



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

№ 4 (88)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Милуков В. Е., Брюханов В. А., Нгуен К. К.
Анатомический механизм формирования
гидродинамических условий организации потоков
крови в полостях сердца

4

Milyukov V. E., Bryukhanov V. A., Nguyen K. K.
Anatomical mechanism for forming hydrodynamic
conditions of the blood flow organization
in heart cavities

**Гаранин А. А., Рогова В. С., Иванчина П. С.,
Толкачева Е. О.**
Веб-фотоплетизмография: возможности и перспективы

11

**Garanin A. A., Rogova V. S., Ivanchina P. S.,
Tolkacheva E. O.**
Web photoplethysmography: opportunities and prospects

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

**Бабицкий А. А., Ткаченко А. Н., Давыденко В. В.,
Власов Т. Д., Шихметов А. Н., Лебедев Н. Н.**
Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании,
диагностике и контроле эффективности лечения
венозных тромбозомболических осложнений
при плановых хирургических вмешательствах

17

**Babitsky A. A., Tkachenko A. N., Davydenko V. V.,
Vlasov T. D., Shikhmetov A. N., Lebedev N. N.**
The possibilities of the thrombodynamics test
in predicting, diagnosing and monitoring the effectiveness
of the treatment of venous thromboembolic complications
in planned surgical interventions

Логаткина А. В., Терехов И. В., Никифоров В. С.
Роль протеинкиназы AMPK и отдельных компонентов
MAPK/SAPK-сигнального пути в регуляции
вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной
гипертензией

25

Logatkina A. V., Terekhov I. V., Nikiforov V. S.
The role of AMPK protein kinase and individual
components of the MAPK/SAPK signaling pathway
in the regulation of vasoactive mechanisms in patients
with arterial hypertension

**Скрипаль Ан. В., Фаркад Аль-Бадри, Машков К. В.,
Усанов А. Д., Аверьянов А. П.**
Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца
руки в зависимости от внешней температуры
и положения конечности

35

**Skripal An. V., Farkad Al-Badri, Mashkov K. V.,
Usanov A. D., Averyanov A. P.**
Laser flowmetry of microcirculation of the finger
depending on the external temperature
and the limb position

**Мухамадеева Н. Р., Лакман И. А., Бузаев И. В.,
Галимова Р. М., Ахмадеева Г. Н., Набиуллина Д. И.,
Шамуратов М. Н., Самородов А. В., Загидуллин Н. Ш.**
Протективное влияние ишемического
прекондиционирования на контроль артериального
давления при операциях с фокусированным ультразвуком
под контролем магнитно-резонансной томографии

42

**Mukhamadeeva N. R., Lakman I. A., Buzaev I. V.,
Galimova R. M., Akhmadeeva G. N., Nabiullina D. I.,
Shamuratov M. N., Samorodov A. V., Zagidullin N. S.**
Protective effect of remote ischemic preconditioning
on blood pressure control in magnetic resonance-guided
focused ultrasound operations

Трофимов А. В., Карасев А. А., Власова Т. И.
Изменение кислородтранспортной способности
гемоглобина больных с ишемическим
инсультом

50 Trofimov A. V., Karasev A. A., Vlasova T. I.
The changes in the oxygen transport capability
of erythrocyte hemoglobin in patients with ischemic
stroke

**Федорович А. А., Королев А. И., Дадаева В. А.,
Михайлова М. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М.**
Анализ параметров микроциркуляторного кровотока
на фоне курсового применения чрескожной
электростимуляции у мужчин с впервые выявленной
артериальной гипертензией

**56 Fedorovich A. A., Korolev A. I., Dadaeva V. A.,
Mikhailova M. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M.**
Analysis of microcirculatory blood flow parameters
during a course of transcutaneous electrical stimulation
in men with newly diagnosed arterial hypertension

**Баринов Э. Ф., Гиллер Д. И., Юрьева А. С.,
Ахундова С. А.**
Регуляция проагрегантной активности тромбоцитов
при ингибировании циклооксигеназы у пациентов
с нефролитиазом

**69 Barinov E. F., Giller D. I., Yureva A. S.,
Akhundova S. A.**
Regulation of platelet proaggregant activity
in cyclooxygenase inhibition in patients
with nephrolithiasis

Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)

Original articles (experimental investigations)

**Марченко В. А., Зелинская И. А., Торопова Я. Г.,
Мухаметдинова Д. В., Галагудза М. М.,
Люзнов Д. А., Жилинская И. Н.**
Длительность системных нарушений вазомоторной
функции эндотелия микрососудов, вызванных вирусом
гриппа А(H1N1)pdm09

**74 Marchenko V. A., Zelinskaya I. A., Toropova Ya. G.,
Mukhametdinova D. V., Galagudza M. M.,
Lioznov D. A., Zhilinskaya I. N.**
Duration of systemic alteration in vasomotor function
of microvascular endothelium caused by the influenza
A(H1N1)pdm09 virus

Клинический случай

Clinical case

**Моисеев К. П., Султаев А. С., Кебрияков А. В.,
Гамзатов Т. Х., Светликов А. В.**
Клинический случай успешного хирургического
лечения посттравматической ложной аневризмы
локтевой артерии как проявление синдрома
гипотенарного молотка (hypothenar hammer syndrome)
у пациента молодого возраста

**87 Moiseev K. P., Sultayev A. S., Kebriakov A. V.,
Gamzatov T. K., Svetlikov A. V.**
A clinical case of successful surgical treatment
of a post-traumatic false aneurysm of the ulnar artery
as a manifestation of hypothenar hammer syndrome
in a young patient

Правила для авторов

95 Author guidelines

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: 27.11.2023 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 195.

УДК 611.127

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-4-10

В. Е. МИЛЮКОВ¹, В. А. БРЮХАНОВ², К. К. НГУЕН³

Анатомический механизм формирования гидродинамических условий организации потоков крови в полостях сердца

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Университет им. Йерсена, г. Далат, Вьетнам

Вьетнам, г. Далат, ул. Тон Тхат Тунг, д. 27

E-mail: Milyucov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.06.23 г.; принята к печати 08.09.23 г.

Резюме

Изучение закономерностей организации гемодинамических условий в полостях сердца является трудным вопросом, так как данный орган имеет сложную геометрическую конфигурацию и применение классических теорий гидродинамики приводит к значительным противоречиям, являющимся объектом дискуссий. В настоящее время исследователи склоняются к вихревой (смерчеобразной) организации движения потоков крови в сердце. Под вихревой организацией понимают структуру течения с круговым или закрученным перемещением крови вокруг виртуальной центральной оси, что обеспечивает ей способность накапливать кинетическую энергию (КЭ) во время закручивания. При этом закрученное движение крови следует отличать от турбулентного, для которого характерно хаотическое движение вихрей разных величин и диссипация КЭ. Целью настоящего обзора является обобщение результатов и выводов исследований, посвященных анатомическому механизму формирования условий организации закрученного движения потоков крови в левом желудочке (ЛЖ), а также клиническая оценка и способы исследования закрученных потоков у пациентов.

Ключевые слова: гемодинамика, полости сердца, тромбообразование

Для цитирования: Милюков В. Е., Брюханов В. А., Нгуен К. К. Анатомический механизм формирования гидродинамических условий организации потоков крови в полостях сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-4-10.

UDC 611.127

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-4-10

V. E. MILYUKOV¹, V. A. BRYUKHANOV², K. K. NGUYEN³

Anatomical mechanism for forming hydrodynamic conditions of the blood flow organization in heart cavities

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117991

² First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

8, Trubeckaya str., Moscow, Russia, 119991

³ Yersin University of Da Lat, Da Lat City, Vietnam

27, Ton That Tung str., Da Lat City, Vietnam

E-mail: Milyucov@mail.ru

Received 15.06.23; accepted 08.09.23

Summary

Studying the regularities of organization of hemodynamic conditions in the heart cavities is a complex issue, since this organ has a complex geometric configuration and applying classical theories of hydrodynamics leads to significant contradictions, which are the object of discussion. Currently, researchers tend to vortex (tornado-like) organization of blood flow movement in the heart. A vortex organization is understood as a flow structure with circular or swirling movement of blood around a virtual central axis, which provides it with the ability to accumulate kinetic energy (KE) during swirling. At the same time, the swirling movement of blood should be distinguished from the turbulent one, which is characterized by the chaotic movement of vortices of different magnitudes and the dissipation of KE. The purpose of this review is to summarize the results and conclusions of studies on the anatomical mechanism of forming the conditions for the organization of swirling blood flow in the left ventricle (LV), as well as clinical evaluation and methods of studying swirling flows in patients.

Keywords: hemodynamics, heart cavities, thrombosis

For citation: Milyukov V. E., Bryukhanov V. A., Nguyen K. K. Anatomical mechanism of formation of hydrodynamic conditions for the organization of blood flows in the cavities of the heart. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(4):4–10. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-4-10.

Введение

В цифровую эпоху развития фундаментальных и клинических медицинских знаний компьютерное моделирование позволяет находить ответы на ранее не изученные вопросы. Однако гидродинамические условия формирования потоков крови в полостях сердца остаются объектом дискуссий. В классической физиологии течение крови по магистральным сосудам характеризуется умеренными числами Рейнольдса, которые соответствуют ламинарному кровотоку [1]. При этом в областях разветвлений артерий формируются условия для создания турбулентного потока крови, который характеризуется повышенным риском тромбообразования [1]. Данная теория организации движения потоков крови доминировала последние десятилетия и существовала с допущениями критериев Рейнольдса (ньютоновская вязкость, стационарный поток и геометрия прямой круглой трубы), которые плохо соблюдаются для потоков крови, и следовательно, турбулентность можно ожидать при гораздо более низких числах Рейнольдса [2, 3]. К. М. Saqr et al. (2020) в своем исследовании сделали выводы о том, что физиологический кровоток находится в глобальной гидродинамической неустойчивости и турбулентный кровоток возможен в физиологических условиях [3]. Таким образом, гипотеза организации ламинарного и турбулентного потоков крови требует доработки и переосмысления.

Изучение закономерностей организации гемодинамических условий в полостях сердца является сложным вопросом, так как данный орган имеет неоднородную геометрическую конфигурацию и применение классических теорий гидродинамики приводит к значительным противоречиям. В настоящее время исследователи склоняются к вихревой (смерчеобразной) организации гидродинамики потоков крови в сердце [4–6]. Под вихревой организацией понимают структуру течения с круговым или закрученным движением крови, вращающимся вокруг виртуальной центральной оси, способной накапливать кинетическую энергию (КЭ) во время закручивания [7]. При этом закрученное движение крови следует отличать от турбулентного, для которого характерно хаотическое движение вихрей разных величин и диссипация КЭ [7].

Целью настоящего обзора является обобщение результатов и выводов исследований, посвященных анатомической организации закрученного движения потоков крови в левом желудочке (ЛЖ), а также клиническая оценка и способы исследования закрученных потоков у пациентов.

Основы формирования закрученного потока в ЛЖ

В сосудах, как правило, слои жидкости в центре кровотока движутся быстрее, чем периферические слои, расположенные в непосредственной близости от стенки сосуда, за счет трения [8, 9]. Когда поток крови из сосуда резко переходит в большую камеру, такую как предсердие или желудочек, периферические слои крови имеют тенденцию отклоняться от центральной струи (завихренность). Завихренность может вызвать

образование вихря, описываемого как вихревое движение, вращающегося вокруг виртуальной центральной оси. Вихри являются динамичными структурами, которые модулируют преобразование энергии и характеризуются внутренней нестабильностью [9]. В свою очередь, неустойчивость вихрей приводит к потере когерентности и турбулентности [8].

В норме во время диастолы, когда поток крови поступает в ЛЖ из левого предсердия, в эхокардиографической апикальной проекции по длинной оси появляются две вихревые структуры: основная структура находится впереди и вращается по часовой стрелке, другая – меньше и располагается сзади, вращаясь против часовой стрелки [7, 9, 10]. В исследовании Munoz et al. (2014) две вихревые структуры, наблюдаемые в ЛЖ, различают как: 1) вихрь, возникающий после фазы быстрого наполнения; 2) вихрь, возникающий после сокращения предсердий, который накапливает КЭ и перенаправляет поток крови к выходному тракту для облегчения сердечного выброса, способствуя закрытию митрального клапана. Таким образом, как считают авторы, приток крови к ЛЖ не создает постоянного вихревого кольца на протяжении всего сердечного цикла [11]. Вихревые потоки появляются в результате взаимодействия геометрии камеры ЛЖ и морфологии митрального клапана, на створках которого происходит сдвиг слоев жидкости и закручивание в вихрь [7]. В частности, физиологическое эксцентрическое положение устья митрального клапана и асимметрия его створок являются основными детерминантами вихря [7]. Однако по мнению других исследователей, два вихревых потока являются не чем иным, как результатом сечения двумерной эхокардиографической плоскостью, что на изображениях магнитно-резонансной томографии наблюдается в виде формирования единого вихревого кольца [4, 9]. А. В. Агафонов и др. (2021) считают, что в ЛЖ существует гидродинамическая система поддержания циркуляции потоков крови, поступающей из левого предсердия (ЛП) и струи, изгоняемой в аорту, а клапанный аппарат при этом выполняет пассивную роль, обеспечивая продолжение подвижной границы струи.

Формирование закрученного движения крови в ЛЖ можно разделить на следующие этапы [4, 7, 10]:

1 – *Наполнение ЛП*. Первичная закрутка массы крови происходит на вогнутой обтекаемой поверхности ЛП между устьями легочных вен при достаточной скорости натекающего потока.

2 – *Фаза быстрого наполнения ЛЖ*. После открытия митрального клапана (МК) поток крови поступает через предсердно-желудочковое отверстие и развивается слой сдвига (слой, разделяющий две области с различными скоростями, характеризуемыми высоким сдвиговым трением) на задних краях клапана, особенно передней его створки [4, 10]. Этот сдвиговый слой переходит вовнутрь полости ЛЖ к вершине и «сворачивается» в вихрь [10]. В продольном двухмерном (2D) виде поперечного сечения появляется вихревое кольцо в виде пары вихрей, вращающихся в противоположных направлениях, один – дистальнее передней митральной створки клапана (основная часть) и другой – дистальнее задней

створки [7]. В норме основной передний вихрь вращается по часовой стрелке, а вторичный задний вихрь вращается против часовой стрелки [7]. При этом циркуляция струи обеспечивает максимальную эвакуацию крови из ЛП.

3 – *Фаза медленного наполнения ЛЖ и сокращение предсердий.* Систола ЛП и в том числе его ушка обеспечивает циркуляцию остаточного объема в полости ЛП и «подсос» крови из легочных вен перед закрытием митрального клапана. Возникает второе вихревое кольцо, которое совмещается с остаточным ранним вихревым кольцом [7].

4 – *Начало изометрической фазы.* После закрытия МК в полости ЛЖ формируется доминантный вихрь, ось которого направлена в сторону АК, а основание сориентировано относительно свободной стенки ЛЖ, обладающей кривизной образующей поверхности [4]. Циркуляция вихря поддерживается трабекулами свободной стенки, что сохраняет КЭ, тем самым уменьшая энергию, вырабатываемую сокращением миокарда для последующего выброса крови [4, 7].

5 – *Период изгнания крови.*

Роль трабекул и папиллярных мышц

Принципиально важным анатомическим механизмом организации потоков крови в ЛЖ является формирование сложной геометрии внутренней поверхности желудочка, обусловленной наличием папиллярных мышц (ПМ) и трабекул. Как предполагают А. В. Агафонов и др. (2021), сокращение группы трабекул в ЛЖ, расположенной на свободной и передней стенках полости ЛЖ, и другой группы трабекул с ПМ из передне-перегородочного угла, способствует формированию вихревых потоков и их циркуляции [4]. При этом первая группа трабекул свободной стенки формирует структуру струи, заполняющей полость ЛЖ, а трабекулы передне-перегородочного угла и ПМ формируют структуру струи, изгоняемой из полости ЛЖ в аорту [4].

В исследовании с использованием компьютерного моделирования V. Vedula et al. (2016) установили, что сосочковые мышцы и трабекулы, расположенные на внутренней поверхности ЛЖ, способствуют улучшению кровотока в области верхушки ЛЖ, направляя поток крови от митрального клапана, что снижает риск тромбообразования [12]. В подтверждение этому F. Sacco et al. (2018) продемонстрировали, что наличие трабекул и ПМ уменьшает напряжение сдвига стенки ЛЖ и способствует созданию вторичных вихрей, которые обеспечивают лучший ток крови в области верхушки ЛЖ [13]. Более того, есть данные в литературе, что отсутствие трабекул требует большей нагрузки для поддержания ударного объема, а трабекулы могут способствовать увеличению ударного объема, без увеличения напряжения стенки ЛЖ [14]. Таким образом, наличие трабекул и ПМ обеспечивает создание благоприятных условий для поддержания закрученного движения крови, лучшего тока крови в области верхушки ЛЖ и оптимизации систолы ЛЖ.

Однако в литературе есть и противоположная точка зрения, согласно которой внутренние структуры ЛЖ способствуют застою крови и тромбозу [15, 16]. В исследовании S. Miyauchi et al. (2023) авторы сде-

лали выводы, что сухожильные хорды ослабляли вихревой поток в области верхушки ЛЖ, тем самым способствуя застою [16]. Примечательно, что ПМ в данном исследовании также благоприятно влияли на гемодинамику, но только в непосредственной близости к ним.

Клиническое значение закрученного потока

Прежде чем перейти к обсуждению клинического значения закрученного потока в ЛЖ, необходимо проанализировать персонализированные свойства гемодинамики у разных возрастных групп пациентов. По данным метода визуализации 4D flow MPT, с возрастом происходит уменьшение количества вихрей в ЛЖ [17]. JSK Chan et al. (2023) установили, что по мере старения происходит уменьшение силы вихревого потока в фазу быстрого наполнения, в то время как позднесистолический (фаза медленного наполнения) вихрь становится доминирующим [18]. Такие изменения сопровождаются сохранением энергетической эффективности и объясняются возрастным увеличением наполнения ЛЖ за счет систолы ЛП [18]. У женщин выявлены меньшие вихри в основании ЛЖ и, напротив, большее количество вихрей в средней части левого желудочка и более длительная циркуляция вихрей в области верхушки ЛЖ, по сравнению с мужчинами [17, 19]. Обращают на себя внимание результаты исследования A. Fiorencis et al. (2022), где с помощью эхокардиографического метода HyperDoppler оценили особенности гемодинамики у трех групп пациентов: здоровые пациенты с малоподвижным образом жизни, атлеты и пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [20]. У атлетов были выявлены более высокие значения площади вихря и показателя рассеивания кинетической энергии по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни, хотя и с одинаковой длиной вихревого потока. А у пациентов с ХСН и дисфункцией ЛЖ профиль вихревого потока характеризовался большей площадью и глубиной вихря по сравнению с остальными, что указывает на аномальное расположение более крупного вихря, смещенного к верхушке ЛЖ. Этот геометрический профиль вихря отличается от такового у спортсменов, у которых наблюдалась такая же увеличенная площадь вихря, но с нормальным расположением. Таким образом, существуют различия организации движения крови в ЛЖ у разных групп пациентов, распределенных по полу, возрасту и образу жизни.

Неустойчивость и аномальное расположение закрученного потока крови в ЛЖ приводит к турбулентности и нарушению функции ЛЖ, поэтому оценка формирования вихревых потоков может являться важным методом диагностики различных заболеваний.

Кардиомиопатии

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является этиологически гетерогенным заболеванием миокарда, которое определяется дилатацией ЛЖ при отсутствии других факторов гемодинамической нагрузки (гипертензия, клапанные пороки или ишемическая болезнь сердца) [21]. В исследовании J. O. Manguel et

al. (2013) у пациентов с ДКМП было выявлено снижение энергетической эффективности и ослабление вихревого потока, возникающего в диастолу, который в данных условиях менее глубоко проникает в расширенную полость ЛЖ и не способствует перенаправлению потоков крови в выносящий тракт [22]. В другом, более крупном исследовании, J. Bermejo et al. (2014) у пациентов с ДКМП наблюдали более крупные и сильные вихревые потоки, чем в контрольной группе [23]. Предполагается, что из-за ремоделирования полости ЛЖ образующиеся увеличенные вихри способствуют улучшению конвективных потерь давления и облегчению транспорта крови [23]. Данное противоречие между выводами исследования J. O. Mangual et al. (2013) и J. Bermejo et al. (2014) можно объяснить небольшим количеством пациентов в первом исследовании, кроме этого в последних исследованиях сообщается об увеличении площади вихревых потоков при ДКМП [24, 30]. Особый интерес представляет использование методов оценки закрученного движения крови в контроле лечения пациентов с ДКМП. Так, до начала лечения у пациента с ДКМП в ЛЖ наблюдался большой вихрь во время диастолы, который после приема препаратов уменьшился и располагался в базальной части, способствуя более плавному оттоку крови [24]. Таким образом, при ДКМП во время диастолы в центре полости ЛЖ, как правило, наблюдается одиночный вихрь, который крупнее, округлее и устойчивее, чем у здоровых людей, с большей кинетической энергией [23, 24].

При другом виде кардиомиопатии – гипертрофической (ГКМП), проявляющейся гипертрофией миокарда при отсутствии других гемодинамических факторов нагрузки, также изменяются условия гемодинамики [21]. Е. Ю. Глазкова и др. (2021) с помощью метода 4D flow фазово-контрастной МРТ продемонстрировали, что у пациентов с ГКМП происходит уменьшение площади и скорости вихревого потока в обе фазы диастолы [25]. Также в литературе сообщается о снижении закрутки струи, заполняющей полость ЛЖ при гипертрофии, которая частично устраняется хирургическим методом коррекции (миоэктомией) [4].

Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) ассоциируется с возникновением сердечной недостаточности, при которой существенно нарушается гемодинамика и повышается риск тромбообразования. Согласно результатам исследования A. Demirkiran et al. (2022) у пациентов с ИМ отмечается значительно большее количество замедленного и остаточного кровотока и меньшие значения закрученности потоков крови по сравнению с контрольной группой [26]. В то же время у пациентов с ИМ и тромбом в ЛЖ средняя и пиковая систолическая завихренность на базальном уровне были значительно выше, чем у пациентов с ИМ и без тромбов. Результаты данного исследования можно объяснить тем, что у пациентов с тромбозом сам тромб, вероятно, мешает направлениям движения потоков крови. Также вихревое кольцо во время Е-волны (фазы медленного наполнения) было мень-

ше наклонено к ЛЖ в группе с тромбозом по сравнению с группой без него, что может означать то, что у пациентов с ИМ и тромбозом происходит менее эксцентричный приток через митральный клапан [26]. Примечательно, что у пациентов с ИМ с подъемом ST на ранней стадии гемодинамика сразу же изменяется и при этом наблюдается: 1) повышение вихревой кинетики и расхода энергии кровотока у индивидов с сохраненной функцией ЛЖ; 2) значительное снижение энергопотребления и вихревой динамики у индивидов на разных стадиях дисфункции ЛЖ [27]. Также, у пациентов с передним ИМ, анализ вихревого потока ЛЖ (глубина вихря $<0,45$) был полезен для выявления случаев с повышенным риском образования апикального тромба ЛЖ (с чувствительностью 73,3 % и специфичностью 71,1 %) [28].

Сердечная недостаточность

Нормальная анатомия и физиология сердца способствуют оптимизации формирования диастолических вихревых потоков, которые значительно нарушаются при сердечной недостаточности (СН) [29]. У пациентов с диастолической дисфункцией (например, при ДКМП) отмечается увеличение площади вихрей, которое, как полагают M. Sarashina-Motoi et al. (2021), связано скорее с потерей энергоэффективности без оптимального увеличения внешней работы при сердечной недостаточности, чем с эффективным увеличением внешней работы ЛЖ в нормальных сердцах [29, 30].

В исследовании Chan et al. (2021) сравнивали условия внутрижелудочкового кровотока в ЛЖ у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) и с группой здоровых пациентов [31]. У пациентов с ХСНнФВ обнаруживались более фрагментированные вихри непропорционального размера с меньшими индексированными площадями вихрей как во время систолы, так и во время диастолы. Кроме того, данные вихри располагались более апикально и свидетельствовали об ухудшении энергоэффективности.

При сравнении пациентов с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) и пациентов с диастолической дисфункцией отмечается: 1) апикальное, более сферическое и более крупное расположение вихрей у пациентов с диастолической дисфункцией; 2) у пациентов с диастолической дисфункцией часть вихревых потоков закручивается преимущественно в области верхушки ЛЖ, тогда как у пациентов ХСНсФВ наблюдается более организованное движение потоков крови в восходящую аорту с ускоренной скоростью потока [10, 32]. Другими словами, у пациентов с тяжелой СН, сопровождающейся диастолической дисфункцией, наблюдается большая масса рециркулирующего потока крови внутри желудочка, где вращающийся поток крови приводит к сохранению скорости, ориентированной в сторону от выводного тракта ЛЖ во время изоволюмического сокращения и ранней систолы [33]. У здоровых людей и у пациентов с ХСН с компенсированной работой ЛЖ вихревые потоки ограничиваются базальным уровнем ЛЖ во время диастолы и в конце диастолы перенаправляются в выносящий тракт [32, 33].

Особый интерес представляет поиск маркеров прогнозирования течения ХСН среди гемодинамических параметров. Так, цель исследования I. S. Kim et al. (2018) заключалась в оценке корреляции параметров вихревых потоков и прогнозирования серьезных неблагоприятных сердечных событий (MACE) [34]. Оценивался такой параметр кровотока как «колебания кинетической энергии» (KEF), который был определен как стандартное отклонение кинетической энергии и представляет собой степень регулярности потока или турбулентности. Низкий KEF свидетельствует о низкой энергоэффективности кровотока у больных с систолической дисфункцией с расширенной камерой. В многомерном анализе более высокий KEF был связан с более низким риском MACE (отношение рисков=0,18, 95 % доверительный интервал: 0,04–0,97, $p=0,046$). Добавление KEF к модели с обычными параметрами (например, возраст, диабет, фракция выброса и отношение E/e') значительно улучшило ее информативность. Повышение количественного параметра вихревого потока левого желудочка, KEF, определяемого с помощью контрастной эхокардиографии, связано с более низким риском MACE и улучшением функционального состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [34].

Клапанные пороки сердца

Важной областью исследования внутрисердечной гемодинамики является обследование пациентов с различными пороками и протезами клапанов. В исследовании R. Faludi et al. (2010) было проанализировано, каким образом различные виды протезов митрального клапана изменяют картину кровотока в ЛЖ [35]. У пациентов с двухстворчатными протезами и биопротезами клапанов наблюдается доминирующий приток крови через отверстие митрального клапана, что приводит к возникновению большого вращающегося вихря в противоположном направлении по сравнению с нормальным [35]. В исследовании K. Nakashima et al. (2017) установлено, что правильное анатомическое расположение протеза митрального клапана приводило к сохранению нормального закрученного движения [36]. В доступной литературе нам удалось найти информацию о влиянии системы для реконструкции митрального клапана «MitraClip» на внутрисердечную гемодинамику ЛЖ. Так, после установки MitraClip наблюдается уменьшение регургитации митрального клапана и возникновение двух расходящихся потоков крови, формирующих закрученный против часовой стрелки поток и зоны рециркуляции ниже протеза, что может повышать турбулентность и риск тромбообразования [37].

Стоит отметить, что методы визуализации закрученного движения потоков крови в ЛЖ могут также быть полезными при диагностике врожденных пороков сердца у детей [38].

Обсуждение

Закрученное движение крови является основным механизмом движения потоков крови в полости левого желудочка. Данный вид движения крови сопро-

вождается образованием совокупности вихрей, которые способствуют закрутке потоков крови и их эффективному перемещению вокруг центральной оси [4, 7, 8]. Вихревое движение крови следует отличать от турбулентного движения, которое представляет собой хаотическое движение вихревых образований с различными характеристиками [7]. Вихри представляют собой динамические структуры, которые модулируют преобразование и передачу КЭ [10]. К преимуществам закрученного движения относят: 1) повышение стабильности ламинарного потока; 2) уменьшение пристеночной турбулентности; 3) торможение тромбообразования; 4) обеспечение эффективного сохранения кинетической энергии крови во время сердечного цикла [10, 39, 40]. При обследовании пациентов, у которых наблюдается образование вихревых потоков, обнаруживается меньше органических заболеваний сердца, меньший объем ЛП и ЛЖ по сравнению с пациентами без вихревых потоков [41].

Слаженный механизм формирования закрученного движения крови в ЛЖ включает: 1) раннее закручивание потока крови в ЛП; 2) эксцентрическое положение устья митрального клапана, которое способствует развитию слоя сдвига на задних краях клапана, особенно на его передней створке, и закручиванию струи; 3) сокращение ЛП, способствующее циркуляции крови в ЛЖ; 4) сокращение двух групп трабекул в ЛЖ, способствующих формированию вторичных вихревых потоков и их циркуляции [4, 7, 9, 10]. Таким образом, координированное сокращение внутренних структур полости ЛЖ в течение всего сердечного цикла представляет собой эффективный механизм циркуляции потоков крови.

Остается неизученным ряд вопросов, в частности роль систолы ЛП в формировании вихревых потоков. Ряд исследователей сообщает, что при сокращении ЛП создается второе вихревое кольцо, которое способствует циркуляции остаточного объема крови [7]. В свою очередь, другие исследователи считают, что систола ЛП гемодинамически незначима и обеспечивает только постоянную вогнутость обтекаемой поверхности, поддерживая, таким образом, условия для формирования закрученного течения и исключая эпизоды пролабирования стенки при быстром опустошении левого предсердия в фазу быстрого изгнания в ЛЖ [4]. Другими словами, остается непонятным, является ли позднее вихревое кольцо вновь образованным за счет систолы ЛП или же это продолжение раннего вихревого кольца. В исследовании M. S. Elbaz et al. (2014) у 88 % пациентов было обнаружено формирование вихревого кольца при систоле ЛП, когда у остальных пациентов его отсутствие, предположительно, было обусловлено возрастной высокой частотой сердечных сокращений и последующей ограниченной продолжительностью фазы медленного наполнения, что может не позволить развиваться градиенту желудочкового давления, необходимому для образования вихревого потока [42]. При этом с возрастом вихрь, возникающий в фазу медленного наполнения, становится доминирующим и, как считают JSK Chan et al., объясняется возрастным увеличением наполнения ЛЖ за счет систолы ЛП.

Другим вопросом, требующим дальнейшего изучения, является анализ роли внутренних структур ЛЖ в тромбообразовании. В литературе представлены противоречивые данные, свидетельствующие как о защитной функции трабекул и сосочковых мышц, так и о создании благодаря им наличию условий для тромбообразования [12–16].

Исследование закрученного движения крови у пациентов с клапанными заболеваниями, ИМ, ХСН, кардиомиопатиями и т.д. в перспективе может являться дополнительным методом диагностики и контроля лечения данных заболеваний, а чувствительные стандартизированные показатели «здорового» вихреобразования предстоит утвердить и проверить в будущих исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Гатаулин Я.А., Смирнов Е.М., Молочников В.М., Михеев А.Н. Структура трехмерного течения с локальной турбулентностью в области разветвления канала круглого сечения // Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Сер.: Физико-математические науки. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 81–94. [Gataulin YaA, Smirnov EM, Molochnikov VM, Mikhayev AN. The structure of a 3D flow with local turbulence in the branching juncture of a circular-section channel. St. Petersburg State Polytechnical University Journal. Physics and Mathematics. 2022;15(4):81-94. (In Russ.)]. Doi: 10.18721/JPM.15406.
2. Parker LP, Svensson Marcial A, Brismar TB, Broman LM, Prahl Wittberg L. Computational Fluid Dynamics of the Right Atrium: A Comparison of Modeling Approaches in a Range of Flow Conditions. *ASME J of Medical Diagnostics*. 2022;5(3):031108. Doi: 10.1115/1.4054526.
3. Saqr KM, Tupin S, Rashad S et al. Physiologic blood flow is turbulent. *Sci Rep*. 2020;10(1):15492. Doi: 10.1038/s41598-020-72309-8.
4. The Hydrodynamics of a Swirling Blood Flow in the Left Heart and Aorta / Agafonov AV, Talygin EA, Bockeria LA, Gorodkov AY. *Acta Naturae*. 2021;13(4):4-16. Doi: 10.32607/actanaturae.11439.
5. Kilner P, Yang GZ, Wilkes A et al. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature*. 2000;404(6779):759-776. Doi: 10.1038/35008075.
6. Kheradvar A, Pedrizzetti G. Vortex formation in the heart. Vortex formation in the cardiovascular system. London, Springer. 2012:45-53. Doi: 10.1007/978-1-4471-2288-3_3.
7. Mele D, Smarrazzo V, Pedrizzetti G et al. Intracardiac Flow Analysis: Techniques and Potential Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(3):319-332. Doi: 10.1016/j.echo.2018.10.018.
8. Baysan O, Ocakli EP, Saglam Ya, Altuner TK. Advances in echocardiography: global longitudinal strain, intra-cardiac multidirectional flow imaging and automated 3d volume analysis. *Heart, Vessels and Transplantation*. 2018;2(4):113-122. Doi: 10.24969/hvt.2018.83.
9. Sperlongano S, D'Andrea A, Mele D et al. Left Ventricular Deformation and Vortex Analysis in Heart Failure: From Ultrasound Technique to Current Clinical Application. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5):892. Doi: 10.3390/diagnostics11050892.
10. Pedrizzetti G, La Canna G, Alfieri O, Tonti G. The vortex—an early predictor of cardiovascular outcome? *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(9):545-553. Doi: 10.1038/nrcardio.2014.75.
11. Rodríguez Muñoz D, Moya Mur JL, Fernández-Golfin C et al. Left ventricular vortices as observed by vector flow mapping: main determinants and their relation to left ventricular filling. *Echocardiography*. 2015;32(1):96-105. Doi: 10.1111/echo.12584.
12. Vedula V, Seo JH, Lardo AC, Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theor Comput Fluid Dyn*. 2016;30:3-21. Doi: 10.1007/s00162-015-0349-6.
13. Sacco F, Paun B, Lehmkühl O et al. Left Ventricular Trabeculations Decrease the Wall Shear Stress and Increase the Intra-Ventricular Pressure Drop in CFD Simulations. *Front Physiol*. 2018;9:458. Doi: 10.3389/fphys.2018.00458.
14. Paun B, Bijmens B, Butakoff C. Relationship between the left ventricular size and the amount of trabeculations. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2018;34(3). Doi: 10.1002/cnm.2939.
15. Yamada T, Hayase T, Miyauchi S et al. Numerical analysis of the effect of trabeculae carneae models on blood flow in a left ventricle model constructed from magnetic resonance images. *JBSE*. 2018;13(2):00517-00597. Doi: 10.1299/jbse.17-00597.
16. Miyauchi S, Hosoi K et al. Numerical analysis of hemodynamic changes and blood stagnation in the left ventricle by internal structures and torsional motion. *AIP Advances*. 2023;13(4):045105. Doi: 10.1063/5.0143833.
17. Föll D, Taeger S, Bode C, Jung B, Markl M. Age, gender, blood pressure, and ventricular geometry influence normal 3D blood flow characteristics in the left heart. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(4):366-373. Doi: 10.1093/ehjci/jes196.
18. Chan JSK, Lau DHH, Fan Y, Lee AP. Age-Related Changes in Left Ventricular Vortex Formation and Flow Energetics. *J Clin Med*. 2021;10(16):3619. Doi: 10.3390/jcm10163619.
19. Rutkowski DR, Barton GP, François CJ, Aggarwal N, Roldán-Alzate A. Sex Differences in Cardiac Flow Dynamics of Healthy Volunteers. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(1):e190058. Doi: 10.1148/ryct.2020190058.
20. Fiorencis A, Pepe M, Smarrazzo V et al. Noninvasive Evaluation of Intraventricular Flow Dynamics by the Hyper-Doppler Technique: First Application to Normal Subjects, Athletes, and Patients with Heart Failure. *J Clin Med*. 2022;11(8):2216. Doi: 10.3390/jcm11082216.
21. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-276. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
22. Mangual JO, Kraigher-Krainer E, De Luca A et al. Comparative numerical study on left ventricular fluid dynamics after dilated cardiomyopathy. *J Biomech*. 2013;46(10):1611-1617. Doi: 10.1016/j.jbiomech.2013.04.012.
23. Bermejo J, Benito Y, Alhama M et al. Intraventricular vortex properties in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(5):H718-H729. Doi: 10.1152/ajpheart.00697.2013.
24. Nabeta T, Itatani K, Miyaji K, Ako J. Vortex flow energy loss reflects therapeutic effect in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(11):637. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu394.
25. Глазкова Е.Ю., Дарий О.Ю., Александрова С.А. и др. 4D flow MPT в оценке диастолического кровотока в левом желудочке у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Мед. визуализация. – 2019. – Т. 23,

№ 4. – С. 42–49. [Glazkova EU, Dariy OYu, Aleksandrova SA, Makarenko VN, Bockeria LA. Assessment of left ventricular diastolic flow in hypertrophic cardiomyopathy by 4D flow MRI. *Med. Visualization*. 2019;23(4):42-49. (In Russ.)]. Doi: 10.24835/1607-0763-2019-4-42-49.

26. Demirkiran A, Hassell MECJ, Garg P et al. Left ventricular four-dimensional blood flow distribution, energetics, and vorticity in chronic myocardial infarction patients with/without left ventricular thrombus. *Eur J Radiol*. 2022;150:110233. Doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110233.

27. Agati L, Cimino S, Tonti G et al. Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1203-1212. Doi: 10.1093/ehjci/jeu106.

28. Son JW, Park WJ, Choi JH et al. Abnormal left ventricular vortex flow patterns in association with left ventricular apical thrombus formation in patients with anterior myocardial infarction: a quantitative analysis by contrast echocardiography. *Circ J*. 2012;76(11):2640-2646. Doi: 10.1253/circj.cj-12-0360.

29. Arvidsson PM, Kovács SJ, Töger J et al. The shape of the healthy heart is optimized for vortex ring formation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):O23. Doi: 10.1186/1532-429X-18-S1-O23.

30. Sarashina-Motoi M, Iwano H, Motoi K et al. Functional significance of intra-left ventricular vortices on energy efficiency in normal, dilated, and hypertrophied hearts. *J Clin Ultrasound*. 2021;49(4):358-367. Doi: 10.1002/jcu.22938.

31. Chan JSK, Lau DHH, Fan Y, Lee AP. Fragmented Vortex in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prospective Vector Flow Mapping Study. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(4):982-988. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.12.001.

32. Suwa K, Saitoh T, Takehara Y et al. Intra-left ventricular flow dynamics in patients with preserved and impaired left ventricular function: Analysis with 3D cine phase contrast MRI (4D-flow). *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(6):1493-1503. Doi: 10.1002/jmri.25315.

33. Carlhäll CJ, Bolger A. Passing strange: flow in the failing ventricle. *Circ Heart Fail*. 2010;3(2):326-331. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.911867.

34. Kim IC, Hong GR, Pedrizzetti G, Shim CY, Kang SM, Chung N. Usefulness of Left Ventricular Vortex Flow Analysis for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure: A Quantitative Vorticity Imaging Study Using Contrast Echocardiography. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(9):1951-1959. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.05.015.

35. Faludi R, Szulik M, D'hooge J et al. Left ventricular flow patterns in healthy subjects and patients with prosthetic mitral valves: an in vivo study using echocardiographic particle image velocimetry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(6):1501-1510. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.060.

36. Nakashima K, Itatani K, Kitamura T et al. Energy dynamics of the intraventricular vortex after mitral valve surgery. *Heart Vessels*. 2017;32(9):1123-1129. Doi: 10.1007/s00380-017-0967-6.

37. Gooden SC, Hatoum H, Boudoulas KD, Vannan MA, Dasi LP. Effects of MitraClip Therapy on Mitral Flow Patterns and Vortex Formation: An In Vitro Study. *Ann Biomed Eng*. 2022;50(6):680-690. Doi: 10.1007/s10439-022-02944-x.

38. Marchese P, Cantinotti M, Van den Eynde J et al. Left ventricular vortex analysis by high-frame rate blood speckle tracking echocardiography in healthy children and in congenital heart disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021;37:100897. Doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100897.

39. Li Y, Shi G, Du J, Wang J, Bian P. Analysis and preparation of rotational flow mechanism of artificial blood vessel with spiral folds on inner wall. *Biomech Model Mechanobiol*. 2019;18(2):411-423. Doi: 10.1007/s10237-018-1092-x.

40. Kim I-C, Hong G-R. Intraventricular Flow: More than Pretty Pictures. *Heart failure clinics*. 2019;15(2):257-265. Doi: 10.1016/j.hfc.2018.12.005.

41. Suwa K, Saitoh T, Takehara Ya et al. Characteristics of intra-left atrial flow dynamics and factors affecting formation of the vortex flow – analysis with phase-resolved 3-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(1):144-152. Doi: 10.1253/circj.CJ-14-0562.

42. Elbaz MS, Calkoen EE, Westenberg JJ, Lelieveldt BP, Roest AA, van der Geest RJ. Vortex flow during early and late left ventricular filling in normal subjects: quantitative characterization using retrospectively-gated 4D flow cardiovascular magnetic resonance and three-dimensional vortex core analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):78. Doi: 10.1186/s12968-014-0078-9.

Информация об авторах

Милиуков Владимир Ефимович – д-р. мед. наук, профессор, исполняющий обязанности зав. кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, e-mail: Milyucov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8552-6727.

Брюханов Валерий Александрович – студент Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, E-mail: bryuhanov02@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8445-3688.

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

Authors information

Milyukov Vladimir Ye. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Head, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia, e-mail: Milyucov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8552-6727.

Bryukhanov Valery A. – Student, Institute of Clinical Medicine named after N. V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia, e-mail: bryuhanov02@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8445-3688.

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

А. А. ГАРАНИН, В. С. РОГОВА, П. С. ИВАНЧИНА,
Е. О. ТОЛКАЧЕВА

Веб-фотоплетизмография: возможности и перспективы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия
443099, Россия, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89
E-mail: sameagle@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.07.23 г.; принята к печати 15.09.23 г.

Резюме

Настоящий литературный обзор посвящен возможностям применения в клинической практике новой модификации фотоплетизмографии – ее веб-версии. Использование современных инновационных методик в форме фото/видеофиксации кожного покрова человека позволяет проводить бесконтактную и удаленную оценку основных физиологических показателей состояния его здоровья. Особое значение данный подход приобретает в условиях дефицита медицинских работников, территориальной разобщенности врача и пациента, ограничениях в посещении лечебных учреждений при возникновении эпидемий/пандемий инфекционных заболеваний и способствует развитию и внедрению телемедицинских технологий в повседневную работу медицинских специалистов. В статье рассмотрены возможности применения веб-фотоплетизмографии для оценки микроциркуляции (веб-капилляроскопия), сердечного ритма и других показателей (частота дыхания, частота пульса, сатурация, температура тела и т. д.). Веб-фотоплетизмография является чувствительным, простым и эффективным методом регистрации жизненно важных функций организма. Уже доказаны его эффективность для использования в качестве перспективного скринингового метода выявления нарушений ритма и возможность измерения артериального давления. Описано потенциальное применение не только видео-, но и фотоматериалов, например, для выявления сердечно-сосудистых заболеваний. Не менее перспективной является возможность применения метода в совокупности с теплотрией. Учитывая широкое распространение и доступность различных девайсов, необходимо дальнейшее изучение возможностей применения веб-камер и мобильных устройств в медицинской практике. Особый интерес представляет разработка и внедрение в рутинную практику медицинских изделий, позволяющих проводить удаленную неинвазивную раннюю диагностику хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: веб-фотоплетизмография, веб-капиллярография, визуализирующая фотоплетизмография, анализ видеозображений лица, термография

Для цитирования: Гаранин А. А., Рогова В. С., Иванчина П. С., Толкачева Е. О. Веб-фотоплетизмография: возможности и перспективы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):11–16. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-11-16.

