10^{-2}$	6,50 [5,63;7,00]	12,00* [10,00;16,00]	14,00* [12,00;16,50]

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы контрольных животных ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса); * – тенденция к статистически значимым различиям относительно группы контрольных животных ($p < 0,1$, критерий Краскела–Уоллиса).

среднем на 100,00 % ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса). Активность антитромбина изменялась только при тяжелом повреждении легких, что выражалось в тенденции к снижению исследуемого параметра на 6,27 % по отношению к контрольным животным ($p < 0,1$, критерий Краскела–Уоллиса). Результаты исследования показателей плазменного гемостаза в экспериментальных моделях ЛПС-индуцированного ОРДС различной степени тяжести приведены в таблице 2.

Известно, что ОРДС характеризуется выраженными изменениями в функциональном состоянии системы гемостаза, которые возникают вследствие системного воспалительного ответа, а также нарушения дыхательных функций легких [3, 23]. Повреждение эндотелия сосудов при ОРДС является определяющим событием в развитии гемостазиологических нарушений, которые проявляются в повышении прокоагулянтной активности крови, а также в угнетении систем фибринолиза и естественных антикоагулянтов [24]. В настоящей работе у крыс на фоне ОРДС средней и тяжелой степени наблюдали гиперфибриногемию и интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания, о чем свиде-

тельствовало увеличение уровня РФМК. Статистически незначимая депрессия системы естественных антикоагулянтов в виде снижения активности антитромбина была определена у животных при тяжелом повреждении легких.

С целью определения силы связи между показателем повреждения легких при ОРДС (оценено по МКЛ) и показателями, исследованными инструментальными и лабораторными методами, был проведен корреляционный анализ (табл. 3). Для этого все экспериментальные животные вне зависимости от тяжести ОРДС были объединены в одну группу.

Выявлено, что высокую силу связи с изменением МКЛ у крыс на фоне ОРДС имели показатели капилляроскопии ($r = -0,75$, $p < 0,05$, критерий Спирмена) и вискозиметрии ($r > 0,79$, $p < 0,05$, критерий Спирмена). Из лабораторных показателей высокую силу связи со значениями МКЛ на фоне ОРДС выявили у СРБ и РФМК ($r = 0,76$, $p < 0,05$, критерий Спирмена) и заметную силу связи – у фибриногена ($r = 0,69$, $p < 0,05$, критерий Спирмена). Активность антитромбина при этом имела статистически незначимую слабую корреляцию с показателями МКЛ ($r = -0,34$). Слабые, статистически

Таблица 3

Значения коэффициентов корреляции между различными показателями у крыс на 2-е сутки после моделирования ЛПС-индуцированного ОРДС

Table 3

The values of the correlation coefficients between different indicators in rats on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS

Показатель		МКЛ	СРБ, мг/л	Фибриноген, г/л	Антитромбин, %	РФМК, г/л×10 ⁻²	Ht, %
МКЛ		–	0,76*	0,69*	–0,34	0,76*	0,40*
Капилляроскопия	Скорость кровотока в АО, мм/с	–0,75*	–0,83*	–0,71*	0,28	–0,67*	–0,18
Вискозиметрия	Предел текучести (τ), дин/см ² (1)	0,81*	0,60*	0,50*	–0,29	0,54*	0,52*
	Предел текучести (τ), дин/см ² (2)	0,79*	0,64*	0,67*	–0,30	0,63*	0,65*

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05, критерий Спирмена); МКЛ – массовый коэффициент легких; СРБ – С-реактивный белок; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; Ht – гематокрит; АО – артериальный отдел капилляра.

Таблица 4

Показатели ROC-анализа у крыс в отношении развития повреждения легких на 2-е сутки после моделирования ЛПС-индуцированного ОРДС

Table 4

Indicators of ROC analysis in rats with respect to the development of lung damage on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS

Показатель		Данные ROC-анализа				
		AUC	95 % ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Лабораторные	СРБ, мг/л	1,00*	0,87–1,00	>7,40	100,00	100,00
	Фибриноген, г/л	0,95*	0,79–1,00	>4,91	75,00	100,00
	Антитромбин, %	0,69	0,48–0,85	≤100,88	75,00	70,00
	РФМК, г/л×10 ⁻²	0,95*	0,79–1,00	>7,00	100,00	80,00
	Ht, %	0,67	0,46–0,84	>37,4	62,50	80,00
Капилляроскопия	Скорость кровотока в АО, мм/сек	1,00*	0,87–1,00	≤596,00	100,00	100,00
Вискозиметрия	Предел текучести, дин/см ² (1)	0,93*	0,76–0,99	>0,23	81,25	90,00
	Предел текучести, дин/см ² (2)	0,96*	0,81–1,00	>1,497	81,25	100,00

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05, ROC-анализ); СРБ – С-реактивный белок; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; Ht – гематокрит; АО – артериальный отдел капилляра.

незначимые корреляционные взаимодействия между активностью антитромбина у крыс были показаны также в отношении показателей капилляроскопии (r=0,28) и вискозиметрии (r<–0,29 и r<–0,30). При исследовании корреляционных взаимодействий между СРБ, фибриногеном, РФМК с показателями капилляроскопии и вискозиметрии на фоне экспериментального ОРДС показана, наоборот, заметная и высокая сила связи (p<0,05, критерий Спирмена).