A. A. GARANIN, V. S. ROGOVA, P. S. IVANCHINA,
E. O. TOLKACHEVA

Web photoplethysmography: opportunities and prospects

Samara State Medical University, Samara, Russia
89, Chapaevskaya str., Samara, Russia, 443099
E-mail: sameagle@yandex.ru

Received 12.07.23; accepted 15.09.23

Summary

Abstract. This literature review is devoted to the possibilities of using in clinical practice a new modification of photoplethysmography – its web version. The use of modern innovative techniques in the form of photo/video fixation of the human skin allows for contactless and remote assessment of the main physiological indicators of human health. This approach is of particular importance in conditions of shortage of medical workers, territorial separation of doctors and patients, restrictions in visiting medical institutions in the event of epidemics/pandemics of infectious diseases and it contributes to the development and implementation of telemedicine technologies in the daily work of medical specialists. The article discusses the possibilities of using web photoplethysmography to assess microcirculation (web capillaroscopy), heart rate and other indicators (respiratory rate, pulse rate, saturation, body temperature, etc.). Web photoplethysmography is a sensitive, simple and effective method of registering vital body functions. Its effectiveness as a possible screening method for detecting rhythm disturbances and its prospects in using blood pressure measurement has already been proven. The possibility of using not only video, but also photographic materials, for example, for the detection of cardiovascular diseases, is also described. No less promising is the possibility of using the method in conjunction with thermometry. The importance of studying aspects of web photoplethysmography is seen in the need to activate the processes of import substitution and technological sovereignty, as one of the main paradigms of our country's development. It is obvious that the development of contactless research methods is one of

the priorities in modern healthcare. Given the widespread availability of various devices, it is necessary to further explore the possibilities of using webcams and mobile devices in medical practice. The development and introduction into routine practice of medical devices that allow remote non-invasive early diagnosis of chronic non-communicable diseases is of special interest.

Keywords: *web photoplethysmography, web capillarography, visualizing photoplethysmography, analysis of facial video images, thermography*

For citation: Garanin A. A., Rogova V. S., Ivanchina P. S., Tolkacheva E. O. Web photoplethysmography: opportunities and prospects. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;22(4):11–16. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-11-16.

Введение

В настоящее время в нашей стране реализуется «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации», в рамках которой выполняется ряд федеральных проектов, в число которых входит проект «Развитие сети национальных исследовательских центров и внедрение инновационных технологий». Настоящий проект направлен на разработку отечественных инновационных методов исследования и их внедрение в практическое здравоохранение для увеличения качества и доступности медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, обеспечивающей сохранение и повышение здоровья и качества жизни населения. Данная парадигма отвечает целям и задачам национального проекта «Здравоохранение» и концепции стратегии импортозамещения, импортоопережения и технологического суверенитета как основного аспекта безопасности нашей страны.

С начала XXI в. функциональная диагностика переживает ренессанс, преимущественно за счет значительных прорывов в области микроэлектроники и компьютерных технологий. Во всем мире в последние годы предпочтение отдается простым и бесконтактным методам исследования жизненно важных функций организма человека, позволяющим проводить регулярные или непрерывные наблюдения за состоянием здоровья пациентов. Большая часть таких методов основана на последних достижениях биофотоники. Например, фотоплетизмография (ФПГ), лазерная доплеровская флоуметрия, термография высокого разрешения и многие другие [1, 2].

Одно из самых интересных и перспективных направлений в развитии диагностических методов исследования – это возможность анализа фото- и видеоматериалов, полученных с помощью стандартной камеры смартфона или ноутбука [3]. Данные девайсы с каждым годом получают все более широкое распространение среди всех слоев населения, а их технологические характеристики улучшаются с каждой новой моделью, в том числе – возможности веб-камер, встроенных в подобные устройства. Высокое качество фотографий и видеозаписей, выполненных с помощью личных мобильных устройств, делает их доступными для оценки различных функций организма.

Поиск информации проводился в электронных библиографических базах биомедицинских исследований PubMed, РИНЦ, КиберЛеника. Было проанализировано 53 литературных источника за период 2013–2023 гг. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: веб-капиллярография, веб-фотоплетизмография, визуализирующая фотоплетизмография, анализ видеозображений лица, pulse wave extraction, термография. Отбирались сведения из

печатных работ, соответствующих критериям оригинальных исследований, а именно рандомизированные клинические исследования и проспективные наблюдательные исследования, посвященные искомому методу. По результатам поиска и анализа литературных источников, 32 научные работы были отобраны как соответствующие критериям поиска и включены в настоящий литературный обзор.

История развития и становление метода фотоплетизмографии

ФПГ – это оптический метод изучения плотности ткани и определения объема крови в микрососудистом русле. Основа веб-капилляроскопии и веб-ФПГ – измерение разности контрастности пикселей при анализе видеозаписи кожного покрова. До развития бесконтактной ФПГ для проведения исследования применялись источники красного и инфракрасного излучения. В отличие от зеленого и синего диапазонов они глубже проникали в ткань и являлись более информативными. Однако при дистанционной ФПГ наибольшее отношение сигнал/шум обеспечивает источник в зеленом спектре. Это объясняется тем, что оксигемоглобин и дезоксигемоглобин более интенсивно поглощают излучение зеленой области, чем любой другой. В результате при возрастании объема крови в сосуде отраженная часть света значительно уменьшается, что приводит к формированию большей амплитуды пульсаций, получаемых при анализе сигнала в зеленом спектре, чем в синем или красном. Кроме того, использование синего диапазона приводит к образованию большого количества шумов, качественно снижающих достоверность получаемых результатов [4].

Основа для возникновения данного метода была заложена еще в 1938 г., когда появилось первое описание применения «фотоэлектрической плетизмографии» для измерения кровоснабжения участка ткани. Используя красные и инфракрасный спектры, Hertzman A. B., автор метода, смог зарегистрировать пульсации отраженного света, соответствующие пульсациям крови в микроциркуляторном русле [5].

Первые упоминания об использовании ФПГ для анализа видеоматериалов появились в 2010 г. Тогда с помощью данного метода удалось провести измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Авторы использовали сравнительно новый на тот момент способ устранения артефактов или «шума» физиологического сигнала – слепое разделение источников с помощью независимого компонентного анализа. Подобный подход позволил значительно уменьшить влияние движения и особенностей освещения на конечный результат [6]. Дальнейшие исследования расширили список показателей, получаемых при ана-

лизе записей с веб-камеры. Появилась возможность измерения частоты дыхательных движений и уровня сатурации, проведения оценки микроциркуляции в коже и анализа сердечного ритма [7].

Изначально для визуализирующей ФПГ использовали специальные монохромные камеры с внешней зеленой подсветкой или применяли светодиодную кольцевую лампу, что обеспечивало высокое качество освещения и снижение влияния на полученные результаты внешних факторов. Однако подобная аппаратура имеет высокую стоимость и определенную сложность в использовании. Для решения данной проблемы проводились исследования возможности проведения анализа видеоматериалов, снятых с помощью стандартной веб-камеры, использующейся в смартфонах и ноутбуках. Широкое распространение подобных гаджетов среди почти всех слоев населения дает предпосылки для будущего использования данного метода в качестве скринингового [8, 9]. Основная сложность его применения – артефакты или «шумы», возникающие при проведении анализа видеоматериалов. Особенности освещения, тени и микродвижения являются важными факторами, снижающими достоверность результатов при обычных способах анализа. Один из способов решения данной проблемы – применение вейвлет-анализа вместо использующегося ранее классического преобразования Фурье [10]. Любые объекты живой природы отличаются сложным и нерегулярным поведением, их характеристики постоянно и хаотично меняются во времени, что значительно усложняет возможности их изучения. Вейвлет-анализ позволяет нивелировать данное влияние при обработке полученных сигналов (в нашем случае – записи камеры) за счет использования в качестве базиса для разложения сигнала функции, локализованной по времени и частоте. Таким образом, время и частота воспринимаются как независимые переменные, что позволяет достоверно оценивать характеристики живых объектов, постоянно меняющиеся во времени [11].

Веб-капилляроскопия

Для полного понимания природы регистрируемых с помощью оценки видеоматериалов показателей необходимо четко понимать, что собой представляет изучаемая область. Так как чаще всего при применении бесконтактного анализа используются волны в диапазоне зеленого цвета, то глубина проникновения сигнала ниже, чем при контактных методах. При таком подходе мы можем визуализировать и исследовать часть микроциркуляторного русла, залегающего на глубине до 120 мкм от поверхности кожи. Таким образом, полноценной оценке подвергаются капилляры переходного отдела кровеносного русла, которые обеспечивают переход артериол в вены. В данных сосудах реализуются процессы фильтрации и реабсорбции, переход артериальной системы в венозную, что делает их своеобразным «полюсом» сердца в большом круге кровообращения. При этом кровотоки в исследуемых областях носят колебательный характер, обусловленный влиянием различных механизмов регуляции гемодинамики на мышечный

элемент микроциркуляторного русла, – в большей степени прекапиллярные артериолы. Сами капилляры мало влияют на гемодинамику кровотока, так как представляют собой монослой эндотелиальных клеток, неспособных к самостоятельному сокращению.

Скорость капиллярного кровотока – важный, но сложный для корректной оценки показатель состояния сердечно-сосудистой системы. Движения эритроцитов в сосуде накладываются на постоянные хаотичные изменения кожного покрова, что вызывает значительные помехи, ограничивающие проведение измерения. Решение данной проблемы предоставили в 2019 г. И. П. Гуров и др., предложив использовать метод «опорного кадра» [12]. Для проведения анализа каждого изображения используется набор определенных кадров, названных «опорными», относительно которых проводится оценка всех остальных кадров. Таким образом, мы можем компенсировать оптические шумы, возникающие из-за взаимного смещения изображений, и провести их выравнивание для дальнейшего анализа. Чаще всего для изучения использовалась съемка акральных зон (кисти рук, реже – стопы) и кожи лба [13].

Большой интерес представляет тот факт, что регуляция гемодинамики в данных областях осуществляется различным влиянием симпатической и парасимпатической систем. При проведении дыхательного теста для оценки влияния симпатической нервной системы было обнаружено [14], что амплитуда колебаний кожи лба, вызванных кровотоком, возрастала только на частоте 0,1 Гц, тогда как в коже пальца данное явление наблюдалось также в диапазоне 0,04 Гц. При совершении глубокого быстрого вдоха для оценки вазомоторного рефлекса, в микроциркуляторном русле пальца происходило снижение кровотока на 30–40 %, тогда как на лице никаких изменений выявлено не было. Также было показано, что парасимпатическая система имеет влияние на гемодинамику только в коже лба. При проведении пробы с 30-секундной задержкой дыхания в микроциркуляторном русле кожи пальца наблюдалась вазоконстрикторная реакция, что привело к снижению кровотока на 60 %. В области лба подобной реакции выявлено не было, более того, в отдельных случаях регистрировалась незначительная вазодилатация и прирост кровотока на 10–15 % и на 15–20 с. Полученные результаты демонстрируют, что влияние симпатической нервной системы гораздо выше в акральных зонах, чем в коже лицевой части головы. Можно сделать вывод о том, что исследование кровотока кожи пальца и лба позволяет комплексно оценить функцию различных механизмов регуляции кровообращения.

Еще один важный момент – система кровоснабжения. В целом кожа головы получает питание из бассейна наружной сонной артерии. Однако центральная область лба кровоснабжается от внутренней сонной артерии. Существуют также отдельные исследования, результаты которых доказывают, что перфузия правой и левой области лба существенно отличается при поражении разных половин головного мозга [15]. Таким образом, исследование видеоматериалов кожи лба может быть перспективным методом в изучении

церебрального кровотока и функционирования бассейна внутренних сонных артерий, особенно при использовании технологий машинного обучения.

Оценка сердечного ритма

В 2018 г. Bryan P. Yan et al. провели исследование по оценке эффективности и достоверности нового метода выявления фибрилляции предсердий с помощью веб-камеры смартфона и приложения «Cardiio Rhythm». Проводились сравнения результатов, полученных при видеозаписи пальца, лица и проведении стандартной 12-канальной ЭКГ. Каждая запись длилась 20 с. Результаты исследования показали высокую достоверность измерений, сделанных с помощью камеры смартфона. Чувствительность приложения «Cardiio Rhythm» по сравнению с ЭКГ составила 87–98 %, а специфичность 91–98 %. Отрицательные прогностические значения составили 97 %, положительные – 92 %. При сравнении эффективности анализа видеоматериалов было установлено, что количество ложноположительных результатов при анализе записи лица было достоверно ниже (4,2 %), чем при пальцевой ФПГ. Минусом данного метода является снижение качества проводимого исследования в домашних условиях (ручная съемка, недостаточное освещение, множество движений, приводящих к возрастанию «шумов»). Кроме того, некоторые иные нарушения ритма, такие как экстрасистолия или наличие эктопических очагов, плохо дифференцируются данным приложением, что и приводило в большинстве случаев к возникновению ложноположительных результатов [16, 17]. Продолжив изучение возможностей веб-ФПГ в выявлении нарушений ритма, ученые установили, что данный метод позволяет проводить анализ записей лица не только одного человека, но и целой группы людей. В результате проведенного исследования при сравнении со стандартной ЭКГ чувствительность метода составила 93,8 %, а специфичность – 98,1 %. Данный подход требует более длительной записи и максимальной неподвижности исследуемых пациентов, а также дополнительного проведения ЭКГ при выявлении подозрения на фибрилляцию предсердий в качестве подтверждающего метода. Также проводилось изучение возможности применения веб-ФПГ при проведении нейроэлектростимуляции [18]. Необходимы дальнейшие исследования по применению данного метода в домашних условиях и клинической практике. Однако полученные результаты позволяют сделать вывод, что простой и бесконтактный метод анализа сердечного ритма, интегрированный в обычный смартфон, может в дальнейшем стать высокоэффективным скрининговым методом для раннего выявления фибрилляции предсердий среди широких слоев населения [19]. Данная возможность в 2021 г. была подтверждена Международным обществом холтеровской и неинвазивной электрокардиологии, Обществом сердечного ритма, Европейской ассоциацией сердечного ритма и Азиатско-Тихоокеанским обществом сердечного ритма в статье, посвященной комплексной оценке современных возможностей использования mHealth в лечении аритмии [20, 21].

Оценка иных показателей

В 2019 г. Hong Luo et al. разработали и испытали новые вычислительные модели для определения величины артериального давления (АД) по видеозаписям лица, снятым веб-камерой смартфона [22]. Диапазон погрешности данного метода по сравнению с эталонным, полученным от обычного тонометра, составил 0,39–7,3 мм рт. ст. для систолического АД, 0,2–6,0 мм рт. ст. для диастолического АД и 0,52–6,42 мм рт. ст. для пульсового АД. Подобные результаты показывают достаточный уровень достоверности данного метода для его дальнейшего использования в медицинской практике. Однако при проведении данного клинического исследования все измерения проводились среди совершеннолетних людей со значениями АД, находящимися в пределах нормы. Необходимо продолжить изучение разработанных методов вычисления, для оценки чувствительности и специфичности анализа видеозаписи лица в определении уровня АД, выходящего за пределы нормы [23, 24].

Высокой информативностью данный метод обладает при измерении ЧСС. Так, было проведено клиническое исследование, доказавшее, что результаты, полученные при веб-ФПГ, обладают высокой достоверностью, а оптимальными зонами для проведения измерения являются области губ, носа и переносицы [25, 26].

Не только видеозапись, но и фотографии, сделанные с помощью телефона, имеют определенную диагностическую ценность. Китайские ученые в 2019 г. в своей статье представили результаты двухлетнего исследования, посвященного разработке и апробации алгоритма для выявления ишемической болезни сердца (ИБС) по фотографиям лица, выполненным в трех проекциях. По результатам исследования чувствительность метода составила 80 % по сравнению с эталонным рентгенологическим, а специфичность – 54 %. Данные показатели превышают диагностическую ценность ранее используемых шкал Diamond-Forrester и CAD Consortium [27].

Информативность анализа записей с веб-камеры можно значительно расширить за счет интеграции ее с другими устройствами для изучения различных функций организма человека. Так, высокую перспективность показывает в настоящее время теплотрия. Еще с начала века проводились различные исследования по применению тепловизорных камер в функциональной диагностике [28]. Было доказано, что при развитии злокачественных новообразований, воспалительных или инфекционных процессов изменение температуры предшествует формированию морфологических изменений в организме. Таким образом, регистрация и анализ изменений естественного излучения тела человека проспективно может стать эффективным методом ранней диагностики каких-либо патологических процессов. В 2017 г. было проведено исследование возможностей применения термографической визуализации и анализа динамических процессов по записи лица [29]. Изучение процессов микроциркуляции, потоотделения и дыхания позволяло делать выводы об основных психофизических

показателях личности. Была доказана возможность достоверного анализа изменений активности нервной системы и их корреляция с течением эмоциональных реакций, подтверждена высокая точность количественного измерения частоты дыхания, однако только в спокойном состоянии. В стрессовой ситуации достоверность определения частоты дыхания значительно снижается. Вместе с тем для исследования процесса микроциркуляции метод термографической визуализации оказался малоэффективен, так как локальные движения человека и тепловое излучение поверхности кожи создают «шум», чрезмерный для современных алгоритмов вычисления, и перекрывают быстро затухающие тепловые волны подкожного кровотока [30–32].

Заключение

Применение анализа видеозаписей, сделанных с помощью стандартных камер смартфонов и ноутбуков, представляет большой научный интерес. Значительное количество исследований, посвященных данной теме, доказывает высокую чувствительность и специфичность подобного метода по сравнению с эталонными контактными методами, чаще всего применяющимися в медицинской практике. Веб-капилляроскопия позволяет эффективно изучать микроциркуляторное русло, проводить оценку влияния симпатической и парасимпатической систем на гемодинамику, сделать вывод о состоянии церебрального кровотока.

Веб-ФПГ является чувствительным, простым и эффективным методом регистрации жизненно важных функций организма. Уже доказана его эффективность в использовании в качестве возможного скринингового метода выявления фибрилляции предсердий даже по видеозаписи группы людей, перспективность в использовании измерения АД. Описана возможность использования не только видео, но и фотоматериалов, например, для выявления ИБС. Не менее перспективной является возможность применения метода в совокупности с теплотрией.

Развитие бесконтактных методов исследования является одним из приоритетных направлений в современном здравоохранении. Учитывая широкое распространение и доступность различных девайсов, необходимо дальнейшее изучение возможностей применения веб-камер и мобильных устройств в медицинской практике.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Rong Y, Theofanopoulos PC, Trichopoulos GC, Bliss DW. A new principle of pulse detection based on terahertz wave plethysmography. *Sci Rep*. 2022;15:12(1):6347. Doi: 10.1038/s41598-022-09801-w.
2. Волков И.Ю., Сагайдачный А.А., Фомин А.В. Фотоплетизмографическая визуализация гемодинамики и двухмерная оксиметрия // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 15–45. [Volkov IYu, Sagaidachnyi AA, Fomin AV.

Photoplethysmographic imaging of hemodynamics and two-dimensional oximetry. Izvestiya of Saratov University. Physics. 2022;22(1):15-45. (In Russ.)]. Doi: 10.18500/1817-3020-2022-22-1-15-45.

3. Yan Y, Ma X, Yao L, Ouyang J. Noncontact measurement of heart rate using facial video illuminated under natural light and signal weighted analysis. *Biomed Mater Eng*. 2015; 26(1):903-909. Doi: 10.3233/BME-151383.
4. Qiao D, He T, Hu B, Li Y. Non-contact physiological signal detection using continuous wave Doppler radar. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1):993-1000. Doi: 10.3233/BME-130896.
5. Hertzman AB. The blood supply of various skin areas as estimated by the photoelectric plethysmograph. *Am J Physiol*. 1938;124(2):328-340. Doi: 10.1152/ajplegacy.1938.124.2.328.
6. Poh MZ, McDuff DJ, Picard RW. Non-contact, automated cardiac pulse measurements using video imaging and blind source separation. *Optics Express*. 2010;18(10):10762-10774. Doi: 10.1364/OE.18.010762.
7. Scully CG, Lee J, Meyer J, Gorbach AM, Granquist-Fraser D, Mendelson Y, Chon KH. Physiological parameter monitoring from Optical Recordings with a Mobile Phone. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2012;59(2):303-306. Doi: 10.1109/TBME.2011.2163157.
8. Sommermeyer D, Zou D, Ficker JH, Randerath W, Fischer C, Penzel T, Sanner B, Hedner J, Grote L. Detection of cardiovascular risk from a photoplethysmographic signal using a matching pursuit algorithm. *Med Biol Eng Comput*. 2016;54(7):1111-1121. Doi: 10.1007/s11517-015-1410-8.
9. Peltokangas M, Vehkaoja A, Huotari M, Verho J, Mattila VM, Röning J, Ronsi P, Lekkala J, Oksala N. Combining finger and toe photoplethysmograms for the detection of atherosclerosis. *Physiol Meas*. 2017;38(2):139-154. Doi: 10.1088/1361-6579/aa4eb0.
10. Bousefsaf F, Maaoui C, Pruski A. Peripheral vasomotor activity assessment using a continuous wavelet analysis on webcam photoplethysmographic signals. *Biomed Mater Eng*. 2016;27(5):527-538. Doi: 10.3233/BME-161606.
11. Martini R, Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden information. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(2):213-229. Doi: 10.3233/CH-189903.
12. Gurov IP, Volkov MV, Margaryants NB, Potemkin AV. Method of bringing locally varying images into coincidence in video capillaroscopy. *J Optical Technol*. 2019;86(12):774-780. Doi: 10.1364/jot.86.000774.
13. Федорович А.А., Драпкина О.М. Веб-капилляроскопия – новый метод неинвазивного исследования микроциркуляторного кровотока в коже человека // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 115–118. [Fedorovich AA, Drapkina OM. Web capillaroscopy – a new method of non-invasive research of microcirculatory blood flow in human skin. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(4):115-118. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed202023041115.
14. Анализ особенностей микроциркуляторного кровотока кожи лба и пальца человека / Красников Г.В., Красникова И.В., Тюрина М.И., Пискунова Г.М. // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 162–164. [Krasnikov GV, Krasnikova IV, Tyurina MY, Piskunova GM. Analysis of characteristics of microcirculatory blood flow of forehead and finger skin of the of a person. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2018;(4):162-164 (In Russ.)].
15. Анисимова А.В., Крупаткин А.И., Сидоров В.В. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной недостаточностью // Регионарное

- кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 31–37. [Anisimova AV, Krupatkin AI, Sidorov VV, Zakharkina MV, Yutskova EV, Galkin SS. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the microcirculation in patients with acute and chronic cerebrovascular insufficiency. Regional blood circulation and microcirculation. 2014;13(3):31–37 (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2014-13-3-31-37.
16. De Ridder B, Van Rompaey B, Kampen J et al. Smartphone apps using photoplethysmography for heart rate monitoring: Meta-analysis. *JMIR Cardiol*. 2018;2(1):e4. Doi: 10.2196/cardio.8802.
17. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Chan SCH, Chan L-H, Lam K-M, Lau H-W, Ng C-M, Tai L-Y, Yip K-W, To OTL, Freedman B, Poh YC, Poh M-Z. Contact-free screening of atrial fibrillation by a smartphone using facial pulsatile photoplethysmographic signals. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(8):e008585. Doi: 10.1161/JAHA.118.008585.
18. Kublanov V, Purto K, Belkov D. Remote Photoplethysmography for the Neuro-electrostimulation Procedures Monitoring. *Sci Technol Publications*. 2017;4:307–314. Doi: 10.5220/0006176003070314.
19. Yan BP, Lai WHS, Chan CKY et al. High-throughput, contact-free detection of atrial fibrillation from video with deep learning. *JAMA Cardiol*. 2020;5(1):105–107. Doi: 10.1001/jamacardio.2019.4004.
20. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, Heidbuchel H, Hu Y, Chen LY, Couderc JP, Cronin EM, Estep JD, Grieten L, Lane DA, Mehra R, Page A, Passman R, Piccini J, Piotrowicz E, Piotrowicz R, Platonov PG, Ribeiro AL, Rich RE, Russo AM, Slotwiner D, Steinberg JS, Svennberg E. 2021 ISHNE/HRSE/APHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in arrhythmia management: digital medical tools for heart rhythm professionals. *Ann Noninvasive Electrolcardiol*. 2021;26(2):e12795. Doi: 10.1111/anec.12795.
21. Федорович А.А., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Современные возможности неинвазивного исследования и дистанционного мониторинга капиллярного кровотока в коже человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 87–91. [Fedorovich AA, Gorshkov AY, Drapkina OM. Modern possibilities of non-invasive research and remote monitoring of capillary blood flow in human skin. Regional blood circulation and microcirculation. 2020;19(4):87–91. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-87-91.
22. Luo H, Yang D, Barszczyk A et al. Smartphone-based blood pressure measurement using transdermal optical imaging technology. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12:e008857. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.008857.
23. Schoettker P, Degott J, Hofmann G, Proença M, Bonnier G, Lemkaddem A, Lemay M, Schorer R, Christen U, Knebel JF, Wuerzner A, Burnier M, Wuerzner G. Blood pressure measurements with the OptiBP smartphone app validated against reference auscultatory measurements. *Sci Rep*. 2020;10(1):17827. Doi: 10.1038/s41598-020-74955-4.
24. Iuchi K, Miyazaki R, Cardoso GC, Ogawa-Ochiai K, Tsumura N. Blood pressure estimation by spatial pulse-wave dynamics in a facial video. *Biomed Opt Express*. 2022;25(11):6035–6047. Doi: 10.1364/BOE.473166.
25. Yu SG, Kim SE, Kim NH, Suh KH, Lee EC. Pulse Rate Variability Analysis Using Remote Photoplethysmography Signals. *Sensors (Basel)*. 2021;21(18):6241. Doi: 10.3390/s21186241.
26. Kopeliovich MV, Petrushan MV. Optimal Facial Areas for Webcam-Based Photoplethysmography. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(1):150–154. Doi: 10.1134/S1054661816010120.
27. Lin S, Li Z, Fu B, Chen S, Li X, Wang Y et al. Feasibility of using deep learning to detect coronary artery disease based on facial photo. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4400–4411. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa640.
28. Elgendi M, Fletcher R, Norton I, Brearley M, Abbott D, Lovell NH, Schuurmans D. On Time Domain Analysis of Photoplethysmogram Signals for Monitoring Heat Stress. *Sensors (Basel)*. 2015;15(10):24716–24734. Doi: 10.3390/s151024716.
29. Знаменская И.А., Коротеева Е.Ю., Хахалин А.В. и др. Термографическая визуализация и анализ изображений динамических процессов в области лица // Вестн. Моск. университета. Серия 3. Физика. Астрономия. – 2017. – № 6. – С. 88–93. [Znamenskaya IA, Koroteyeva EY, Khakhalin AV, Shishakov VV, Isaichev SA, Chernorizov AM. Infrared thermography and image analysis of dynamic processes around the facial area. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3. Fizika. Astronomiya*. 2017(6):88–93. (In Russ.)].
30. Морозов А.М., Жуков С.В., Сороковикова Т.В. и др. Медицинское тепловидение: возможности и перспективы метода // Мед. совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 256–263. [Morozov AM, Zhukov SV, Sorokovikova TV, Ilkaeva VN, Belyak MA, Pototskaya LA, Minakova JE. Medical thermovision: possibilities and prospects of the method. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(6):256–263. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-256-263.
31. Al-Khalidi FQ, Al-Kanee SH, Hussain SAA. Monitoring the breathing rate in the human thermal image based on detecting the region of interest. *JATIT*. 2021;99(8):1753–1760.
32. Elphick HE, Alkali AH, Kingshott RK, Burke D, Saatchi R. Exploratory Study to Evaluate Respiratory Rate Using a Thermal Imaging Camera. *Respiration*. 2019;97(3):205–212. Doi: 10.1159/000490546.

Информация об авторах:

Гаранин Андрей Александрович – канд. мед. наук, директор научно-практического центра дистанционной медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, e-mail: sameagle@yandex.ru.

Рогова Валерия Сергеевна – врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, e-mail: v.s.rogova@samsmu.ru.

Иванчина Полина Сергеевна – врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, e-mail: p.s.ivanchina@samsmu.ru.

Толкачева Елена Олеговна – врач по медицинской профилактике научно-практического центра дистанционной медицины, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия, e-mail: e.o.tolkacheva@samsmu.ru.

Authors information:

Garanin Andrey A. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Director, Scientific and Practical Center for Distance Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: sameagle@yandex.ru.

Rogova Valeria S. – Preventive Medicine Doctor, Scientific and Practical Center for Distance Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: v.s.rogova@samsmu.ru.

Ivanchina Polina S. – Preventive Medicine Doctor, Scientific and Practical Center for Distance Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: p.s.ivanchina@samsmu.ru.

Tolkacheva Elena O. – Preventive Medicine Doctor, Scientific and Practical Center for Distance Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: e.o.tolkacheva@samsmu.ru.

УДК 616.151.511+616.366-089.87+616.34-007.43-089.85+616.14-007.64
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-17-24

А. А. БАБИЦКИЙ¹, А. Н. ТКАЧЕНКО², В. В. ДАВЫДЕНКО³,
Т. Д. ВЛАСОВ³, А. Н. ШИХМЕТОВ⁴, Н. Н. ЛЕБЕДЕВ⁴

Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбоэмболических осложнений при плановых хирургических вмешательствах

¹ Филиал медицинского частного учреждения Отраслевой клинико-диагностический центр Публичное акционерное общество «Газпром» Поликлиника № 3, Санкт-Петербург, Россия
196143, Россия, Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ 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

⁴ Медицинское частное учреждение Отраслевой клинико-диагностический центр Публичное акционерное общество «Газпром», Москва, Россия
117420, Россия, Москва, ул. Наметкина, д. 16, к. 4
E-mail: semya-77@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.06.23 г.; принята к печати 08.09.23 г.

Резюме

Введение. Проблема венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) после плановых хирургических оперативных вмешательств до сих пор остается актуальной, требует специального исследования и анализа, что стало целью данной работы. **Цель.** Изучить и оценить возможности использования теста тромбодинамики для прогнозирования, диагностики, профилактики и контроля эффективности лечения послеоперационных ВТЭО при плановых хирургических вмешательствах. **Материалы и методы.** В работе у 120 пациентов с распространенной хирургической патологией (хронический калькулезный холецистит, наружные грыжи живота и варикозная болезнь нижних конечностей), стратифицированных на группы риска послеоперационных ВТЭО перед плановым оперативным вмешательством и в послеоперационном периоде на 1–3, 7–9, 14–16 и 30-е сутки проведено исследование теста тромбодинамики параллельно с ультразвуковым исследованием вен нижних конечностей и таза (УЗИ). **Результаты.** Выявлено, что в предоперационном периоде 16,6 % пациентов имеют гиперкоагуляцию при нормальных стандартных показателях крови и 65 % из них составляют больные из низкой группы риска ВТЭО. В послеоперационном периоде число случаев гиперкоагуляции возросло до 34,2 % за счет пациентов пожилого и старческого возраста из групп с расчетным умеренным и высоким риском ВТЭО. Тромбозы глубоких вен выявлены у 18 (15 %) исследуемых, по 6 человек из каждой группы риска, в сроки 2–15-е сутки после операции, и во всех случаях они развились при наличии предоперационной гиперкоагуляции. **Выводы.** Показана высокая информативность теста тромбодинамики при прогнозировании, диагностике и оценке эффективности лечения ВТЭО при плановых хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: плановые хирургические вмешательства, послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения, тест тромбодинамики

Для цитирования: Бабицкий А. А., Ткаченко А. Н., Давыденко В. В., Власов Т. Д., Шихметов А. Н., Лебедев Н. Н. Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбоэмболических осложнений при плановых хирургических вмешательствах. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):17–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-17-24.

A. A. BABITSKY¹, A. N. TKACHENKO², V. V. DAVYDENKO³,
T. D. VLASOV³, A. N. SHIKHMETOV⁴, N. N. LEBEDEV⁴

The possibilities of the thrombodynamics test in predicting, diagnosing and monitoring the effectiveness of the treatment of venous thromboembolic complications in planned surgical interventions

¹ Polyclinic No. 3, Branch of Gazprom Clinical and Diagnostic Center, Saint Petersburg, Russia

2, ploshchad Pobedy, Saint Petersburg, Russia, 196143

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

47, Piskarevsky pr., Saint Petersburg, Russia, 195067

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

⁴ MChU Branch Clinical and Diagnostic Center of PJSC «Gazprom» on surgery, Moscow, Russia

16/4, Nametkina str., Moscow, Russia, 117420

E-mail: semya-77@mail.ru

Received 29.06.23; accepted 08.09.23

Summary

Introduction. The problem of venous thromboembolic complications after planned surgical interventions remains relevant and requires special research and analysis, which was the purpose of this work. **Objective.** To study and evaluate the possibilities of the thrombodynamics test for predicting, diagnosing, and monitoring the effectiveness of treatment of postoperative venous thromboembolic complications in planned surgical interventions. **Materials and methods.** In this study, we implemented the thrombodynamics test in parallel with ultrasound examination of the veins of the lower extremities and pelvis before planned surgery and in the postoperative period on 1–3, 7–9, 14–16, and 30 days in 120 patients with common surgical pathology (chronic calculous cholecystitis, external abdominal hernias, and varicose veins of the lower extremities) stratified into risk groups for postoperative venous thromboembolic complications. **Results.** It was revealed that, in the preoperative period, 16.6 % of patients have hypercoagulation at normal standard blood counts and 65 % of them are patients from a low-risk group of venous thromboembolic complications. In the postoperative period, the number of cases of hypercoagulation increased to 34.2 % due to elderly and senile patients from groups with an estimated moderate and high risk of venous thromboembolic complications. Deep vein thrombosis was detected in 18 (15 %) subjects (6 patients from each risk group) within 2–15 days after surgery and in all cases it developed in the presence of preoperative hypercoagulation. **Conclusions.** It is shown that the thrombodynamics test is highly informative in predicting, diagnosing and evaluating the effectiveness of venous thromboembolic complications treatment during planned surgical interventions.

Keywords: planned surgical interventions, postoperative venous thromboembolic complications, thrombodynamics test

For citation: Babitsky A. A., Tkachenko A. N., Davydenko V. V., Vlasov T. D., Shikhmetov A. N., Lebedev N. N. The possibilities of the thrombodynamics test in predicting, diagnosing and monitoring the effectiveness of the treatment of venous thromboembolic complications in planned surgical interventions. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):17–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-17-24.

Введение

Современной тенденцией в медицине является совершенствование и расширение областей применения хирургического лечения при различной патологии. Вместе с тем одновременно с количественным ростом плановых оперативных вмешательств наблюдается и увеличение случаев ассоциированных с ними осложнений. К числу таких наиболее значимых послеоперационных осложнений относятся венозные тромбозы и тромбоэмболии (ВТЭО): тромбозы глубоких и поверхностных вен, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). По данным литературы ВТЭО после различных плановых оперативных вмешательств могут достигать 30 % случаев [1–7]. Эти осложнения нередко являются причиной внезапной смерти или приводят к инвалидности из-за развития посттромботической болезни даже у лиц молодого возраста [8–12]. Показано, что развитие ВТЭО после плановых операций зависит от 3 основных факторов:

индивидуального предоперационного состояния пациента, тяжести оперативного вмешательства, являющегося триггером внутреннего и внешнего путей свертывания, и проводимых мер профилактики.

В связи с указанными обстоятельствами прогнозирование, эффективная профилактика, своевременная диагностика и лечение ВТЭО остаются актуальной проблемой в плановой хирургии.

В настоящее время прогнозирование и профилактика послеоперационных ВТЭО основываются на предоперационном расчете в баллах характеристики каждого пациента на основании критериев шкалы Caprini (2013) [13] или ее русскоязычной версии с последующей стратификацией риска этих осложнений на «низкий» – 0–2 балла, «умеренный» – 3–4 балла и «высокий» – 5 и более баллов [4]. При этом предполагается, что вероятность развития ВТЭО при низком риске не должна превышать 1,5 %, при умеренном – 3 %, а при высоком риске – 6 % случаев [5].

В соответствии с рассчитанным предоперационным риском пациентам для профилактики послеоперационных ВТЭО проводят различную по объему профилактику: в группах низкого риска используют только раннюю активизацию больного и компрессионную терапию, а в группах умеренного и высокого риска дополнительно проводят фармакотромбопрофилактику антикоагулянтами на протяжении 7–10 дней [5, 14]. В современных условиях диагностика послеоперационных ВТЭО базируется на клинических проявлениях (боль и отек нижних конечностей при тромбозе глубоких вен или боль в грудной клетке и одышка при ТЭЛА). Только в этих случаях пациентам дополнительно используют лабораторную диагностику – определение уровня D-димера, который повышается при этом осложнении, а непосредственную визуализацию венозных тромбов проводят путем ультразвукового обследования вен нижних конечностей и таза (УЗИ) или путем мультиспиральной компьютерной (МСКТ) ангиопульмонографии при подозрении на ТЭЛА [5, 7, 11]. Вместе с тем повышение D-димера часто неспецифично, к тому же он отражает фазу уже состоявшегося тромбоза, подвергающегося фибринолизу, поэтому по сути своей этот показатель информативен в *диагностике*, но для *прогноза* возникновения ВТЭО не пригоден.

С этой целью перспективным представляется лабораторное выявление *гиперкоагуляции*, как важнейшего и необходимого фактора для формирования венозных тромбов, поскольку другие факторы тромбообразования (замедление кровотока и повреждение сосудистой стенки) трудны для объективной оценки в клинической практике.

Новым лабораторным методом, позволяющим выявить гиперкоагуляцию, стал тест тромбодинамики, предложенный в 1994 г. Ф. И. Атауллахановым [15], который сертифицирован и разрешен к применению в РФ. Тест тромбодинамики получил положительную оценку в клинической практике акушеров-гинекологов, травматологов при контроле за эффективностью антикоагулянтной терапии [16, 17]. Однако возможности его использования в системе профилактики послеоперационных ВТЭО при плановых хирургических вмешательствах не изучались, что и обусловило данное исследование.

Цель работы – изучить и оценить возможности теста тромбодинамики для прогнозирования, диагностики и контроля эффективности профилактики и лечения послеоперационных ВТЭО при плановых хирургических вмешательствах.

Материалы и методы

В проспективное исследование было включено 120 пациентов из числа пациентов, прикрепленных к ОКДЦ ПАО «Газпром», которым в 2021–2022 годах в различных медицинских учреждениях Москвы и Санкт-Петербурга проводилось плановое хирургическое лечение по поводу хронического калькулезного холецистита – 53 человека, неосложненных вправимых наружных грыж брюшной стенки – 52 человека и неосложненной варикозной болезни нижних конечностей – 15 человек.

Все прооперированные пациенты в послеоперационном периоде наблюдались в поликлиниках ОКДЦ ПАО «Газпром». Среди них было 56 мужчин и 64 женщины. Возраст обследованных больных: от 25 до 79 лет (средний возраст составил $61,4 \pm 10,8$ лет). Распределение пациентов по виду планового оперативного вмешательства было следующим: лапароскопическая холецистэктомия – 53 человека, устранение паховой грыжи с ненатяжной герниопластикой – 35 человек, устранение пупочной грыжи с герниопластикой местными тканями – 17 человек, радиочастотная облитерация некомпетентных участков ствола большой или малой подкожных вен в сочетании с минифлебэктомией – 15 человек. 32 операции было выполнено под местной анестезией, 88 – под общей анестезией. Продолжительность операций составила от 30 до 130 (69 ± 18) минут. Время пребывания пациентов в стационаре составило от 1 до 3 ($1,5 \pm 0,7$) суток.

Критерии включения пациентов в исследование: наряду с указанными выше заболеваниями и характером планового хирургического лечения, возраст от 18 лет и старше, отсутствие перед операцией выявленных онкологических, гематологических заболеваний, а в раннем послеоперационном периоде (до 30-х суток после операции) отсутствие инфекционно-нагноительных осложнений. Отсутствие в анамнезе венозных тромбозов. Отсутствие перед операцией противопоказаний к плановому оперативному вмешательству по данным стандартного обследования. Также никто из пациентов, включенных в исследование, перед операцией не принимал на постоянной основе антитромбоцитарные или антикоагулянтные препараты. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст младше 18 лет, иной характер патологии и планового оперативного вмешательства, наличие перед операцией установленных онкологических, гематологических заболеваний, венозные тромбоэмболии в анамнезе, необходимость постоянной терапии антитромбоцитарными или антикоагулянтными препаратами, наличие противопоказаний к плановому оперативному вмешательству по данным стандартного предоперационного обследования, отказ в даче письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: возникновение во время оперативного вмешательства или в раннем послеоперационном периоде кровопотери объемом более 500 мл, возникновение в послеоперационном периоде (до 30-х суток после операции) инфекционно-нагноительных осложнений, отказ от участия в исследовании на этапах послеоперационного периода, невозможность по каким-либо причинам наблюдаться в течение 30 суток после операции.

Распределение пациентов на исследовательские группы: в соответствии с целью и задачами исследования больные набирались до полного заполнения состава трех исследовательских групп по 40 человек в каждой в зависимости от расчетного перед операцией риска послеоперационных ВТЭО – «низкий риск», «умеренный риск», «высокий риск».

Предоперационную стратификацию пациентов на группы риска послеоперационных ВТЭО проводили в соответствии с критериями и рекомендациями, указанными выше [4, 5, 13, 14].

Группа расчетного низкого риска послеоперационных ВТЭО: 16 мужчин, 24 женщины, возраст от 25 до 59 ($44,8 \pm 7,9$) лет. Время оперативного вмешательства в группе составило от 35 до 45 (37 ± 4) минут.

Группа расчетного умеренного риска послеоперационных ВТЭО: 18 мужчин, 22 женщины, возраст от 61 до 72 ($64,9 \pm 0,7$) лет. Время оперативного вмешательства в группе составило от 48 до 125 (72 ± 46) минут.

Группа расчетного высокого риска послеоперационных ВТЭО: 22 мужчины, 18 женщин, возраст пациентов в этой группе был от 72 до 79 ($74,4 \pm 0,57$) лет. Время оперативного вмешательства в группе составило от 80 до 130 (93 ± 26) минут.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась профилактика послеоперационных ВТЭО в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [5].

В группе с расчетным низким риском послеоперационных ВТЭО пациенты во время операции использовали госпитальный компрессионный трикотаж (чулки) с компрессией 18–23 мм рт. ст. на уровне лодыжки. После операции пациенты активизировались, вертикализировались, начинали ходьбу по палате через 1–12 ($5 \pm 2,4$) часов. В дневное время пациенты продолжали использовать указанную компрессионную терапию 7 дней.