Показатели гематокрита у экспериментальных крыс имели умеренную силу связи с МКЛ (r=0,40, p<0,05, критерий Спирмена) и заметную силу связи с показателями вискозиметрии (r>0,52, p<0,05, критерий Спирмена), в то время как с показателями капилляроскопии была определена статистически незначимая слабая корреляция (r=–0,18).

Оценку информативности исследованных показателей у крыс на фоне моделирования ОРДС проводили при помощи ROC-анализа. С целью определения диагностического потенциала исследованных параметров приведенные результаты ROC-анализа были выполнены на всей выборке экспериментальных животных вне зависимости от тяжести ОРДС (табл. 4).

По данным теста показано, что площадь под кривой (AUC) для показателей капилляроскопии и вискозиметрии была больше 0,9 (p<0,05), подтверждая адекватность использованной модели (AUC более 0,9 – отличная диагностическая информативность параметров). На фоне 100,00 % специфичности чувствительность показателей капилляроскопии составила также 100,00 %. Исследование результатов вискозиметрии позволило выявить, что при одинако-

Показатели ROC-анализа у крыс в отношении степени тяжести повреждения легких на 2-е сутки после моделирования ЛПС-индуцированного ОРДС

Table 5

Indicators of ROC analysis in rats with respect to the severity of lung damage on the 2nd day after modeling the LPS-induced ARDS

Показатель		Данные ROC-анализа				
		AUC	95 % ДИ	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %
Лабораторные	СРБ, мг/л	0,52	0,27–0,77	≤ 14,54	42,86	88,89
	Фибриноген, г/л	0,53	0,27–0,78	> 4,33	71,43	11,11
	Антитромбин, %	0,89*	0,63–0,99	≤ 98,01	100,00	77,78
	РФМК, г/л×10 ⁻²	0,58	0,31–0,82	> 10,00	85,71	33,33
	Ht, %	0,94*	0,70–1,00	> 37,4	100,00	77,78
Капилляроскопия	Скорость кровотока в АО, мм/с	0,54	0,28–0,79	≤ 345,80	28,57	100,00
Вискозиметрия	Предел текучести, дин/см ² (1)	0,87*	0,61–0,98	> 0,27	85,71	77,78
	Предел текучести, дин/см ² (2)	1,00*	0,79–1,00	> 1,778	100,00	100,00

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05, ROC-анализ); СРБ – С-реактивный белок; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; Ht – гематокрит; АО – артериальный отдел капилляра.

вой чувствительности (81,25 %) показатели предела текучести, рассчитанные по формуле (2), обладали несколько большей (на 10,00 %) специфичностью, чем вычисленные по формуле (1).

Из лабораторных показателей схожими характеристиками (AUC более 0,9 – отличная диагностическая информативность) обладали СРБ, фибриноген и РФМК (p<0,05). При 100,00 % специфичности чувствительность СРБ составила также 100,00 %, а фибриногена – 75,00 %. Специфичность РФМК была ниже и составила 80,00 %, но чувствительность при этом была равна 100,00 %. Слабую и статистически незначимую диагностическую информативность при моделировании ОРДС у крыс продемонстрировали активность антитромбина (AUC=0,62) и гематокрит (AUC=0,67).

На следующем этапе ROC-анализа была исследована возможность использования исследуемых показателей для определения тяжести течения ОРДС у крыс (табл. 5). Для этого все экспериментальные животные были снова разделены на группы: ОРДС(средн) и ОРДС(тяж).

По результатам проведенного ROC-анализа показано, что статистически значимые различия площади под кривой (AUC, p<0,05) были выявлены только для показателей вискозиметрии, активности антитромбина и гематокрита.

При исследовании показателей вискозиметрии расчет предела текучести по формуле (2) обладал наивысшей 100 % чувствительностью и 100 % специфичностью. Площадь под кривой (AUC) для этого параметра была больше 0,9 (p<0,05), показывая его отличную прогностическую способность.

Интересно отметить, что из лабораторных показателей статистически значимые различия площади под кривой (AUC, p<0,05) были определены только для активности антитромбина и гемато-

крита. Чувствительность (100,00 %) и специфичность (77,78 %) этих параметров были одинаковы, в то время как прогностическая способность антитромбина была умеренной (AUC больше 0,7; p<0,05), а гематокрита – отличной (AUC больше 0,9; p<0,05).

Заключение

В патогенезе ОРДС ведущую роль играют повреждение и изменение функционального состояния эндотелия, а также нарушения микроциркуляции, вызванные системным воспалительным ответом. Принимая во внимание стремительность развития дыхательной недостаточности и риск формирования СПОН, мониторинг периферической микроциркуляторной функции на ранних сроках ОРДС может иметь важное значение для определения тактики лечения и оценки прогноза этого жизнеугрожающего состояния.

В настоящем исследовании методом капилляроскопии околокогтевых валиков показаны нарушения микрососудистой перфузии на ранних сроках ОРДС у крыс, однако выявленные изменения микроциркуляции не коррелировали с тяжестью течения патологического процесса. Наряду с этим на фоне экспериментального ОРДС достаточным уровнем прогностической способности обладали показатели предела текучести крови, активности антитромбина и гематокрита.