В группе с расчетным умеренным и высоким риском послеоперационных ВТЭО пациенты, не имеющие хронических заболеваний вен, во время операции использовали госпитальный компрессионный трикотаж (чулки) с компрессией 18–23 мм рт. ст. на уровне лодыжки, имеющие варикозную болезнь нижних конечностей – использовали компрессионный трикотаж (чулки) с компрессией 23–32 мм рт. ст. на уровне лодыжки. После операции пациенты активизировались, вертикализировались, начинали ходьбу по палате через 1–12 ($6 \pm 3,2$) часов. В дневное время пациенты продолжали использовать указанную компрессионную терапию: лица без признаков хронических заболеваний вен в сроки не менее 7 суток после операции. Оперированные по поводу варикозной болезни использовали компрессионный трикотаж не менее 30 суток. Фармакопрофилактику ВТЭО в предоперационном периоде проводили с использованием НМГ в профилактических дозах (надропарин 0,3 мл подкожно за 2–4 часа до операции или эноксапарин 20 мг подкожно за 2 часа до операции). Фармакопрофилактику ВТЭО в послеоперационном периоде проводили как с использованием НМГ в профилактических дозах (надропарин 0,3 мл подкожно 1 раз в сутки или эноксапарин 20 мг подкожно 1 раз в сутки), так и с использованием фондапринукса натрия в профилактических дозах (2,5 мг подкожно 1 раз в сутки). Фармакопрофилактику ВТЭО проводили не менее 7 дней.

Всем пациентам с момента выявления по данным ультразвукового исследования венозных тромбозов назначали стандартные лечебные дозы антикоагулянтов.

Перед госпитализацией все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, согласно рекомендациям стационара: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование крови на инфекции (сифилис, маркеры к вирусным гепатитам В и С, вирус иммунодефицита человека), ПЦР-тестирование на COVID-19 (не более чем за 48 часов до госпитализации в стационар), стандартную коагулограмму, включающую определение времени свертывания, протромбинового времени, протромбина по Квику, МНО, активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ), фибриногена, тромбинового времени. У всех пациентов указанные параметры были перед операцией в пределах нормы.

Лабораторное определение теста тромбоэластографии. Исследование выполняли в соответствии с рекомендациями разработчика [18] при помощи сертифицированного и разрешенного к применению на территории Российской Федерации лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбоэластографии Т-2» (Россия). Материалом для исследования являлся нативный образец свободный от тромбоцитов плазмы крови в объеме ~120 мкл, полученный методом венепункции периферической. Забранный образец забирался в пластиковую коагулологическую пробирку, двукратно последовательно центрифугировался с отбором надосадка. Первое центрифугирование в течение 15 минут на 1600 g, повторное – 5 минут на 10 000 g. Подготовленные образцы плазмы крови помещались в каналы специальной измерительной кюветы, куда вводилась специальная вставка-активатор, на торцах которой нанесено покрытие, содержащее липиды и тканевой фактор. В результате контакта плазмы с тканевым фактором запускался процесс свертывания с ростом фибринового сгустка. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрировался прибором в режиме последовательной фотосъемки цифровой камерой при помощи метода «темного поля». Стандартное время исследования – 30 минут. Полученная серия фотоизображений показывала, как меняются размеры, форма и плотность фибринового сгустка во времени [18].

Кроме роста основного сгустка также регистрировалась динамика спонтанного свертывания в плазме крови.

Основными параметрами теста тромбоэластографии являлись:

– Лаг-тайм (Lag, мин). Обозначает время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой-активатором.

– Скорость роста сгустка (V, мкм/мин). Показывает среднюю скорость сгустка, рассчитанную в интервале 15–25 минут после начала роста.

– Время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы, изначально не контактирующем со вставкой-активатором (Tsp, мин).

Дополнительные параметры теста тромбоэластографии:

– Начальная скорость роста сгустка (Vi, мкм/мин). Показывала среднюю скорость роста сгустка, рас-

считанную в интервале 2–6 минут после начала роста сгустка.

– Стационарная скорость роста сгустка (V_{st} , мкм/мин). Средняя скорость сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 минут после начала роста сгустка. Совпадает с V в случае отсутствия спонтанных сгустков.

– Размер фибринового сгустка (CS , мкм) через 30 минут после контакта плазмы со вставкой-активатором.

– Плотность сгустка (D , усл. ед.) – оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком, пропорционален плотности фибриновой сетки.

Интерпретация результатов осуществлялась при помощи специальных таблиц, указывающих связь параметров теста с состоянием системы гемостаза. В соответствии с этим выделяли состояние «гиперкоагуляции», «нормокоагуляции» и «гипокоагуляции» [16].

Исследование теста тромбодинамики осуществляли у всех пациентов перед операцией и в послеоперационном периоде на 1–3, 7–9, 14–16, 30-е сутки.

УЗИ поверхностных, глубоких и перфорантных вен нижних конечностей и таза. Для визуализации венозного тромбоза УЗИ выполнялось всем пациентам перед операцией и в послеоперационном периоде на 1–3; 7–9, 14–16, 30-е сутки. Исследование выполняли сертифицированные специалисты в горизонтальном положении пациента на аппарате Philips EPIQ Elite премиум класса (Нидерланды) с использованием линейного ультразвукового датчика Philips L12-5 (5–12 МГц) для осмотра вен нижних конечностей и таза в триплексном режиме сканирования всем пациентам перед операцией и в послеоперационном периоде на 1–3, 7–9, 14–16, 30-е сутки, синхронно с исследованием теста тромбодинамики.

Во всех случаях выявления ВТЭО по данным УЗИ для исключения ТЭЛА пациентам дополнительно выполнялась МСКТ-ангиопульмонография для визуализации тромбов в русле легочной артерии.

Методы статистического анализа полученных данных. Статистическую обработку полученных данных проводили в программном пакете SPSS Statistic 21.0 и программной среде R. Все количественные величины приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm \sigma$). Номинальные величины приведены в виде частоты встречаемости и процентов n ($m\%$). Достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера. Во всех случаях проверки статистических гипотез различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В предоперационном периоде по данным теста тромбодинамики *гиперкоагуляция* была выявлена у 20 (16,6 %) пациентов: 13 – из группы «низкого риска», 4 – из группы «умеренного риска», 3 – из группы «высокого риска». У остальных 100 (83,4 %) пациентов имела *«нормокоагуляция»*. Перед операцией ни у одного пациента по данным УЗИ не было выявлено признаков венозного тромбоза.

В послеоперационном периоде гиперкоагуляция, по данным теста тромбодинамики, зарегистрирована

у 41 (34,2 %) пациента, из них у 20 человек она сохранялась с предоперационного периода, а у 21 пациента возникла впервые. Это были пациенты старшей возрастной группы с наиболее продолжительными по времени операциями. Среди этих больных в послеоперационном периоде в 25 (61,0 %) случаях гиперкоагуляция на фоне проводимой фармакотромбопрофилактики или лечения антикоагулянтами выявленного венозного тромбоза имела тенденцию к снижению или переходила в нормокоагуляцию к 30-м суткам, но в 16 (39,0 %) случаях тенденции к снижению не отмечалось. У всех 18 пациентов с выявленными на УЗИ венозными тромбозами после назначения им лечебных доз антикоагулянтов отмечалась положительная динамика со стороны гиперкоагуляции в сторону нормокоагуляции.

Важно отметить, что в группе низкого риска после операции новых случаев гиперкоагуляции не было, тогда как в группе умеренного и высокого риска они добавились у 10 и 11 пациентов соответственно.

В послеоперационном периоде венозный тромбоз по данным УЗИ зарегистрирован у 18 (15 %) пациентов: по 6 человек в каждой группе риска.

Венозный тромбоз имел место после 53 лапароскопических холецистэктомий в 10 (18,9 %) случаях; после 35 лапароскопических герниопластик при паховых грыжах – в 5 (14,3 %) случаях; после 17 герниопластик местными тканями при пупочных грыжах – в 1 (5,9 %) случае; после 15 операций эндовенозной радиочастотной облитерации некомпетентных участков ствола большой или малой подкожных вен в сочетании с минифлебэктомией при неосложненной варикозной болезни нижних конечностей – в 2 (11,1 %) случаях.

Сроки визуализации венозных тромбов были следующие: на 2–3-и сутки – 10 случаев, на 7–9-е сутки – 5 случаев, на 14–16-е сутки – 3 случая.

По локализации тромбы находились в венозных синусах икроножных мышц у 10 пациентов, в общей бедренной вене при тромбозе бедренно-подколенного сегмента – у 2 пациентов, у 5 пациентов – в просвете задних большеберцовых вен, у 1 пациента выявлен тромбоз латеральной подкожной вены руки со стороны длительного нахождения венозного катетера.

По характеру тромбы были: полностью окклюзирующие просвет вены – в 7 случаях, фиксированные пристеночные без полной окклюзии просвета – в 10 случаях, флотирующий тромб – в 1 случае.

Типичные клинические проявления венозного тромбоза имели место лишь у 3 (16,7 %) пациентов, в остальных 15 (83,3 %) случаях процесс протекал бессимптомно и был выявлен благодаря целенаправленному ультразвуковому обследованию вен.

Предоперационная гиперкоагуляция реализовалась в венозный тромбоз в 13 (65 %) из 20 случаев. В то время как на фоне предоперационной нормокоагуляции послеоперационный тромбоз развился лишь у 5 (5 %) из 100 пациентов. Таким образом, венозный тромбоз на фоне предоперационной гиперкоагуляции возникал достоверно чаще, чем при исходной нормокоагуляции, $p < 0,001$. Чувствительность предоперационной гиперкоагуляции при прогнозировании

развития послеоперационного венозного тромбоза составила 65 %, специфичность – 95 %.

Все 18 (100 %) случаев послеоперационного венозного тромбоза сочетались с послеоперационной гиперкоагуляцией, а нормокоагуляция не встретилась ни разу. Таким образом, венозный тромбоз при наличии постоперационной гиперкоагуляции диагностировался чаще, чем при нормокоагуляции, $p < 0,001$. Чувствительность постоперационной гиперкоагуляции в диагностике венозных тромбозов составила 100 %. Вместе с тем в 23 из 41 случая послеоперационной гиперкоагуляции венозный тромбоз не развился, поэтому специфичность составила 77 %.

Во всех 18 случаях выявленные на УЗИ ВТЭО по данным МСКТ-ангиопульмонографии тромбов в сосудистом русле легких обнаружено не было.

В проведенном исследовании исходно, у идущих на плановое хирургическое лечение пациентов с наиболее распространенной патологией, в 16,6 % случаев тестом тромбодинамики выявлялась гиперкоагуляция – важнейшее условие для тромбообразования, которое никак невозможно было заподозрить по показателям стандартного предоперационного лабораторного обследования пациентов. При этом значительная часть из них – 13 человек (65 %) – были пациенты со стандартным расчетным низким риском послеоперационных ВТЭО. Эти данные указывают, что существующая система распределения перед операцией пациентов на группы риска послеоперационных ВТЭО несовершенна: в группе пациентов с низким риском могут встречаться больные с гиперкоагуляцией, т.е. с потенциальной готовностью к тромбозу, но выявить их можно только с помощью дополнительного лабораторного обследования. В доступной литературе нам не встретилось подобных данных. Вместе с тем у пациентов с предоперационной гиперкоагуляцией перед операцией не было выявлено случаев венозного тромбоза по данным УЗИ вен нижних конечностей и таза, что указывает на недостаточность наличия только одного этого фактора для тромбообразования.

Результаты показали, что предоперационная гиперкоагуляция сохранялась в послеоперационном периоде во всех случаях, а количество больных с гиперкоагуляцией увеличилось почти в 2 раза по сравнению с предоперационным периодом, в основном за счет пациентов старшей возрастной группы с наибольшей длительностью оперативного вмешательства, при этом. Это подтверждает данные других исследователей, что сама хирургическая операция является триггером внутреннего и внешнего путей свертывания, что особенно ярко проявляется у лиц пожилого и старческого возраста [19].

Полученные данные также свидетельствуют о том, что ВТЭО являются достаточно частым осложнением (15 %) после наиболее распространенных плановых операций. Это, а также результаты о преимущественном тромбообразовании в глубоких венах голени, в сроки 2–15-х суток после операции и скрытый характер ВТЭО в большинстве случаев хорошо согласуются с данными других исследователей [1, 2, 7, 8], хотя есть мнения о меньшей частоте ВТЭО [5].

Показательно, что предоперационная гиперкоагуляция достоверно чаще, чем предоперационная нормокоагуляция реализуется в послеоперационный венозный тромбоз. Показана значительная чувствительность и специфичность наличия этого показателя в прогнозировании послеоперационных ВТЭО. Важно отметить, что значительное количество случаев (33,3 %) послеоперационных ВТЭО наблюдалось среди пациентов с расчетным низким риском, которые не получали фармакотромбопрофилактику. В этой группе ВТЭО составили 15 % от общего числа пациентов, тогда как согласно существующей стандартной системе расчета таких случаев должно было быть менее 1,5 %. Это свидетельствует о том, что существующая расчетная схема прогнозирования риска ВТЭО и последующая профилактика далеки от совершенства и требуется ее оптимизация на основе персонализированного подхода с лабораторной оценкой состояния свертывания крови перед плановым хирургическим вмешательством.

В проведенном исследовании послеоперационный венозный тромбоз, даже не проявлявшийся клинически, во всех случаях развивался только на фоне гиперкоагуляции и не было случаев нормокоагуляции, что подтверждает патогенетическую взаимосвязь и необходимость сочетания двух факторов: операционного вмешательства и нарушений свертывающей системы крови для тромбообразования. Это согласуется с общими представлениями о процессе формирования ВТЭО при оперативных вмешательствах [7]. Вместе с тем послеоперационный тромбоз развился лишь в 18 случаях из 41 случая гиперкоагуляции. Это можно объяснить тем, что большинство пациентов получало профилактические дозы антикоагулянтов в периоперационном периоде. Таким образом, гиперкоагуляция может быть использована в лабораторной диагностике венозного тромбообразования, особенно у пациентов, не получающих фармакотромбопрофилактику, тогда как у больных, получающих профилактические дозы антикоагулянтов, информативность показателя снижается.

Вместе с тем важным является факт достаточно частого развития ВТЭО у пациентов с умеренным и высоким расчетным риском (у 15 % больных из каждой группы) на фоне проводимой *стандартной* схемы фармакотромбопрофилактики. Также у части больных с послеоперационной гиперкоагуляцией, несмотря на прием профилактических доз антикоагулянтов, гиперкоагуляция не имела тенденции к уменьшению на всем протяжении исследования. Это свидетельствует о недостаточной эффективности стандартной фармакотромбопрофилактики у отдельных индивидуумов, и требуется поиск лабораторных методов контроля за персональным действием антикоагулянтов. Также было отмечено, что у пациентов с ВТЭО при назначении им лечебных доз антикоагулянтов во всех случаях происходило снижение гиперкоагуляции. Это наводит на мысль, что тест тромбодинамики может использоваться для оценки индивидуальной эффективности дозы антикоагулянтов.

В данном исследовании большее количество случаев ВТЭО (15 из 18) развилось после лапароскопических

операций, что может объясняться тем, что при данной технологии карбоксиперитонеум повышает в процессе операции давление в поддиафрагмальном сегменте нижней полой вены, что резко затрудняет венозный отток из нижних конечностей, способствуя тромбообразованию в глубоких венах голени. Подобных сведений и исследований по этому вопросу в доступной литературе нам найти не удалось. В проведенном исследовании не было зарегистрировано случаев ТЭЛА: это, с одной стороны, лучше данных других исследователей [11], с другой стороны – может объясняться своевременным распознаванием тромбообразования в глубоких венах нижних конечностей благодаря целенаправленному УЗИ и, соответственно, быстрому началу применения лечебных доз антикоагулянтов.

Выводы

1. Гиперкоагуляция, выявляемая тестом тромбодинамики в предоперационном периоде при плановых хирургических вмешательствах, встречается достаточно часто, даже среди пациентов с расчетным низким риском ВТЭО, является неблагоприятным прогностическим фактором риска этого осложнения. В этих случаях следует проводить фармакотромбопрофилактику независимо от стандартного предоперационного расчетного риска ВТЭО.

2. Гиперкоагуляция, выявляемая тестом тромбодинамики, в послеоперационном периоде указывает на высокую вероятность тромбообразования, чаще без явной клинической симптоматики, в глубоких венах нижних конечностей, преимущественно голени, и требует динамического ультразвукового контроля в первые 16 суток.

3. Динамика гиперкоагуляции, выявляемая тестом тромбодинамики, может быть использована при мониторингировании индивидуальной эффективности дозы антикоагулянта в послеоперационном периоде: при эффективности она смещается в сторону нормокоагуляции, при неэффективности – сохраняется.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература/References

1. Андрияшкин А.В., Кулиев С.А., Никишков А.С. и др. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных с послеоперационными вентральными грыжами: результаты обсервационного поперечного исследования // *Флебология*. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 17–20. [Andriyashkin AV, Kuliev SA, Nikishkov AS et al. The Prevention of Venous Thromboembolism in the Patients with Incisional Hernias: the Results of an Observational Cross-Sectional Study. *Flebologiya*. 2017;11(1):17-20. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/flebo20171117-20.

2. Фролов Д.В., Петров В.И., Суханова Г.А. и др. Первичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений: современное состояние проблемы // *Флебология*. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 164–174. [Frolov DV, Petrov VI, Sukhanova GA, Linchenko DV, Nalesnyi AE, Dyachkova YuA. Primary Prevention of Venous Thromboembolism: Current State. *Flebologiya*. 2022;16(2):164-174. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/flebo202216021164.

3. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med*. 1988;318:1162-1173. Doi: 10.1056/NEJM198805053181805.

4. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 3–37. [Savel'ev VS, Chazov EI, Gusev EI et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Flebologiya*. 2010;4(2):3-37. (In Russ.)].

5. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 1–52. [Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienko AI et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. *Flebologiya*. 2015;9(4):1-52. (In Russ.)].

6. Кузнецов М.Р., Марченко И.П., Федоров Е.Е. Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии // *Амбулаторная хирургия: стационарозамещающие технологии*. – 2018. – № 1-2. – С. 20–25. [Kuznetsov MR, Marchenko IP, Fedorov EE. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhnenii v khirurgii. *Ambulatornaya khirurgiya: statsionaro-zameshchayushchie tekhnologii*. 2018;(1-2):20-25. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/1995-14772018-1-2-20-25.

7. Богачев В.Ю., Лобастов К.В., Фокин А.А. и др. О текущей ситуации в отношении рисков и профилактики развития венозных тромбоэмболических осложнений после хирургического лечения варикозной болезни // *Амбулаторная хирургия*. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 157–160. [Bogachev VYu, Lobastov KV, Fokin AA, Shaydakov EV, Burleva EP, Krylov AY, Barinov VE, Belentsov SM, Soroka VV, Bredikhin RA, Rosukhovskiy DA, Borsuk DA, Gabay PG. About the current situation with regard to the risks and prevention of venous thromboembolic complications after varicose vein surgery. *Ambulatory Surgery*. 2022;19(1):157-160. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/1995-1477-2022-19-1-157-160.

8. Шихметов А.Н., Лебедев Н.Н., Задикян А.М. Оценка риска и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у хирургических пациентов в условиях поликлиники // *Хирург*. – 2019. – Т. 167, № 3-4. – С. 57–62. [Shikhmetov AN, Lebedev NN, Zadikeyan AM. Risk assessment and prevention of venous thromboembolic complications in surgical patients in the outpatient clinic. *Khirurg*. 2019;167(3-4):57-62. (In Russ.)].

9. Лобастов К.В., Баринев В.Е., Лаберко Л.А. На пути к индивидуальному подходу в оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // *Флебология*. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 41–51. [Lobastov KV, Barinov VE, Laberko LA. Toward the individual approach to the evaluation of risks and prevention of postoperative venous thromboembolism. *Flebologiya*. 2015;8(1):41-51. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/flebo20159141-50.

10. Gillet JL. Management of superficial vein thrombosis of the lowerlimbs: update and current recommendations. *Phlebology*. 2015;22(2):82-88.

11. Monreal M, Mahe I, Bura-Riviere A et al. Pulmonary embolism: Epidemiology and registries. *Presse Med*. 2015;44:377-383. Doi: 10.1016/j.lpm.2015.10.006.

12. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous

Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;(2):184-267. Doi: 10.1016/j.ejvs.2021.12.024.

13. Лобастов К.В., Саутина Е.В., Ковальчук А.В. и др. Конкурентная валидация русскоязычной версии пациент-ориентированного опросника на основе шкалы Каприни у хирургических пациентов // Флебология. – 2022. – Т. 16, № 1. – С. 6–15. [Lobastov KV, Sautina EV, Kovalchuk AV, Gritskova IV, Schastlivtsev IV, Laberko LA. Concurrent Validation of the Russian Version of Patient-Completed Caprini Risk Assessment Tool in Surgical Patients. Flebologiya. 2022; 16(1):6-15. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/flebo2022160116.

14. ГОСТ Р 56377-2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозмембральных синдромов. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119183> (дата обращения: 28.09.2022). [Clinical recommendations (Protocols for patient cure). Prevention of thromboembolic syndromes. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200119183> (accessed: 28.09.2022). (In Russ.)].

15. Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Шибеко А.М. и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза // Вопросы гематол./онкол. и иммунопатол. в педиатрии. 2018;17(4):114–126. [Balandina AN, Koltsova EM, Shibeko AM, Kuprash AD, Ataullakhanov FI. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. Pediatric Hematol./Oncol. and Immunopathol. 2018;17(4):114-126. (In Russ.)]. Doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.

16. Буянова С.Н., Будыкина Т.С., Сибряева В.А. и др. Оценка эффективности теста тромбодинамики в диагностике нарушений системы гемостаза у хирургических гинекологических больных с высоким риском развития венозных тромбозмембральных осложнений // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 5. – С. 65–70. [Buianova SN, Budykina TS, Sibryaeva VA, Vuimo TA, Stotskaya TV, Ermolaeva EE. Evaluating the efficiency of thrombodynamics test in the diagnosis of hemostatic system disorders in gynecologic surgical patients at high risk for venous thromboembolic events. Russ Bull Obstetrician-Gynecologist. 2017;17(5):65-70. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/rosakush201717565-70.