Полученные результаты позволяют заключить, что показатели капиллярного кровотока в совокупности с гемореологическими и гемостазиологическими параметрами могут быть использованы при проведении доклинических исследований эффективности лекарственных средств, направленных на коррекцию системной дисфункции микроциркуляции, в том числе при экспериментальном ОРДС.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2020, – Т. 2, – С. 5–39. [Yaroshetskii AI, Gritsan AI, Avdeev SN et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome // *Russ J Anaesthesiol Reanimatol.* 2020;2:5–39. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/anaesthesiology20200215.
2. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome // *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(1):31–39. Doi: 10.1055/s-0039-1683996.
3. Livingstone SA, Wildi KS, Dalton HJ, Usman A, Ki KK, Passmore MR, Li Bassi G, Suen JY, Fraser JF. Coagulation Dysfunction in acute respiratory distress syndrome and its potential impact in inflammatory subphenotypes // *Front Med.* 2021;8:723217. Doi: 10.3389/fmed.2021.723217.
4. Tasaka S. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Advances in Diagnostic Tools and Disease Management.* Springer; 2022:182. Doi: 10.1007/978-981-16-8371-8.
5. Deepak J, Puttaswamy R, Puttaswamy H. Non-respiratory functions of the lung // *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2013;13(3):98–102.
6. Park BD, Faubel S. Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome // *Crit Care Clin.* 2021;37(4):835–849. Doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.007.
7. Redko O, Dovgalyuk A, Dovbush A, Nebesna Z, Yakubyshyna L, Krynytska I. Liver injury associated with acute respiratory distress syndrome and the prospects of mesenchymal stem cells therapy for liver failure // *Cell Organ Transpl.* 2021;9(2):136–142. Doi: 10.22494/cot.v9i2.130.
8. Jayasimhan D, Foster S, Chang, CL, Hancox RJ. Cardiac biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *J Intensive Care.* 2021;9(36): Doi: 10.1186/s40560-021-00548-6.
9. Cui N, Jiang C, Chen H, Zhang L, Feng X. Prevalence, risk, and outcome of deep vein thrombosis in acute respiratory distress syndrome // *Thromb J.* 2021;19(1):71. Doi: 10.1186/s12959-021-00325-3.
10. Di Dedda U, Ascari A, Fantinato A, Fina D, Baryshnikova E, Ranucci M. Microcirculatory Alterations in Critically Ill Patients with COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome // *J Clin Med.* 2022;11(4):1032. Doi: 10.3390/jcm11041032.
11. Тургель В.А., Тульцева С.Н. Взаимосвязь основных показателей системной COVID-ассоциированной эндотелиопатии с морфофункциональным состоянием и гемодинамикой сетчатки и хориоидеи в острый период заболевания // *Офтальмол. ведомости.* – 2022, – Т. 15, № 3, – С. 7–17. [Turgel VA, Tultseva SN. Relationship of the main indicators of systemic COVID-associated endotheliopathy with the morphofunctional state and hemodynamics of the retina and chorioid in the acute period of the disease // *Ophthalmol Reports.* 2022;15(3):7–17. (In Russ.)]. Doi: 10.17816/OV110727.
12. Ладозжская-Гапеенко Е.Е., Храпов К.Н., Полушин Ю.С. и др. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2021, – Т. 18, № 1, – С. 27–36. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Polushin YuS, Shlyk IV, Vartanova IV, Fionik AM, Danilova DM. Evaluation of microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 by nail bed capillaroscopy // *Messenger of ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION.* 2021;18(1):27–36. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-27-36.
13. Ладозжская-Гапеенко Е.Е., Храпов К.Н., Петрищев Н.Н. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19, осложненным бактериальным сепсисом // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2021, – Т. 20, № 4, – С. 52–61. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Petrishchev NN, Polushin YuS, Shlyk IV. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19 and development of bacterial sepsis // *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(4):52–61. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-52-61.
14. Ладозжская-Гапеенко Е.Е., Храпов К.Н., Полушин Ю.С. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2021, – Т. 18, № 4, – С. 7–19. [Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Polushin YuS, Shlyk IV, Petrishchev NN, Vartanova IV. Microcirculation Disorders in Patients with Severe COVID-19 // *Messenger Anesthesiol Resuscitation.* 2021;18(4):7–19. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.
15. Фабрикантов О.Л., Проничкина М.М. Капилляроскопические параметры микроциркуляции ногтевого ложа (обзор литературы) // *Сиб. научн. мед. журн.* – 2018, – Т. 38, № 2, – С. 62–67. [Fabrikantov OL, Pronichkina MM. Capillaroscopy parameters of the nailfold microcirculation (review) // *Siberian Scient Med J.* 2018;38(2):62–67. (In Russ.)]. Doi: 10.15372/SSMJ20180210.
16. Çakmak F, Demirbuga A, Demirkol D, Gümtiş S, Torun SH, Kayaalp GK, Ömeroglu RE, Somer A, Uysalol M, Yıldız R, Ayaz NA. Nailfold capillaroscopy: A sensitive method for evaluating microvascular involvement in children with SARS-CoV-2 infection // *Microvasc Res.* 2021;138:104196. Doi: 10.1016/j.mvr.2021.104196.
17. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С. и др. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // *Биомедицина.* – 2021, – Т. 17, № 3, – С. 84–89. [Pugach VA, Tyunin MA, Pinskiy NS, Levchuk EV, Strokina EI, Eltsov AA. An Experimental Model of Direct Acute Lung Injury in Rats Caused by Intratracheal Administration of Lipopolysaccharide from *Salmonella enterica* // *J Biomed.* 2021;17(3):84–89. (In Russ.)]. Doi: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89.
18. Волошин Н.И., Пугач В.А., Тюнин М.А. и др. Клинико-биохимические и патоморфологические особенности прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // *Лабораторные животные для научн. иссл.* – 2022, – Т. 3, – С. 16–23. [Voloshin NI, Pugach VA, Tyunin MA, Strokina EI, Hizha VV, Nikolaev AV, Salukhov VV. Clinical, biochemical and pathomorphological features of direct acute lung injury in rats caused by intratracheal administration of *Salmonella enterica* lipopolysaccharide // *Laboratory Animals for Science.* 2022;3:16–23. (In Russ.)]. Doi: 10.57034/2618723X-2022-03-02.
19. Apostolidis AJ, Beris AN. Modeling of the blood rheology in steady-state shear flows // *J Rheol.* 2014;58(3):607–633.
20. Chandran K, Rittgers S, Yoganathan A. *Biofluid Mechanics.* 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 2012:432.
21. Андреева Е.А. С-реактивный белок в оценке пациентов с респираторными симптомами до и в период пандемии COVID-19 // *PMЖ.* – 2021, – Т. 29, № 6, – С. 14–17. [Andreeva EA. S-reaktivnyy belok v otsenke patsiyentov s respiratornymi simptomami do i v period pandemii COVID-19 // *RMZH.* 2021;29(6):14–17. (In Russ.)].

22. Waksman O, Choi D, Mar P, Chen Q, Cho D, Kim H, Smith R, Goonewardena S, Rosensen R. Association of blood viscosity and device-free days among hospitalized patients with COVID-19 // *J Intensive Care*. 2023;11(1):17. Doi: 10.1186/s40560-023-00665-4.

23. Camprubi-Rimblas M, Tantinyà N, Bringué J, Guillaumat-Prats R, Artigas A. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome // *Ann Transl Med*. 2018;6(2):36. Doi: 10.21037/atm.2018.01.08.

24. Millar FR, Summers C, Griffiths MJ, Toshner MR, Proudfoot AG. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities // *Thorax*. 2016;71(5):462–473. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207461.

Информация об авторах

Пугач Виктория Александровна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gniiivm_7@mil.ru.

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

Тюнин Михаил Александрович – канд. мед. наук, заместитель начальника центра, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gniiivm_7@mil.ru.

Строкина Елена Игоревна – научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gniiivm_7@mil.ru.

Файзуллина Динара Рафаэлевна – ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Петришев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель центра лазерной медицины Научно-образовательного института биомедицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Authors information

Pugach Victoria A. – Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Senior Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Russia, St. Petersburg; Associate Professor of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gniiivm_7@mil.ru.

Chefu Svetlana G. – Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Head, Laboratory for Experimental Research, Center for Laser Medicine, Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.ru.