17. Николаев Н.С., Прищепина Н.П., Вуймо Т.А. и др. Сравнительный анализ лабораторных показателей гемостаза при использовании различных схем антикоагулянтной профилактики при эндопротезировании тазобедренных суставов // Лаб. служба. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 170–177. [Nikolaev NS, Prischepina NP, Vuimo TA, Dobrovolskaya NY, Borisova LV, Nikolaeva AV, Grigorieva EV. Comparative analysis of laboratory parameters of hemostasis while using different schemes of anticoagulant prophylaxis in case of hip replacement. Lab Service. 2017;6(3):170-177. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/labs201763170-177.

18. Шулуток А.М., Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н. и др. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза. – М.: Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 2015. [Shulutko AM, Ataullakhanov FI, Balandina AN, et al. Primenenie testa trombodnamiki dlya otsenki sostoyaniya sistemy gemostaza. Moscow, Pervyi Moskovskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. I.M. Sechenova, 2015. (In Russ.)].

19. Власов Т.Д., Яшин С.М. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 78–86. [Vlasov TD, Yashin SM. Arterial and venous thrombosis. Is the Virchow's triad always valid? Regional blood circulation and microcirculation. 2022;21(1):78-86. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.

Информация об авторах

Бабицкий Александр Александрович – зав. хирургическим отделением филиала МЧУ ОКДЦ ПАО «Газпром» Поликлиника № 3, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: semya-77@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1298-4460.

Ткаченко Александр Николаевич – д-р мед наук, профессор, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: altkachenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4585-5160.

Давыденко Владимир Валентинович – д-р мед наук, профессор, профессор кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kuzet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7107-9199.

Власов Тимур Дмитриевич – д-р мед наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Шихметов Александр Низамединович – д-р мед наук, заместитель главного врача медицинского частного учреждения Отраслевой клинко-диагностический центр Публичное акционерное общество «Газпром» по хирургии, Москва, Россия, e-mail: shikhmetov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4348-0166.

Лебедев Николай Николаевич – д-р мед наук, профессор, главный врач медицинского частного учреждения Отраслевой клинко-диагностический центр Публичное акционерное общество «Газпром», Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4898-7938.

Authors information

Babitsky Aleksandr A. – Head, Surgical Department, Polyclinic No. 3, Gazprom Clinical and Diagnostic Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: semya-77@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1298-4460.

Tkachenko Aleksandr N. – MD, Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: altkachenko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4585-5160.

Davydenko Vladimir V. – MD, Professor, Department of Hospital Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kuzet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7107-9199.

Vlasov Timur D. – MD, Professor, Head, Department of Pathophysiology with the course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-6951-7599.

Shikhmetov Aleksandr N. – MD, Deputy Chief Medical Officer, Surgeon, Gazprom Clinical and Diagnostic Center, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-4348-0166.

Lebedev Nikolai N. – MD, Professor, Chief Medical Officer, Gazprom Clinical and Diagnostic Center, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-4898-7938.

УДК 616.24-002-07:615.851:615.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34

А. В. ЛОГАТКИНА¹, И. В. ТЕРЕХОВ¹, В. С. НИКИФОРОВ²

Роль протеинкиназы АМРК и отдельных компонентов МАРК/SАРК-сигнального пути в регуляции вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калужский государственный университет имени К. Э. Циолковского» Министерства высшего образования и науки России, г. Калуга, Россия 248023, Россия, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26

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

Статья поступила в редакцию 02.07.23 г.; принята к печати 15.09.23 г.

Резюме

Введение. Функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК) играет важную роль в регуляции вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В свою очередь в регуляции метаболизма ИКК важную роль играет внутриклеточный молекулярный сенсор – аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа (АМРК), контролирующая многочисленные внутриклеточные процессы, а также продукцию клетками биологически активных молекул в зависимости от их энергетического баланса. Учитывая целесообразность дальнейшего изучения особенностей иммунометаболических взаимодействий в патогенезе АГ, целью настоящего исследования являлась оценка взаимосвязи содержания в МНК протеинкиназы АМРК с состоянием МАРК/SАРК-сигнального пути, а также уровнем вазоактивных молекул и иммунорегуляторных факторов у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Обследовано 55 пациентов обоего пола с первичной АГ со средним и высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте 47–67 лет. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением. Материалом исследования служили образцы венозной крови, забиравшиеся у пациентов в день госпитализации. **Результаты.** Высокий уровень в МНК пациентов с АГ протеинкиназы АМРК, в сравнении с низким, был ассоциирован с увеличением продукции простагландина Е2, NO, а также ИЛ-4. В МНК отмечалось повышение содержания eNOS, протеинкиназы р38МАРК и БТШ90. На этом фоне имело место снижение продукции проИЛ-1, ИЛ-18, растворимой формы CD40L, содержания в МНК протеинкиназы JNK, р70-S6K1, БТШ70, iNOS. **Выводы.** Высокое содержание в МНК протеинкиназы АМРК способствует снижению их провоспалительной активации, стимулирует продукцию NO, ограничивает активность р38МАРК и JNK-зависимых сигнальных путей, способствуя нормализации внутриклеточного уровня eNOS, БТШ90 и продукции провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: АМРК, МАРК/SАРК, р38МАРК, JNK, БТШ90, р70-S6K1, артериальная гипертензия, проИЛ-1, ИЛ-18

Для цитирования: Логаткина А. В., Терехов И. В., Никифоров В. С. Роль протеинкиназы АМРК и отдельных компонентов МАРК/SАРК-сигнального пути в регуляции вазоактивных механизмов у пациентов с артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):25–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34.

UDC 616.24-002-07:615.851:615.4
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34

A. V. LOGATKINA¹, I. V. TEREKHOV¹, V. S. NIKIFOROV²

The role of AMPK protein kinase and individual components of the MAPK/SAPK signaling pathway in the regulation of vasoactive mechanisms in patients with arterial hypertension

¹ Kaluga State University named after K. E. Tsiolkowsky, Kaluga, Russia 26, Stepana Razina str., Kaluga, Russia, 248023

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

Received 02.07.23; accepted 15.09.23

Summary

Introduction. The functional state of immunocompetent cells (ICC) plays an important role in the regulation of vasoactive mechanisms in patients with arterial hypertension (AH). In turn, an important role in the regulation of ICC metabolism plays an intracellular molecular sensor, adenosine monophosphate-dependent protein kinase (AMPK), which controls numerous

intracellular processes as well as the production of biologically active molecules by cells depending on their energy balance. *Aim:* to assess the relationship between the content of AMPK protein kinase in MNCs and the state of the MAPK/SAPK signaling pathway as well as the level of vasoactive molecules and immunoregulatory factors in patients with hypertension. *Materials and methods.* We examined 55 patients of both sexes aged 47–67 years with primary hypertension with average and high cardiovascular risk. The control group consisted of 15 practically healthy individuals with normal blood pressure. The study material was venous blood samples taken from patients on the day of hospitalization. *Results.* The high level of protein kinase AMPK in the MNCs of patients with hypertension compared to the low level was associated with an increase in the production of prostaglandin E₂, NO, and IL-4. An increase of eNOS, p38MAPK protein kinase, and HSP90 content was observed in MNCs. Along with this, there was a decrease in the production of proIL-1, IL-18, the soluble form of CD40L, and the content of protein kinase JNK, p70-S6K1, HSP70, and iNOS in MNCs. *Conclusions.* The high content of AMPK protein kinase in MNCs helps to reduce their pro-inflammatory activation, stimulates the production of NO, limits the activity of p38MAPK and JNK-dependent signaling pathways, promoting the normalization of the intracellular level of eNOS, HSP90 and the production of proinflammatory cytokines.

Keywords: AMPK, p38MAPK, JNK, HSP90, p70-S6K1, arterial hypertension, proIL-1, IL-18

For citation: Logatkina A. V., Terekhov I. V., Nikiforov V. S. The role of AMPK protein kinase and individual components of the MAPK/SAPK signaling pathway in the regulation of vasoactive mechanisms in patients with arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(4):25–34. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-25-34.

Введение

Повышенное артериальное давление, являющееся фактором риска развития ряда заболеваний, таких как инфаркт миокарда, церебральный инсульт, являющихся в настоящее время основными причинами смертности населения, представляет одну из самых значимых медико-социальных проблем [1]. В развитии патологических изменений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) важную роль играет функциональное состояние иммунокомпетентных клеток (ИКК), прежде всего макрофагов и Т-лимфоцитов, участвующих в процессах ремоделирования миокарда и сосудистого русла, а также принимающих участие в процессах атерогенеза и обмене липопротеинов [2, 3]. В свою очередь функциональное состояние ИКК регулируется различными молекулярными сигналами, включая компоненты патогенов, митогены, эндогенные иммунорегуляторные пептиды, такие как цитокины, факторы роста, гормоны и др. [4–6].

Сигналы указанных регуляторов передаются внутрь клетки посредством молекулярных каскадов – сигнальных путей, из которых в активации ИКК особая роль принадлежит митоген-активируемому/стресс-активируемому (MAPK/SAPK) сигнальному пути, чрезмерная активность которого в условиях дефицита стресс-лимитирующих механизмов, например дефицита белков теплового шока (БТШ), способствует выраженной провоспалительной активации ИКК и продукции ими медиаторов, участвующих в атерогенезе, ускоряющих поражение органов-мишеней у больных с АГ [7, 8]. Активация ИКК сопровождается продукцией цитокинов, регулирующих межклеточные взаимодействия в системе иммунокомпетентных клеток, сосудистого эндотелия, а также мезенхимальных клеток внутренних органов. В аспекте формирования патологических проявлений у пациентов с АГ, цитокины способствуют поддержанию внутрисосудистого воспалительного процесса, формированию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, в значительной степени определяющих прогрессирование поражения органов-мишеней у таких пациентов [9]. В поддержании провоспалительной активности ИКК помимо цитокинов важную роль играют взаимодействия между ко-стимулирующими клеточными рецепторами, такими

как CD40, CD40L, CD154, экспрессированными на Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках. Взаимодействие CD40 с CD40L на ИКК способствует прогрессированию атеросклероза, в то время как активация CD152 приводит к ограничению их иммунологической реактивности за счет подавления активности Т-хелперов и снижения продукции ими провоспалительных цитокинов, в том числе принимающих участие в атерогенезе и поддерживающих внутрисосудистое воспаление, в частности интерлейкинов-1, -18, интерферона-гамма [10–12].

В регуляции функциональной активности ИКК также важную роль играет внутриклеточный молекулярный сенсор – аденозинмонофосфат-зависимая протеинкиназа (AMPK), контролирующая многочисленные внутриклеточные процессы, а также продукцию клетками биологически активных молекул в зависимости от внутриклеточного энергетического баланса. При этом следствием активации AMPK является снижение интенсивности энергозатратных внутриклеточных процессов, таких как биосинтез белка, триглицеридов, жирных кислот, холестерина, способствуя их поглощению клеткой и утилизации путем окисления [13–15]. Также значимую роль в метаболизме ИКК играет протеинкиназа АКТ1, участвуя в регуляции биосинтеза белка, клеточной пролиферации, стресс-лимитирующих реакций [16].

Таким образом, взаимосвязи между внутриклеточными сигнальными путями, регулируемыми энергетический баланс клетки и специфические функции, связанные с формированием и поддержанием иммунного ответа, могут вносить значимый вклад в развитие и прогрессирование патологических проявлений у пациентов с АГ [17, 18].

Учитывая важную роль иммунометаболических взаимодействий в патогенезе АГ, **целью** настоящего исследования являлось изучение взаимосвязи содержания в МНК протеинкиназы AMPK с продукцией vasoактивных молекул и иммунорегуляторных факторов у пациентов с АГ.

Материалы и методы

Проведено когортное исследование, в рамках которого обследовано 55 пациентов обоего пола с первичной АГ. Контрольная группа состояла из

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики обследованных лиц

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the examined persons

Характеристика	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=15)
Возраст (лет), среднее значение (минимум, максимум)	55,5 (45–68)	53,50 (44–67)
ИМТ, кг/м ² , среднее значение (минимум, максимум)	27,0 (23; 36)	22,3 (20; 32)
Пол, n (%)		
мужской	23 (41,8)	7 (46,7)
женский	32 (58,2)	8 (53,3)
Степени АГ, n (%)		
I	9 (16,4)	–
II	40 (72,7)	–
III	6 (10,1)	–
Сердечно-сосудистый риск, n (%)		
низкий	7 (12,7)	–
средний	29 (52,7)	–
высокий	15 (27,3)	–
очень высокий	4 (7,3)	–
САД, мм рт. ст., среднее значение (минимум, максимум)	167,0 (140,0; 185,0)	125 (115,0; 137,7)
ДАД, мм рт. ст., среднее значение (минимум, максимум)	91,0 (82,5; 97,5)	81,0 (78,0; 87,0)
ЧСС, в мин, среднее значение (минимум, максимум)	83 (67; 101)	67 (61; 72)
Длительность АГ, лет, среднее значение (минимум, максимум)	13 (4; 22)	–
Факторы риска, n (%)		
Сахарный диабет	3 (5,5)	–
ОНМК либо ОКС в анамнезе	4 (7,3)	–
ИБС: Стенокардия напряжения	7 (12,7)	–
Гиперлипидемия или дислипидемия	15 (27,3)	1 (6,7)
Нарушение толерантности к глюкозе	12 (21,8)	–
Избыточная масса тела (ИМТ>24,9 кг/м ²)	17 (30,1)	4 (26,6)
Курение	15 (27,3)	4 (26,6)
Малоподвижный образ жизни	8 (14,5)	2 (13,3)

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

15 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением. Пациенты с АГ получали комбинированную гипотензивную терапию, включавшую назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, диуретиков, статинов.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 45–68 лет, артериальная гипертензия (АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.), отсутствие в течение предшествующих 3 месяцев острых инфекций, отсутствие декомпенсации сердечной недостаточности, достижение целевых показателей углеводного обмена. Критериями исключения из исследования являлось обострение воспалительных заболеваний внутренних органов, отказ от участия в исследовании.

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

Материалом исследования служили образцы венозной крови, забиравшиеся у пациентов в день госпитализации из локтевой вены. В соответствии с це-

люю исследования, в сыворотке крови обследуемых пациентов определяли концентрацию простагландина E₂ (ПГЕ₂), окиси азота (NO), растворимых форм костимулирующих молекул: CD40, CD40L, CD152, интерлейкинов (ИЛ): проИЛ-1, -4, -18, интерферона-гамма (ИФН γ), белков теплового шока (БТШ): -70 и -90. В ядерно-цитоплазматических лизатах мононуклеарных клеток цельной крови определяли концентрацию протеинкиназы фокальной адгезии (FAK), протеинкиназы В (AKT1), 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK), c-Jun N-терминальной протеинкиназы 1 и 2 изоформ (JNK), протеинкиназы p38MAPK, рибосомной протеинкиназы S6 бета-1 (p70-S6K1), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) форм синтаз оксида азота [5, 6, 8].

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft, США). Исследуемые показатели представляли в виде среднего значения, медианы, 25 и 75-го перцентилей выборки.

Таблица 2

Уровень исследованных факторов в группах

Table 2

Level of studied factors in groups

Фактор	Группа контроля		Основная группа		Δ, %	p
	x	Me (25;75 %)	x	Me (25;75 %)		
ПГЕ2, пг/мл	5,8	5,72 (5,5; 6,3)	3,5	3,48 (3,2; 3,6)	-39,7	0,003
АМРК, нг/мл	1,32	1,25 (1,2; 1,4)	1,31	1,24 (1,2; 1,5)	-0,8	0,96
АКТ1, нг/мл	2,26	2,23 (2,15; 2,4)	2,51	2,52 (2,15; 2,68)	11,1	0,01
JNK, нг/мл	1,6	1,32 (1,3; 2,2)	2,5	2,52 (2,2; 2,8)	56,3	0,002
NO, мкмоль/л	2,74	2,75 (2,7; 2,9)	2,36	2,36 (2,1; 2,6)	-13,9	0,007
sCD40, нг/мл	27,1	26,2 (24,7; 30,5)	3,4	3,3 (3,2; 3,8)	-697,1	0,001
sCD40L, нг/мл	3,9	4,27 (2,7; 4,8)	27,7	27,3 (26,5; 28,3)	610,3	0,0001
sCD152, пг/мл	1,8	1,51 (1,1; 2,4)	3,1	3,16 (2,5; 3,5)	72,2	0,0004
БТШ70, нг/мл	150,6	151,8 (138,1; 162,8)	140,1	135,4 (125,5; 155,5)	-7,0	0,02
eNOS, нг/мл	9,74	10,5 (7,3; 12,2)	8,16	7,62 (7,2; 9,7)	-16,2	0,01
iNOS, нг/мл	7,1	6,68 (5,9; 8,4)	6,2	6,43 (4,2; 7,5)	-12,7	0,06
p38, нг/мл	0,28	0,26 (0,22; 0,32)	0,3	0,33 (0,26; 0,35)	7,1	0,24
БТШ90, нг/мл	6,4	6,24 (5,7; 7,3)	6,0	5,88 (5,3; 6,6)	-6,3	0,09
ИЛ-4, пг/мл	2,56	2,56 (2,3; 3,2)	2,85	2,78 (2,5; 3,3)	11,3	0,039
ИЛ-18, пг/мл	169,0	175,0 (121,5; 187,7)	325,3	360,7 (290,1; 388,3)	92,5	0,0001
ИФНγ, пг/мл	4,0	4,26 (3,6; 4,4)	3,7	3,57 (3,1; 4,7)	-7,5	0,17
проИЛ-1, пг/мл	4,6	4,48 (3,2; 5,2)	5,3	5,49 (4,6; 6,1)	15,5	0,08
p70-S6K1, нг/мл	2,4	2,35 (2,3; 2,5)	4,1	3,83 (3,6; 4,6)	70,4	0,001

Примечание: здесь и в табл. 3 ПГЕ2 – простагландин E2; БТШ – белок теплового шока; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; NO – окись азота; sCD40, sCD40L, sCD152 – растворимые формы молекул адгезии CD40, CD40L, CD152; FAK – протеинкиназа фокальной адгезии; АКТ1 – протеинкиназа B; АМРК – 5'аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа АМРК; JNK – c-Jun N-терминальная протеинкиназа 1 и 2 изоформ; p38 – митоген-активируемая протеинкиназа p38; p70-S6K1 – рибосомная протеинкиназа S6 бета-1; iNOS – индуцибельная форма синтазы азота; eNOS – эндотелиальная форма синтазы азота.

Межгрупповые различия анализировали с использованием U-критерия Манна–Уитни. Характер взаимосвязей изучаемых показателей оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов в сравнении с практически здоровыми лицами отмечалось снижение продукции ПГЕ2, окиси азота, концентрации растворимой формы CD40. Указанные изменения сопровождались повышением уровня CD40L и CD152, ИЛ-4 и ИЛ-18, а также тенденцией к увеличению содержания в МНК проИЛ-1. На этом фоне в МНК основной группы отмечалось снижение содержания БТШ70, БТШ90, iNOS и eNOS, а также повышение уровня протеинкиназ p70-S6K1, JNK и АКТ1. Уровень протеинкиназ АМРК и p38МАРК, а также продукции ИФНγ у пациентов с АГ в сравнении с контрольной группой статистически значимо не различался.

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 2.

Таким образом, у пациентов АГ в сравнении с практически здоровыми лицами отмечался дефицит

вазодилатирующих факторов. Выявленное в основной группе снижение уровня БТШ70 и БТШ90 позволяет также говорить о дефиците внутриклеточных стресс-лимитирующих механизмов у обследованных больных. Повышение уровня CD40L и CD152, на фоне снижения уровня CD40 и содержания в МНК iNOS, повышение продукции ИЛ-4 может указывать на преобладание активности Т-хелперов и Т-регуляторных лимфоцитов над антигенпрезентирующими клетками. Высокий уровень продукции ИЛ-18 свидетельствует о провоспалительной активации вышеуказанных популяций ИКК у пациентов с АГ. Таким образом, дефицит вазодилатирующих факторов на фоне АГ был связан с провоспалительной активностью ИКК и усилением внутриклеточных стресс-реализующих механизмов в МНК, опосредуемым высоким уровнем ИЛ-18.