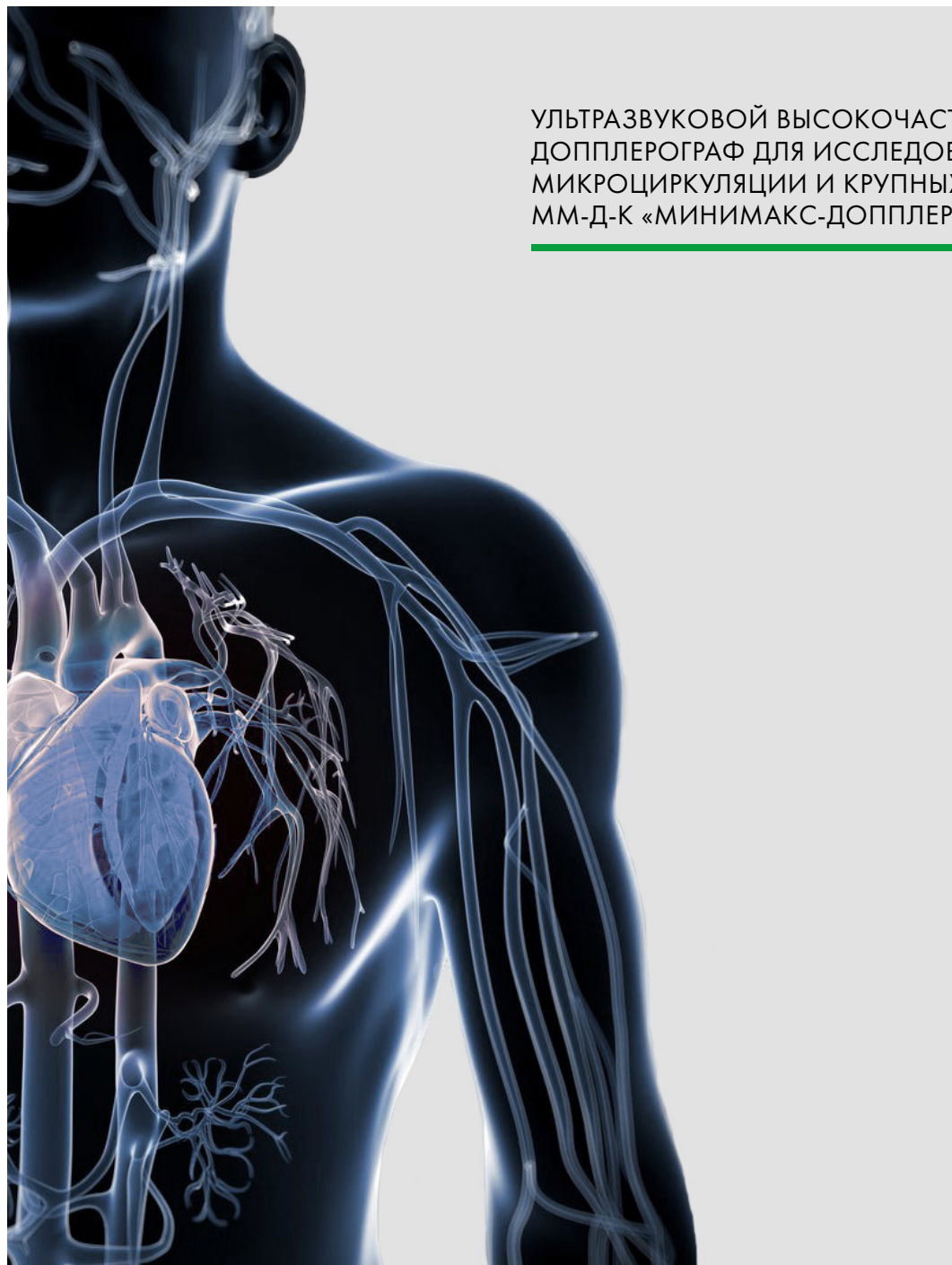
Tyunin Michael A. – Candidate of Sciences (PhD) in Medicine, Deputy Head, Center, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gniiivm_7@mil.ru.

Strokina Elena I. – Researcher, State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gniiivm_7@mil.ru.

Faizullina Dinara R. – Assistant of the Department of Pathophysiology with a course of clinical pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Petrishchev Nikolai N. – Dr. Med. Sci., Professor, Head, Center for Laser Medicine, Scientific and Educational Institute of Biomedicine; Professor, Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.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 заключается в разработке новых медицинских технологий в различных направлениях медицины, позволяющих осуществлять скрининговую превентивную диагностику, индивидуально подбирать фармакологическое, физиотерапевтическое лечение, снижать до минимума риск послеоперационных осложнений, осуществлять индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации.

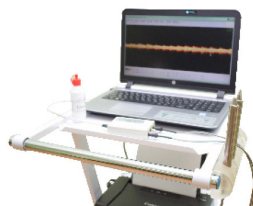
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВЫСОКОЧАСТОТНЫЙ ДОППЛЕРОГРАФ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И КРУПНЫХ СОСУДОВ ММ-Д-К «МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К»

Диагностика микроциркуляции одновременно с традиционной доплерографией.

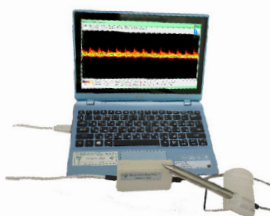
Исследование микроциркуляторного тканевого кровотока выводит общую диагностику кровоснабжения на иной качественный уровень, что дает врачам возможность коррекции фармакологического, физиотерапевтического, хирургического лечения, а также динамического контроля в условиях реанимации.



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К
(ММ-Д-К) КОМПЛЕКТАЦИЯ ЖК



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ НБ



МИНИМАКС-ДОППЛЕР-К (ММ-Д-К)
КОМПЛЕКТАЦИЯ NET

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ:

- терапия;
- кардиология;
- реаниматология;
- сосудистая хирургия;
- нейрохирургия;
- микрохирургия;
- травматология;
- неврология;
- эндокринология;
- физиотерапия, реабилитация;
- функциональная диагностика;
- челюстно-лицевая хирургия;
- стоматология;
- отоларингология;
- гинекология;
- урология;
- дерматология, косметология.

ВАРИАНТЫ ИСПОЛНЕНИЯ ДАТЧИКОВ



ТРАНСКУТАННЫЙ
КОМПЛЕКТ

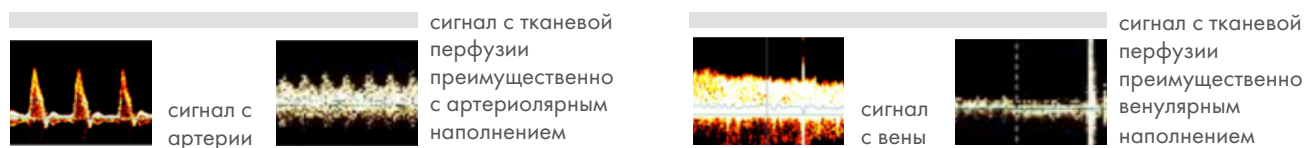


СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ



ХИРУРГИЧЕСКИЙ
КОМПЛЕКТ

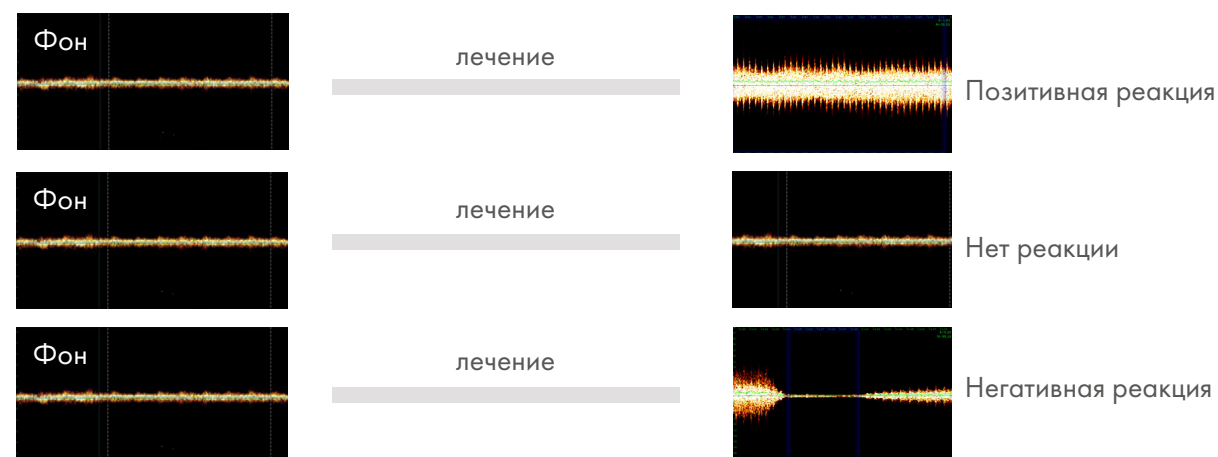
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГИ В ТРАДИЦИОННОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ



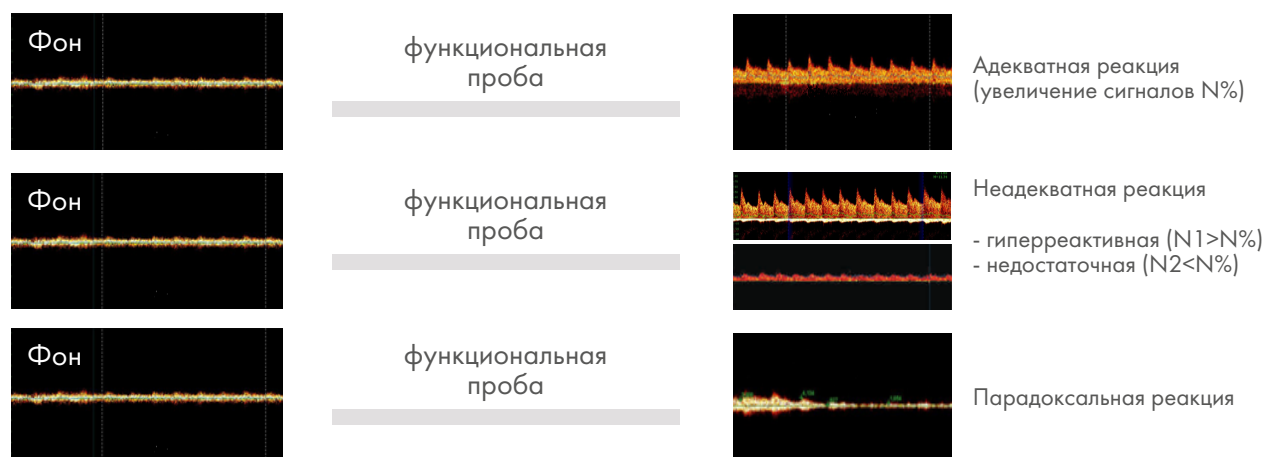
СИГНАЛЫ С МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА, НЕ ИМЕЮЩИЕ АНАЛОГОВ В ТРАДИЦИОННОЙ УЗДГ



КОНТРОЛЬ И КОРРЕКЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ - ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА



ДИАГНОСТИКА СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Метод высокочастотной доплерографии (в дальнейшем ВЧД) в отличие от традиционной доплерографии позволяет оценивать 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.