В соответствии с целью исследования проведен анализ концентрации указанных молекул в зависимости от содержания в МНК протеинкиназы АМРК. Для определения степени влияния АМРК на исследуемые показатели основная группа была разделена на две подгруппы в зависимости от содержания в МНК вышеуказанной протеинкиназы. В первую подгруппу (подгруппа 1),

Таблица 3

Уровень исследованных факторов в зависимости от содержания в МНК протеинкиназы AMPK

Table 3

Level of studied factors depending on the protein kinase AMPK content in MNCs

Фактор	Подгруппа 1		Подгруппа 2		Δ, %	p
	х	Me (25;75 %)	х	Me (25;75 %)		
ПГЕ2, нг/мл	3,0	2,94 (2,7; 3,2)	3,7	3,55 (3,5; 3,8)	22,7	0,004
AMPK, нг/мл	0,9	0,96 (0,6; 1,1)	1,6	1,56 (1,4; 1,8)	81,9	0,0001
АКТ, нг/мл	2,24	2,2 (2,13; 2,35)	2,49	2,52 (2,13; 2,67)	11,2	0,2
JNK, нг/мл	2,9	3,01 (2,7; 3,3)	2,4	2,55 (2,2; 2,6)	-16,1	0,05
NO, мкмоль/л	2,2	2,19 (2,0; 2,4)	2,5	2,52 (2,1; 2,7)	11,9	0,06
sCD40, нг/мл	3,5	3,39 (3,2; 3,9)	3,2	3,18 (2,9; 3,7)	-8,4	0,22
sCD40L, нг/мл	29,5	27,6 (26,9; 34,7)	26,3	26,8 (24,1; 27,0)	-11,1	0,02
БТШ70, нг/мл	143,1	148,4 (127,8; 162,7)	134,9	134,3 (124,2; 140,3)	-5,7	0,06
eNOS, нг/мл	6,7	6,69 (5,8; 7,7)	8,7	7,84 (7,3; 9,8)	30,6	0,01
iNOS, нг/мл	6,8	7,84 (3,8; 8,2)	5,4	5,67 (4,2; 6,7)	-20,9	0,08
p38, нг/мл	0,28	0,24 (0,2; 0,4)	0,31	0,35 (0,3; 0,4)	35,2	0,04
БТШ90, нг/мл	5,4	5,35 (5,0; 5,9)	6,4	6,39 (5,9; 7,3)	19,9	0,002
sCD152, пг/мл	3,4	3,62 (2,9; 3,7)	3,0	3,17 (2,3; 3,4)	-13,1	0,1
ИЛ-4, нг/мл	2,81	2,7 (2,5; 3,1)	3,46	3,46 (2,9; 3,7)	23,0	0,052
ИЛ-18, нг/мл	339,8	365,8 (294,8; 394,6)	107,5	111,3 (95,0; 157,5)	-68,4	0,0011
ИФНγ, нг/мл	3,65	3,56 (3,1; 4,8)	3,74	3,69 (3,2; 4,9)	2,5	0,83
проИЛ-1, нг/мл	5,39	5,49 (4,7; 6,3)	3,99	3,99 (3,0; 4,6)	-26,1	0,055
p70-S6K1, нг/мл	4,2	4,22 (3,6; 4,7)	3,5	3,61 (3,2; 3,8)	-15,5	0,05

с условно низким уровнем данной протеинкиназы (менее медианных значений соответствующей выборки), были включены образцы с концентрацией протеинкиназы менее 1,24 нг/мл, во вторую (подгруппа 2) включены образцы с условно высоким уровнем – равным и более величины медианы – 1,24 нг/мл. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что повышение содержания в МНК протеинкиназы AMPK ассоциировалось с увеличением продукции ПГЕ2, NO, ИЛ-4. При этом в МНК отмечалось повышение содержания eNOS, p38 и БТШ90. На этом фоне имело место снижение продукции ИЛ-18, растворимой формы CD40L, содержания в МНК проИЛ-1, p70-S6K1, JNK, БТШ70 и iNOS. Уровень других факторов значимыми различиями не отличался.

Таким образом, повышение содержания в МНК пациентов с АГ протеинкиназы AMPK сопровождалось тенденцией к нормализации содержания p70-S6K1, JNK и iNOS, уровня CD40L, NO, ПГЕ2, а также продукции провоспалительных цитокинов. На этом фоне имело место повышение в МНК содержания БТШ90, уровень которого в данной подгруппе превышал уровень группы контроля, что свидетельствует в пользу активации внутриклеточных стресс-лимитирующих систем, ассоциированных с протеинкиназой AMPK [13, 14, 19].

Взаимосвязи между исследованными факторами в подгруппе с низким содержанием протеинкиназы AMPK представлены в табл. 4.

Результаты проведенного корреляционного анализа исследованных показателей позволяют говорить о значимой отрицательной взаимосвязи между протеинкиназами AMPK и JNK. Обращает на себя внимание сильная положительная взаимосвязь между p38 и eNOS, а также отрицательная взаимосвязь между p38 и p70-S6K1, свидетельствующая о интерференции между сигнальными путями MAPK/SAPK и PI3K/AKT/p70-S6K1 на фоне низкого уровня AMPK. Следует также отметить положительный характер взаимосвязи между протеинкиназами AMPK, АКТ, p38 и продукцией ПГЕ2, а также между протеинкиназой p38 и eNOS. Таким образом, с учетом выявленных корреляций можно полагать, что у пациентов с исходно низким содержанием AMPK, АКТ и p38 повышение их внутриклеточного уровня будет способствовать увеличению продукции ПГЕ2 и eNOS с последующим формированием соответствующих вазоактивных эффектов.

Взаимосвязи между исследованными факторами в подгруппе с высоким содержанием протеинкиназы AMPK представлены в табл. 5.

Результаты проведенного корреляционного анализа исследованных показателей в подгруппе с высоким содержанием в МНК протеинкиназы AMPK позволяют говорить об отрицательной взаимосвязи ее уровня с уровнем проИЛ-1 и протеинкиназой p38, что связано с отчетливым противовоспалительным эффектом, проявляющимся, в частности, значительным снижением в данной подгруппе продукции ИЛ-18.

Таблица 4

Взаимосвязи между исследованными внутриклеточными регуляторами в подгруппе с низким содержанием протеинкиназы AMPK

Table 4

Relationships between studied intracellular regulators in the low protein kinase AMPK subgroup

	AMPK	AKT1	JNK	eNOS	p38	проИЛ-1	p70-S6K1	ПГЕ2
AMPK	–	0,23	–0,73	0,24	0,09	0,23	0,39	0,52
AKT	0,23	–	0,01	–0,28	–0,05	–0,37	0,1	0,61
JNK	–0,73	0,01	–	0,05	0,01	–0,17	–0,36	–0,4
eNOS	0,24	–0,28	0,05	–	0,8	0,35	–0,06	0,5
p38	0,09	–0,05	0,01	0,8	–	–0,38	–0,75	0,67
проИЛ-1	0,23	–0,37	–0,17	0,35	–0,38	–	0,24	0,4
p70-S6K1	0,39	0,1	–0,36	–0,06	–0,75	0,24	–	0,07
ПГЕ2	0,52	0,61	–0,4	0,5	0,67	0,4	0,07	–

Пр и м е ч а н и е: полужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости (p) менее 0,05.

Таблица 5

Взаимосвязи между исследованными внутриклеточными регуляторами в подгруппе с высоким содержанием протеинкиназы AMPK

Table 5

Relationships between studied intracellular regulators in the high protein kinase AMPK

	AMPK	AKT1	JNK	eNOS	p38	проИЛ-1	p70-S6K1	ПГЕ2
AMPK	–	–0,54	0,39	–0,15	–0,66	–0,86	–0,62	–0,73
AKT	–0,54	–	–0,38	0,3	–0,1	0,25	0,09	–0,08
JNK	0,39	–0,38	–	0,19	–0,36	–0,08	0,52	–0,42
eNOS	–0,15	0,3	0,19	–	0,07	–0,03	–0,11	0,02
p38	–0,66	–0,1	–0,36	0,07	–	0,49	0,34	0,02
проИЛ-1	–0,86	0,25	–0,08	–0,03	0,49	–	0,77	0,73
p70-S6K1	–0,62	0,09	0,52	–0,11	0,34	0,77	–	0,36
ПГЕ2	–0,73	–0,08	–0,42	0,02	0,02	0,73	0,36	–

Пр и м е ч а н и е: полужирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции с уровнем значимости (p) менее 0,05.

Очевидно, что данное обстоятельство определяет формирование отрицательной корреляции между AMPK и ПГЕ2, что может определяться подавлением активности циклооксигеназ под влиянием AMPK [19–22]. Отрицательная взаимосвязь уровня AMPK с содержанием протеинкиназ AKT1 и p70-S6K1 определяется ее физиологическими эффектами, направленными на ограничение биосинтеза белка. Отмечающая положительная взаимосвязь между p70-S6K1 с одной стороны и JNK и проИЛ-1 – с другой, очевидно, связана со стимулирующим влиянием p70-S6K1 на процессы биосинтеза протеинов, приводящим к повышению содержания данных факторов в МНК [23].

Таким образом, высокое содержание в МНК протеинкиназы AMPK, в сравнении с низким, характеризуется формированием отрицательных взаимосвязей с p38-зависимым сигнальным путем и PI3K/AKT/mTOR/p70-S6K1-сигнальным путем. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне высокого внутриклеточного содержания протеинкиназы AMPK имеет место снижение продукции провоспалительного цитокина – проИЛ-1, что, вероятно, является следствием подавления процессов трансляции белка, о чем

свидетельствует снижение уровня протеинкиназы p70-S6K1. Указанные обстоятельства позволяют говорить о повышении сопряженности иммунологических и метаболических механизмов, формирующемся на фоне высокого внутриклеточного уровня протеинкиназы AMPK и сопровождающемся ослаблением воспалительной активности ИКК [24–27].

В этой связи следует отметить, что функциональная активность клеток, включая ИКК, определяется состоянием многочисленных внутриклеточных метаболических путей, одним из ключевых регуляторов которых является протеинкиназа AMPK. Так, в условиях энергетического дефицита, активация AMPK ограничивает энергозатратные внутриклеточные процессы, такие как биосинтез белка, включая продукцию цитокинов, способствуя переходу на катаболизм запасенных клеткой субстратов, повышая усвоение глюкозы, активируя захват и окисление клеткой жирных кислот, блокируя при этом их синтез. Данные эффекты активации AMPK, в целом, являются благоприятными для пациентов с АГ, учитывая широкое распространение у них таких факторов риска, как дислипидемии и нарушения толерантности к

глюкозе, избыточная продукция провоспалительных белков. В регуляции активности ИКК также важную роль играет MAPK/SAPK-сигнальный путь, обеспечивающий развитие иммунного ответа и поддержание необходимой иммунологической реактивности [28, 29].

Следует отметить, что ИКК играют важную роль в формировании поражений внутренних органов у пациентов с АГ, способствуя, при определенных условиях, прогрессированию атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, в том числе, за счет повышения продукции вазопрессорных молекул. Реагируя на разнообразные внешние сигналы, такие как – компоненты патогенов, цитокины, факторы роста, уровень глюкозы, липопротеидов и т. п., через внутриклеточные сигнальные пути ИКК могут изменять свою функциональную активность, способствуя прогрессированию патологических изменений, например, за счет продукции провоспалительных цитокинов, факторов агрегации тромбоцитов и т. п. [28, 30, 31].

Анализ результатов проведенного исследования позволяет говорить об изменении функциональной активности ИКК у пациентов с АГ способствующих активации провоспалительных и вазоконстрикторных механизмов. Полученные результаты указывают на то, что АГ протекает на фоне измененной реактивности ИКК, обусловленной активацией PI3K/AKT1- и JNK-зависимых сигнальных путей. Уровень ключевого молекулярного регулятора энергетического баланса клетки – протеинкиназы AMPK у пациентов с АГ, в целом, находится в пределах нормальных значений, характерных для практически здоровых лиц.

Проведенный анализ показал, что влияние протеинкиназы AMPK на исследованные молекулярные регуляторы, в частности на MSPK/SAPK-сигнальный путь, существенным образом зависело от ее содержания в МНК. Так, в группе с высоким уровнем AMPK отмечалась отрицательная корреляция данного фактора с уровнем протеинкиназы p38, тогда как в группе с низким ее содержанием имела место отрицательная корреляция с уровнем JNK. Высокий уровень AMPK также сопровождался снижением содержания проИЛ-1 и протеинкиназы p70-S6K1. Противовоспалительные эффекты AMPK, проявлявшиеся, в частности, снижением продукции проИЛ-1 и ИЛ-18, очевидно, связаны с торможением процесса трансляции белка за счет ограничения активности протеинкиназы p70-S6K1 в активированных МНК [32, 33]. Указанные изменения сопровождалось снижением продукции растворимой формы CD40L – маркера активированных Т-лимфоцитов. При этом повышенный уровень AMPK был также ассоциирован с тенденцией к нормализации содержания в клетке БТШ90, eNOS, продукции NO и CD152. Таким образом, очевидно, что AMPK выступает в качестве модулятора активности MAPK/SAPK-сигнального пути, способствуя нормализации функционального состояния ИКК, в частности Т-лимфоцитов и макрофагов [34–36]. При этом AMPK участвует в вазоактивной регуляции, способствуя повышению продукции вазодилатирующих факторов. В случае исходно низкого содержания в клетке AMPK, дальнейший рост ее содержания

способствует повышению продукции ПГЕ2, на что указывает соответствующее значение коэффициента корреляции. Одним из возможных механизмов положительного влияния AMPK на продукцию ПГЕ2 в данном случае могло являться повышение активности простагландин Е-синтазы, опосредованное AMPK. Напротив, на фоне исходно высокого уровня AMPK в случае дальнейший рост концентрации ее в клетке ассоциирован со снижением продукции простагландина, что, очевидно, связано с ограничением воспалительных механизмов под влиянием AMPK, в частности, связанных с активацией циклооксигеназ протеинкиназой p38 и продукцией ИЛ-18.

Учитывая роль иммунных механизмов в патогенезе АГ, дисрегуляция активности ключевых участников иммунного ответа – Т-лимфоцитов играет важную роль в прогрессировании заболевания и развитии его осложнений. При этом активация Т-регуляторных клеток способствует торможению атерогенеза и ангиопатии, тогда как активация макрофагов и Т-хелперов 1-го типа ускоряет развитие поражений органов-мишеней. В этих условиях результаты проведенного исследования позволяют говорить о том, что повышение активности протеинкиназы AMPK способствует снижению провоспалительной реактивности Т-лимфоцитов, активации продукции эндогенных вазодилаторов, ограничению внутриклеточного стресса за счет сокращения дефицита БТШ90 [37]. Указанные эффекты опосредованы изменением активности сигнального пути, регулирующего метаболические процессы в клетке, в частности PI3K/AKT/mTOR/p70-S6K1, а также MAPK/SAPK-сигнального пути, определяющего реактивность ИКК [38–43].

Учитывая значимую роль протеинкиназы AMPK в регуляции функциональной активности ИКК у пациентов с АГ, принимая во внимание важную роль иммунной регуляции в патогенезе поражений органов-мишеней, представляется обоснованным применение с целью коррекции ее активности соответствующих активаторов, таких как метформин и ресвератол, для чего целесообразна предварительная оценка содержания данной протеинкиназы в МНК [44–46].

Выводы

1. У обследованных пациентов АГ ассоциирована с дефицитом вазодилатирующих факторов сочетающимся с провоспалительной активацией иммунокомпетентных клеток опосредованной стимуляцией JNK-зависимого сигнального пути в МНК.

2. Протеинкиназа AMPK способствует активации противовоспалительных и вазодилатирующих механизмов за счет ограничения активности стресс-активируемого сигнального пути в МНК, снижения продукции проИЛ-1 и ИЛ-18, повышения продукции NO и ПГЕ2, нормализации внутриклеточного уровня eNOS и БТШ90.

3. Влияние протеинкиназы AMPK на иммунные и вазоактивные механизмы существенным образом зависит от ее исходного содержания в МНК. При этом высокий уровень AMPK способствует противовоспалительной регуляции МНК, низкий – ассоциируется с вазоактивными механизмами.

4. Учитывая значимую роль протеинкиназы АМРК в регуляции функциональной активности ИКК у пациентов с АГ, в целях нормализации реактивности МНК на фоне низкого внутриклеточного содержания, целесообразно применение стимуляторов активности АМРК, таких как метформин и ресвератрол.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical standards

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, ставшем материалом для настоящей статьи, давали письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Протокол исследования был одобрен этической комиссией УЗ «Калужская областная клиническая больница», протокол № 2 от 18.02.2019 г. / All patients and volunteers who participated in the study that became the material for this article signed a voluntary informed consent. The study was carried out in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki by the World Medical Association (2013). The study protocol was approved by the ethical commission of the Kaluga Regional Clinical Hospital, protocol № 2 of February 18, 2019.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Шляхто Е.В. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 800 с. [Cardiology. National leadership / eds by Shlyakhto E.V. 2nd, rev. and exp. ed. Moscow, GEOTAR-Media, 2022:800. (in Russ.)].
2. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа // Рос. кардиол. журн. – 2018. – № 4. – С. 32–36. [Stacenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in reducing the elasticity of the main arteries and the progression of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with obesity, type 2 diabetes. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;(4):32-36. (in Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-4-32-36.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786 (возможно, 37–86?). [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2018. – 512 с. [Simbirtsev AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St-Petersburg, Foliant Publishing House, 2018:512. (in Russ.)].
5. Взаимосвязи между продукцией тимозина 1а и состоянием внутриклеточных сигнальных механизмов в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови при артериальной гипертензии / Логаткина А.В., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 2020. – Т. 64, №1. – С. 39–46. [Logatkina AV, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar SS. Immunomodulating mechanisms for biological effect of thymosin 1a in arterial hypertension. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. 2020;64(1):39-46 (in Russ.)]. Doi: 10.25557/0031-2991.
6. Воспалительные цитокины и сигнальные системы мононуклеарных клеток периферической крови при ишемической болезни сердца / Логаткина А.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Терехов И.В. // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, №3. – С. 238–244. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS, Terekhov IV. Inflammatory cytokines and signaling systems of peripheral blood mononuclear cells in coronary heart disease. Klinicheskaya medicina. 2017;95(3):238-244. (in Russ.)]. Doi: 10.12737/44351.
7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Хрупачев А.Г. Депрессия антистрессовых механизмов как основа развития патологического процесса // Фунд. иссл. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 371–375. [Hadarcev AA, Morozov VN, Hrupachev AG. Depression of anti-stress mechanisms as the basis for the development of the pathological process. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;4(2):371-375. (in Russ.)]. Doi: 10.1044/k22571-005.
8. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиореоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 61–65. [Bondar SS, Terekhov IV, Nikiforov VS. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2018;20(11):61-65. (in Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2018.11.180091.
9. Гаврилюк Е.В., Конопля А.И., Караулов А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе артериальной гипертензии // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 1. – С. 29–35. [Gavriluk EV, Konoplya AI, Karaulov AV. Role of immune disturbances in the pathogenesis of the arterial hypertonia. Immunologiya. 2016;37(1):29-35. (in Russ.)]. Doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-29-35.
10. Радаева О.А., Симбирцев А.С. Уровни цитокинов в сыворотке крови у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II стадии и риск формирования метаболического синдрома (МС) // Рос. иммунол. журн. – 2019. – Т. 13, № 22. – С. 900–902. [Radaeva OA, Simbirtsev AS. Levels of peripheral blood cytokines and the risk for metabolic syndrome in patients with stage II essential hypertension. Russ J Immunol. 2019;13(22):900-902. (in Russ.)]. Doi: 10.31857/S102872210006549-8.
11. Huang Yq, Jie L, Chen Jy. The relationship between soluble CD40 ligand level and atherosclerosis in white-coat hypertension. J Hum Hypertens. 2018;32:40-45. Doi: 10.1038/s41371-017-0016-z.
12. Шевченко О.П., Природова О. Ф., Шевченко А.О. и др. Уровень в крови лиганда CD40 - активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск. тер. и профил. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 39–45. [Shevchenko OP, Prirodova OF, Shevchenko AO, Orlova OV, Britov AN. The blood level of the CD40 ligand - the activity of vascular inflammation and long-term prognosis in patients with coronary heart disease. Cardiovasc ther prevent. 2008;7(1):39-45. (in Russ.)].
13. Rodríguez C, Muñoz M, Contreras C, Prieto D. AMPK, metabolism, and vascular function. FEBS J. 2021; 288(12): 3746-3771. Doi: 10.1111/febs.15863.