Применения метода ВЧД по областям медицины:

1. **Терапия, кардиология, дерматология, эндокринология, физиотерапия, реабилитация:** выявление локальных и системных нарушений микроциркуляции и дисфункции эндотелия. Скрининговый подбор и контроль медикаментозного, физиотерапевтического лечения повышает качество и сокращает сроки лечения.
2. **Функциональные пробы,** оценивающие дисфункцию эндотелия с применением ВЧД чувствительнее традиционной пробы Целермайера, что в свою очередь позволяет диагностировать сосудистые нарушения, провести профилактические мероприятия и в итоге понизить число сосудистых осложнений.
3. **В эндокринологии** ВЧД позволяет контролировать уровень тканевого кровотока при диабетической микро- и макроангиопатии, что очень важно для профилактики и лечения диабетической стопы.
4. **Кардиохирургия** – интраоперационный контроль кровотока до, после и на момент шунтирования, измерение микроциркуляторного кровотока дистальнее анастомоза. Контроль формирования лимфо-венозных анастомозов позволяет оценить эффективность операции, значительно понизить риск послеоперационных осложнений.
5. **Нейрохирургия** – интраоперационный контроль микроциркуляции при операциях на головном мозге и нервах, что позволяет контролировать эффективность проведенной операции, снижает уровень послеоперационных осложнений и сокращает период реабилитации.
6. **Абдоминальная хирургия** – метод ВЧД позволяет интраоперационно определить границы зоны необратимой ишемии, уточнить объем опера-

ции, в результате минимизировать сроки реабилитации пациентов.

7. **Травматология** – контроль жизнеспособности тканей, динамики заживления хронических язв. Транскутанный контроль кровоснабжения мышц и костного регенерата повышает качество и понижает сроки лечения.
8. **Эфферентная терапия** – лечение больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при индивидуальном подборе плазмафереза - 50%-70% ускорение лечебного процесса.
9. **Реаниматология** – индивидуальный подбор фармакотерапии в условиях реанимации. Снижение процента летальных исходов при тяжелых случаях.
10. **Гинекология, урология**
 - Использование метода ВЧД для контроля и коррекции лечения эректильной дисфункции
 - Контроль и коррекция PRP терапии при комплексном лечении гинекологических заболеваний.
 - Оценка эффективности лечения мочевого пузыря при различных заболеваниях - хронический цистит вне обострения, гиперактивность мочевого пузыря, диабетическая цистопатия, синдром хронической тазовой боли.
11. **Психотерапия**
 - Контроль и коррекция фармакологического лечения различных нозологических форм неврологической патологии (например, стресс)
 - Контроль немедикаментозных способов устранения хронического стресса
 - Персонализированный медицинский контроль лицам испытывающим психо-эмоциональные перегрузки
12. **Спортивная медицина**
 - Оценка качества адаптации к условиям внешней среды, смене часовых и климатических поясов. Анализ защитной реакции организма при перенапряжении, перетренированности, и так далее.
 - Ранняя диагностика критических состояний, оценка физического потенциала спортсмена в реальном режиме времени. Патологические или

защитные реакции сосудов, такие как спазмы, шунтирующий кровоток.

- Качество снабжения кислородом мышц, что позволит косвенно судить о газообмене. Качество кровоснабжения мышц, скорость капиллярного кровотока в зонах работы мышц, объемные и линейные скорости кровотока. Диагностика отеков в зоне кровоснабжения для ранней диагностики критических состояний и перетренированности.
 - Динамичный контроль и коррекция тренировочного процесса в реальном режиме времени.
13. **Стоматология, ЧЛХ**
 - Исследование кровоснабжения тканей челюстно-лицевой области при пародонтитах различной степени тяжести, разработка показаний для оперативного метода их лечения, выявление патогенеза рецессии десневого края челюсти.
 - Исследование патологии пульпы зуба при диагностике и лечении кариеса зубов, контроль жизнеспособности мягких тканей лица в ране и определение показаний для метода хирургического лечения одонтогенных очагов инфекции, в том числе у больных с сердечно-сосудистой патологией.
 - Определение степени нарушения кровоснабжения пародонта и восстановлении кровоснабжения челюстей при их переломах в сравнительной оценке и определение показаний для различных методов фиксации отломков.
 - Определение значимости ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий развития при их хирургическом лечении.
 - Выявление риска развития кариозного процесса у детей с дисплазией соединительной ткани, в послеоперационном периоде у больных с анкилозами височно-нижнечелюстного сустава и разработка рекомендаций по оптимизации лечения этих групп больных.
 - Определение оптимальной высоты прикуса при зубном протезировании, а также влияния давления съемного зубного пластиночного протеза на протезное ложе, по кровоснабжению жевательных мышц.

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. по 16.10.2022 г.:

- 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки).

С 15.02.2023 г.:

- 3.1.25. – Лучевая диагностика (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/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Keywords.** Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

- **Таблицы** (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

- **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

- **Фотографии** и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть ≥ 300 dpi.

Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подписную подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

- Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
учебники, учебные пособия;
статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
диссертации;
авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. Yonsei Med J. 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

Статья в журнале на русском языке:

Короткевич А.А., Коков А.Н. Гибридные технологии лучевой диагностики ишемической болезни сердца: современные возможности и перспективы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 1. – С. 5–9. [Korotkevich A.A., Kokov A.N. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(1):5–9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор **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

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

«Regional blood circulation and microcirculation» is on the list of peer-reviewed scientific journals that publish the main results of dissertations for a Candidate of Sciences degree, for a Doctor of Sciences degree in scientific specialties and related fields of science:

From 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 to 16.10.2022 r.:

- 14.01.13 – Radiology (Medical Sciences).

From 15.02.2023 r.:

- 3.1.25. – 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, patronym initial, family name (Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov).

- *Article title.*

- *The name of the institution.* It should be official and complete, without abbreviations. If the authors are from different institutions, it is necessary to link the names of institutions and family names, given names and patronymics by adding superscript numbers before the names of institutions and family names of the corresponding authors.

- *Annotation of an original article* should be structured: introduction, aims of the study, followed by materials and methods and finishing with the results and conclusions. The resume should completely correspond to the article content. Please note that your abstract should be within 150–200 words. Abbreviations in annotation must be explained. Non-specific terms should be avoided. Instructions on writing annotations can be found at <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts and titles/>.

- *Keywords.* Provide 4–10 keywords necessary for indexing purposes.

Full text must be properly structured. Full text structure should conform to IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion) format; subdivisions should be indicated. The following structure is recommended: introduction, the objective of the study, materials and methods, results, discussion, conclusions.

- *Tables* must be drawn in MS Word. They should be put in the text, they should have numbered title and user-friendly clearly denoted graphic charts. Please make sure that table data is in line with the numbers in the body of the text but does not duplicate them. Table references must be given in the text.

- *Figures* (graphs, diagrams, schemes and other illustrations prepared by means of MS Office) must be put in the text and have a numbered legend. In addition, each figure should be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting the article) as a separate file of the software in which the figure was prepared (*.rtf, *.xls, etc.). References to figures in the text are required.

- *Photographs* and other illustrations must be placed in the text and accompanied by a numbered caption. In addition, each photo must be additionally uploaded to the website (in a special form for submitting an article) as a separate file in *.tif format (*.doc and *.docx – only if additional marks are made on the image). Image resolution should be ≥ 300 dpi.

An image file must be given a name corresponding to the number of the figure in the text. A separate figure legend corresponding to the title of photograph in the text should be included in file description (example: Fig 1. Hans Selye).

Additional information

- *Acknowledgements.* This section indicates individuals who provided help during the research but are not authors as well as information about funding of research and preparation of the paper (fund, commercial or governmental organization, private individual, etc). It is not required to indicate the amount of funding.

- *Conflict of interest.* The authors are required to disclose potential and evident conflicts of interest related to the manuscript.

A conflict of interest is any situation (financial relationships, work at institutions interested in published material financially or politically, job duties, etc) that can influence the author(s) and lead to concealing, falsification of the data or their misinterpretation. Disclosure of the conflict of interest by one or a few authors does not cause rejection to publish the paper. Evidence for concealment of potential and evident conflicts of interest may imply rejection of consideration and publication of the manuscript;

Reference list.

Reference list should comply with the requirements of the Vancouver style, with indication of DOI (digital object identifier) at the end of each reference. DOI can be found at <http://search.crossref.org>. To obtain DOI, it is necessary to type article title in English in search box.

References

Number the references in square brackets ([1, 2, 3, 4, 5]) in the list in the order in which they appear in the text, not in alphabetical order.

ATTENTION!

Not cited:

- abstracts if they are not found by search engines;
- textbooks, teaching aids;
- statistical collectors (indicated in page footnotes);
- dissertations;
- abstracts of dissertations.

Sources in the list of references can be printed (published, published by printing) and electronic publications (books with ISBN, or articles from periodicals having ISSN).

Example of a reference: Kim J.Y., Lim B.J., Sohn H.J., Shin D., Oh S.H. Increased expression of cathelicidin by direct activation of protease activated receptor 2: possible implications on the pathogenesis of rosacea. Yonsei Med J. 2014;55(6):1648–1655. Doi:10.3349/ymj.2014.55.6.1648.

ATTENTION! All authors of publications should be indicated in the list of references!

Information about authors.

Complete information about each author must be provided (full name, academic degree, academic title, position, place of work, e-mail).

5. Ethics statement. In order to publish the results of the original work, it is necessary to indicate that all patients and volunteers who participated in the scientific and clinical study gave written voluntary informed consent to this, which should be kept by the author (s) of the article, and the study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013). In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research has been approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

6. Supporting documents. Manuscript submission requires uploading scanned images of certified supporting documents (in *.pdf format).

Supporting documents include:

1) Referral letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of institution and by all coauthors (for each institution indicated in manuscript a separate cover letter is required). The letter must state that the submitted material has not been previously published or accepted by another publisher, that there is no conflict of interest, and article contains no information that is not subject to publishing.

2) Letter of consent signed by each author: «Herewith we confirm transfer of publication right, authors' names, article title in unlimited number of copies in journal «Regional blood circulation and microcirculation», including on-line version».

7. Copyright. Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1) the authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal;

2) the authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work with reference to its original publication in this journal;

3) the authors have the right to post their article on the Internet before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references citing the article (see the Effect of open access).

THE CONTENTS SHOULD BE UPLOADED TO THE JOURNAL WEBSITE

Detailed information on completing an online form for article submission can be found at <http://www.microcirc.ru>.

Telephone/Fax (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – index in the «Rospechat» agency catalog
42410 – index in the «Russian pressa» agency catalog

Editor-in-chief – T. D. Vlasov
Vice editor – V. I. Amosov
Scientific Editor – S. N. Tultseva
Executive Secretary – V. A. Pugach
E-mail address for correspondence: tultseva@yandex.ru

Layout designer – A. A. Chirkova

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022