14. Andris F, Leo O. AMPK in lymphocyte metabolism and function. *Int Rev Immunol*. 2015;34(1):67-81. Doi: 10.3109/08830185.2014.969422.
15. Blagih J, Coulombe F, Vincent EE, Dupuy F, Galicia-Vázquez G, Yurchenko E, Raissi TC, van der Windt GJ, Viollet B, Pearce EL, Pelletier J, Piccirillo CA, Krawczyk CM, Divangahi M, Jones RG. The energy sensor AMPK regulates T cell metabolic adaptation and effector responses in vivo. *Immunity*. 2015;42(1):41-54. Doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.030.
16. Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. *Vasc Pharmacol*. 2015;74:38-48. Doi: 10.1016/j.vph.2015.05.008.
17. Pigarevskii PV, Maltseva SV, Snegova VA, Davydova NG. Role of interleukin-18 in destabilization of the atherosclerotic plaque in humans. *Bull Exp Biol Med*. 2014;157(6):821-824.
18. Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev*. 2018;281(1):138-153. Doi: 10.1111/immr.12616.
19. Mayer KA, Smole U, Zhu C, Derdak S, Minervina AA, Salnikova M, Witeneder N, Christamentl A, Boucheron N, Waidhofer-Söllner P, Trauner M, Hoermann G, Schmetterer KG, Mamedov IZ, Bilban M, Ellmeier W, Pickl WF, Gualdoni GA, Zlabinger GJ. The energy sensor AMPK orchestrates metabolic and translational adaptation in expanding T helper cells. *FASEB J*. 2021;35(4):e21217. Doi: 10.1096/fj.202001763RR.
20. Zhao Y, Hu X, Liu Y, Dong S, Wen Z, He W, Zhang S, Huang Q, Shi M. ROS signaling under metabolic stress: cross-talk between AMPK and AKT pathway. *Mol. Cancer*. 2017;16(1):79. Doi: 10.1186/s12943-017-0648-1.
21. Han Q, Zhang X, Xue R, Yang H, Zhou Y, Kong X, Zhao P, Li J, Yang J, Zhu Y, Guan Y. AMPK potentiates hypertonicity-induced apoptosis by suppressing NFκB/COX-2 in medullary interstitial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1897-1911. Doi: 10.1681/ASN.2010080822.
22. Kawano Y, Sato H, Goto K, Nishida M, Nasu K. The inhibitory effect of AMP-activated protein kinase (AMPK) on chemokine and prostaglandin production in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):188. Doi: 10.1186/s12958-021-00867-1.
23. Astakhova A, Chistyakov D, Thomas D, Geisslinger G, Brüne B, Sergeeva M, Namgaladze D. Inhibitors of Oxidative Phosphorylation Modulate Astrocyte Inflammatory Responses through AMPK-Dependent Ptg2 mRNA Stabilization. *Cells*. 2019;8(10):1185. Doi: 10.3390/cells8101185.
24. Bae CH, Kim JW, Ye SB, Song SY, Kim YW, Park SY, Kim YD. AMPK induces MUC5B expression via p38 MAPK in NCI-H292 airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;409(4):669-674. Doi: 10.1016/j.bbrc.2011.05.062.
25. Логаткина А.В., Никуфоров В.С., Бондарь С.С. и др. Взаимосвязь экспрессии рецепторов I-го типа к ангиотензину II и вазоактивных регуляторов при артериальной гипертензии. *CardioСоматика*. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 16–21. [Logatkina AV, Nikiforov VS, Bondar SS et al. Relationship between the expression of angiotensin II receptors type 1 and vasoactive regulators in arterial hypertension. *Cardiosomatics*. 2020;11(3):16-21. (in Russ.)]. Doi: 10.26442/22217185.2020.3.200408.
26. Aslam M, Ladilov Y. Emerging Role of cAMP/AMPK Signaling. *Cells*. 2022;11(2):308. Doi: 10.3390/cells11020308.
27. Ou H, Liu C, Feng W, Xiao X, Tang S, Mo Z. Role of AMPK in atherosclerosis via autophagy regulation. *Sci China Life Sci*. 2018;61(10):1212-1221. Doi: 10.1007/s11427-017-9240-2.
28. Zhang Q, Wang L, Wang S, Cheng H, Xu L, Pei G, Wang Y, Fu C, Jiang Y, He C, Wei Q. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):78. Doi: 10.1038/s41392-022-00925-z.
29. Использование радиоволнового зондирования водосодержащих сред миокарда у больных с артериальной гипертензией / Терехов И.В., Солодухин К.А., Никуфоров В.С., Ломоносов А.В. // *Рос. кардиол. журн.* – 2013. – № 5 (103). – С. 40–43. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS, Lomonosov AV. Radiometry of water-containing myocardial tissue in patients with arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2013;(5(103)):40-43. (in Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-40-43.
30. Логаткина А.В., Бондарь С.С., Никуфоров В.С. и др. Роль антиоксидантов в регуляции воспалительного ответа клеток цельной крови на фоне их стимуляции митогенами и липополисахаридом // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*. – 2022. – № 4. – С. 29–39. [Logatkina AV, Bondar SS, Nikiforov VS, Bondar NV, Terekhov IV, Parfenyuk VK. Features of the effect of antioxidant status on the production of cytokines and pro-inflammatory molecules under stimulation of human whole blood cells with mitogen and lipopolysaccharide. *Problems of biol., med. and pharm. chemistry*. 2022;(4):29-39. (in Russ.)]. Doi: 10.29296/25877313-2022-04-05.
31. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никуфоров В.С. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови // *Физиотерапевт*. – 2013. – № 1. – С. 26–32. [Terekhov IV, Solodukhin KA, Nikiforov VS. Features of the biological effect of low-intensity microwave irradiation under conditions of antigenic stimulation of whole blood mononuclears. *Physiotherapist*. 2013;(1):26-32. (in Russ.)].
32. Tavares MR, Pavan IC, Amaral CL, Meneguello L, Luchessi AD, Simabuco FM. The S6K protein family in health and disease. *Life Sci*. 2015;(131):1-10. Doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.001.
33. Minamitani C, Tokuda H, Adachi S, Matsushima-Nishiwaki R, Yamauchi J, Kato K, Natsume H, Mizutani J, Kozawa O, Otsuka T. p70 S6 kinase limits tumor necrosis factor-α-induced interleukin-6 synthesis in osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;315(1-2):195-200. Doi: 10.1016/j.mce.2009.10.005.
34. Martínez-Méndez D, Mendoza L, Villarreal C, Huerfana L. Continuous Modeling of T CD4 Lymphocyte Activation and Function. *Front Immunol*. 2021;12:743559. Doi: 10.3389/fimmu.2021.743559.
35. Yang Y, Jia Y, Ning Y, Wen W, Qin Y, Zhang H, Du Y, Li L, Jiao X, Yang Y, Liu G, Huang M, Zhang M. TAK1-AMPK Pathway in Macrophages Regulates Hypothyroid Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(3):599-612. Doi: 10.1007/s10557-020-06996-w.
36. Динамика проявлений метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертензией на фоне комплексного использования низкоинтенсивной микроволновой терапии / Хадарцев А.А., Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С. // *Артериальная гипертензия*. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 206–216. [Khadartcev AA, Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS. Metabolic changes in hypertensive patients treated by low-intensity microwave therapy. *Arterial Hypertension*. 2018;24(2):206-216. (in Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-206-216.
37. Zhang L, Yi Y, Guo Q, Sun Y, Ma S, Xiao S, Geng J, Zheng Z, Song S. Hsp90 interacts with AMPK and mediates acetyl-CoA carboxylase phosphorylation. *Cell Signal*. 2012;24(4):859-865. Doi: 10.1016/j.cellsig.2011.12.001.
38. Roberts RJ, Hallee L, Lam CK. The Potential of Hsp90 in Targeting Pathological Pathways in Cardiac Diseases. *J Pers Med*. 2021;11(12):1373. Doi: 10.3390/jpm11121373.

39. Chen Y, Ge Z, Huang S, Zhou L, Zhai C, Chen Y, Hu Q, Cao W, Weng Y, Li Y. Delphinidin attenuates pathological cardiac hypertrophy via the AMPK/NOX/MAPK signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5362-5383. Doi: 10.18632/aging.102956.

40. Nader N, Ng SS, Lambrou GI, Pervanidou P, Wang Y, Chrousos GP, Kino T. AMPK regulates metabolic actions of glucocorticoids by phosphorylating the glucocorticoid receptor through p38 MAPK. *Mol Endocrinol*. 2010;24(9):1748-1764. Doi: 10.1210/me.2010-0192.

41. Yuan J, Dong X, Yap J, Hu J. The MAPK and AMPK signalings: interplay and implication in targeted cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):113. Doi: 10.1186/s13045-020-00949-4.

42. Almeida L, Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol*. 2016;28(5):514-524. Doi: 10.1016/j.smim.2016.10.009.

43. Han F, Li C-F, Cai Z et al. The critical role of AMPK in driving Akt activation under stress, tumorigenesis and drug resistance. *Nat Commun*. 2018;9(1):4728. Doi: 10.1038/s41467-018-07188-9.

44. Hasanvand A. The role of AMPK-dependent pathways in cellular and molecular mechanisms of metformin: a new perspective for treatment and prevention of diseases. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):775-788. Doi: 10.1007/s10787-022-00980-6.

45. Feng X, Chen W, Ni X, Little PJ, Xu S, Tang L, Weng J. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:682853. Doi: 10.3389/fimmu.2021.682853.

46. Day EA, Ford RJ, Steinberg GR. AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends*

Endocrinol Metab. 2017;28(8):545-560. Doi: 10.1016/j.tem.2017.05.004.

Информация об авторах

Логаткина Анна Владимировна – врач терапевт, аспирант, Калужский государственный университет им. К. Э. Циолковского, г. Калуга, Россия, e-mail: logatkina_a@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2749-8366.

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

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

Authors information

Logatkina Anna V. – therapist, postgraduate student, Kaluga State University named after K. E. Tsiolkowsky, Kaluga, Russia, e-mail: logatkina_a@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2749-8366.

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

Terekhov Igor V. – Candidate of Medical Sciences, Docent, Candidate (PhD) of Medical Sciences, Department of Internal Medicine, Kaluga State University named after K. E. Tsiolkowsky, Kaluga, Russia, e-mail: trft@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6548-083X.

Ан. В. СКРИПАЛЬ¹, АЛЬ-БАДРИ ФАРКАД¹, К. В. МАШКОВ¹,
А. Д. УСАНОВ¹, А. П. АВЕРЬЯНОВ²

Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов, Россия 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», г. Саратов, Россия 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
E-mail: skriaplav@info.sgu.ru

Статья поступила в редакцию 03.07.23 г.; принята к печати 15.09.23 г.

Резюме

Введение. Использование лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет оценить состояние и нарушения микроциркуляции крови, повышая качество диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительные функциональные пробы при лазерных флоуметрических измерениях используются для оценки состояния механизмов, регулирующих кровотоки тканей. **Цель.** Выявление закономерностей изменения кровотока в микроциркуляторном русле при комбинировании постуральной пробы и изменения температуры воздуха. **Материалы и методы.** Исследование проведено на группе испытуемых из 20 человек, в которую входили в равном количестве девушки и юноши в возрасте 21–23 года, которые считались здоровыми и не имели сердечно-сосудистых заболеваний. Эксперимент проводился в два этапа, сначала в помещении с температурой воздуха 20 ± 1 °С, затем при температуре воздуха 30 ± 1 °С. Для оценки разницы в данных между положениями руки в рамках одного этапа исследования при одинаковой температуре был использован t-критерий Стьюдента для сравнения количественных переменных в двух зависимых выборках. Для оценки статистических различий в данных для одного и того же положения руки, но при разной температуре воздуха, был использован критерий Вилкоксона. При $p < 0,05$ изменения считались статистически значимыми. У испытуемых измерялась величина микроциркуляции периферических кровеносных сосудов на фаланге пальца руки в трех положениях относительно уровня сердца с использованием портативного лазерного доплеровского флоуриметра «ЛАЗМА ПФ» (Россия). **Результаты.** Показано, что увеличение температуры окружающей среды приводит к увеличению разницы микроциркуляции периферических сосудов при изменении положения руки относительно уровня сердца. При нахождении человека в помещении с температурой 30 ± 1 °С происходит дилатация сосудов и изменение их тонуса, чем объясняется возрастание значений микроциркуляции в относительных перфузионных единицах. **Заключение.** Результаты исследования показали увеличение статистически значимых отличий по t-критерию Стьюдента между различными положениями руки при увеличении температуры воздуха в помещении ($p < 0,0001$). В сравнительной выборке между первым этапом (при температуре воздуха 20 ± 1 °С) и вторым этапом исследования (при температуре воздуха 30 ± 1 °С) были получены статистически значимые результаты ($p < 0,001$) по критерию Вилкоксона для положения руки на уровне сердца и поднятой руки.

Ключевые слова: микроциркуляция, постуральная проба, лазерная доплеровская флоуметрия, периферическое кровообращение, положение руки

Для цитирования: Скрипаль Ан. В., Фаркад Аль-Бадри, Машков К. В., Усанов А. Д., Аверьянов А. П. Лазерная флоуметрия микроциркуляции крови пальца руки в зависимости от внешней температуры и положения конечности. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):35–41. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-35-41.

An. V. SKRIPAL¹, AL-BADRI FARKAD¹, K. V. MASHKOV¹,
A. D. USANOV¹, A. P. AVERYANOV²

Laser flowmetry of microcirculation of the finger depending on the external temperature and the limb position

¹ Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia

83, Astrakhan str., Saratov, Russia, 410012

² Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, Russia, 410012

E-mail: skriaplav@info.sgu.ru

Received 03.07.23; accepted 15.09.23

Summary

Introduction. The use of laser Doppler flowmetry (LDF) makes it possible to assess the condition and disorders of blood microcirculation, improving the quality of diagnosis of various cardiovascular diseases. Additional functional tests with laser flowmetric measurements are used to assess the state of the mechanisms that regulate the tissue blood flow. **Objective.** To identify patterns of blood flow changes in the microcirculatory bed when combining a postural test and a change in air temperature. **Materials and methods.** The study was conducted on a group of 20 subjects, which included an equal number of girls and boys aged 21–23 years, who were considered healthy and did not have cardiovascular diseases. The experiment was carried out in two stages: first in a room with an air temperature of 20 ± 1 °C, then at 30 ± 1 °C. To assess the difference in data between arm positions within the same study phase at the same temperature, the Student's t-test was used to compare quantitative variables in two dependent samples. The Wilcoxon test was used to assess statistical differences in data for the same hand position but at different air temperatures. Changes were considered statistically significant at $p < 0.05$. The subjects were measured the microcirculation of peripheral blood vessels on the phalanx of the finger in three positions relative to the level of the heart using a portable laser Doppler flowmeter LAZMA PF (Russia). **Results.** It is shown that an increase in ambient temperature leads to an increase in the difference in microcirculation of peripheral vessels when the arm position changes relative to the level of the heart. When a person is in a room with a temperature of 30 ± 1 °C, dilation of blood vessels and changes in their tone occur, which explains the increase in microcirculation values in relative perfusion units. **Conclusions.** The results of the study showed an increase in statistically significant differences according to the Student's t-test between the different hand positions with increasing room temperature ($p < 0.0001$). In a comparative sample between the first stage (at an air temperature of 20 ± 1 °C) and the second stage of the study (at an air temperature of 30 ± 1 °C), statistically significant results ($p < 0.001$) were obtained according to the Wilcoxon test for the hand position at the heart level and the raised arm.

Keywords: microcirculation, postural test, laser Doppler flowmetry, peripheral blood circulation, hand position

For citation: Skripal An. V., Farkad Al-Badri, Mashkov K. V., Usanov A. D., Averyanov A. P. Laser flowmetry of microcirculation of the finger of the hand depending on the external temperature and the position of the limb. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):35–41. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-35-41.

Введение

Использование лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) позволяет оценить состояние и нарушения микроциркуляции крови, повышая качество диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний. Дополнительные функциональные пробы при лазерных флоуметрических измерениях используются для оценки состояния механизмов, регулирующих кровотоки тканей. Так, например, постуральная проба позволяет оценить реактивность венозных сосудов и венозно-артериальную констрикцию, которая возникает после переполнения сосудов кровью. Постуральные веноулоартериолярные реакции – это изменения в кровообращении, которые происходят в ответ на изменение положения тела или конечности. Эти изменения носят кратковременный характер и могут привести к временному увеличению или уменьшению объема крови в разных частях тела [1]. Реакция артериальной гемодинамики человека на постуральную (ортостатическую) пробу направлена на повышение сопротивления периферического кровотока (повышение тонуса), что ограничивает перемещение крови в сосуды конечностей и предотвращает уменьшение кровоснабжения головного мозга [2]. Температурная проба позволяет оценить резервную способность микроциркулятор-

ного русла по увеличению кровотока при реактивной тепловой гиперемии [3].

Авторами ряда статей [4–7] было экспериментально зафиксировано, что при тепловом воздействии на организм человека наблюдалось увеличение показателей скорости и объема кровотока в периферическом микроциркуляторном русле. При общем тепловом воздействии на организм испытуемого наблюдается увеличение кожного кровотока и перераспределение его между капиллярами и артериовенозными анастомозами [8].

В работе [9] показана возможность применения постуральной пробы при локальном тепловом нагреве области измерения перфузии для диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом с помощью диагностического комплекса ЛАКК-02 (Лазма, Россия). Однако величина изменения индекса перфузии при таком локальном комбинированном воздействии была незначительной.

В работе [10] проводили измерение микроциркуляции кожи с помощью лазерной доплеровской флоуметрии во время теста на нагревание. Полученная ЛДФ-грамма, хорошо отражала реакцию организма на нагрев. Авторы статьи пришли к выводу, что оценка реактивности кожной микроциркуляции на

местное нагревание может рассматриваться как биомаркер повреждения сердечно-сосудистой системы.

В работах [11, 12] авторы измеряли кровоток в микроциркуляторном русле при различных условиях исследования. Был сделан вывод о том, что на показания величины перфузии на записи ЛДФ-сигнала влияет как расположение датчика, так и положение тела человека в пространстве и температура воздуха.

В работе [13] авторы проводили исследование с различными функциональными пробами на трех участках кожи при локальном и общем нагревании. Два участка кожи были выбраны случайным образом на вентральной стороне верхней части левого предплечья, а третий – на подушечке указательного пальца. Выявлено увеличение у испытуемых величины кровотока в микроциркуляторном русле на фаланге руки при повышении температуры с 21 до 27 °С. При локальном нагревании до 44 °С микроциркуляция усилилась более значительно.

Кожная микроциркуляция имеет анатомические и физиологические особенности для выполнения своей терморегулирующей функции. Существуют анатомические различия кожной микроциркуляции в зависимости от региона измерения ЛДФ, что необходимо учитывать при проведении исследования [14]. Это обусловлено наличием на ладонной поверхности большого количества артериовенозных анастомозов, из-за которых средняя скорость кровотока на вентральной поверхности пальцев выше.

Локальная термическая гиперемия приводит к зависящему от температуры устойчивому увеличению кожного кровотока и достигает максимальной вазодилатации между 42 и 44 °С. Эта максимальная тепловая вазодилатация соответствует максимальной сосудорасширяющей способности сосудов [15–17].

Тепловое воздействие является физиологическим раздражающим фактором, приводящим к артериальной гиперемии – повышению уровня кровенаполнения различных органов и тканей [18].

Повышение величины перфузии, вызванное пребыванием испытуемых в помещении с температурой воздуха 30±1 °С, можно объяснить главным образом за счет артериальной гиперемии, которая приводит к расширению артериол и увеличению количества функционирующих капилляров [19]. Аналогичные работы по изучению микроциркуляции в верхней конечности человека подтверждают данный факт [18–21].

Таким образом, анализ изменения величины кровотока в микроциркуляторном русле при использовании функциональных проб позволяет выявлять адаптационный потенциал и прогнозировать риск сердечно-сосудистых заболеваний у человека [22–24]. При этом изменение величины кровотока в микроциркуляторном русле будет сильно зависеть от начального тонуса сосудистой системы, зависящего как от психоэмоционального состояния пациента, так и сопутствующих заболеваний, среди которых заболевания, не связанные с сосудистой системой, могут быть причиной неадекватного диагноза заболеваний сосудистой системы [25–27]

В этой связи **целью** настоящего исследования являлось выявление закономерностей изменения кровотока в микроциркуляторном русле при комбинировании постуральной пробы и повышенной температуры воздуха, уменьшающей зависимость от начального тонуса сосудистой системы.

Материалы и методы

Исследование проведено на группе добровольцев из 20 человек, в которую входили в равном количестве девушки и юноши в возрасте 21–23 года. Участники эксперимента считались здоровыми и не имели сердечно-сосудистых заболеваний.

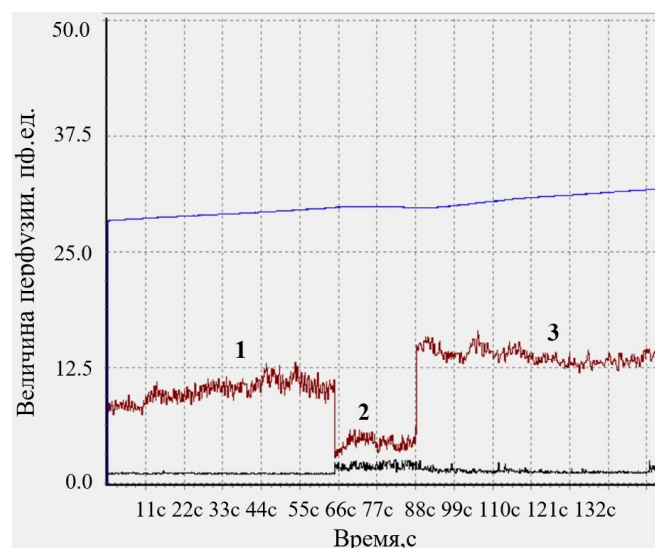
Настоящее исследование одобрено Комитетом по Этике Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского (протокол № 9 от 4.04.2023 г.) и проводилось в клинических условиях под наблюдением медицинского персонала. Все испытуемые перед участием подписывали информированное согласие на проведение исследования.

Эксперимент выполнялся в два этапа: сначала в помещении с температурой воздуха 20±1 °С, затем с температурой воздуха 30±1 °С. У испытуемых измерялись показания величины микроциркуляции (перфузии) при различных положениях тела с использованием портативного ЛДФ-устройства «ЛАЗМА ПФ» (Россия). В устройстве «ЛАЗМА ПФ» применяется одночастотный лазер мощностью непрерывного лазерного излучения на выходе анализатора не более 1 мВт и с длиной волны 850 нм, глубина проникновения в кожу которого составляет около 1–1,2 мм.

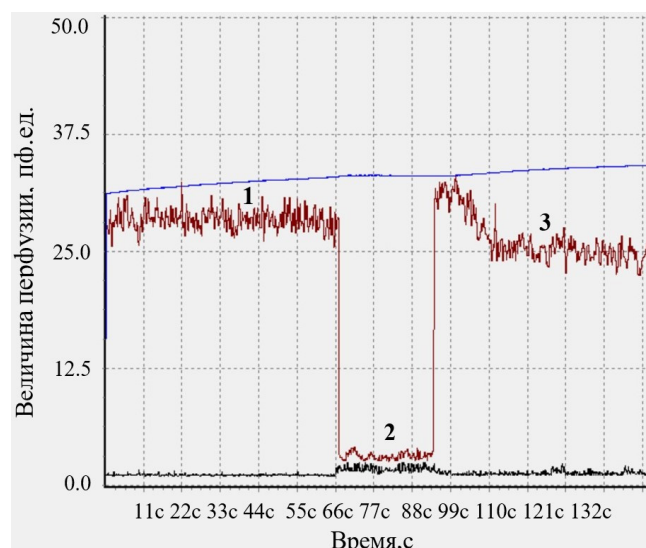
На первом этапе эксперимента для каждого из участников исследования последовательно регистрировались сигналы с помощью ЛДФ-прибора при различных положениях их правой руки в помещении с температурой воздуха 20±1 °С. Испытуемый садился на стул, после чего его правая рука помещалась на высоко расположенный стол, чтобы она находилась на уровне сердца. На ладонную поверхность указательного пальца правой руки участнику исследования надевался прибор для записи ЛДФ-граммы. Запись ЛДФ-граммы проводилась в течение 1 минуты для положения руки с датчиком на уровне сердца и в положении опущенной руки вниз, для положения поднятой руки вверх запись была 30 секунд. Выбранный интервал времени связан с тем, что постуральные веноулоартериолярные реакции происходят сразу после изменения положения тела и могут привести к кратковременному увеличению или уменьшению объема крови в определенных участках тела. Расчет значения микроциркуляции проводился путем определения среднего значения перфузии для данной позиции руки человека. Порядок следования положений был следующим:

- 1) в положении руки с датчиком на уровне сердца;
- 2) в положении поднятой руки вверх;
- 3) в положении опущенной руки вниз.

Для избавления от шумов в данных ЛДФ-граммы, связанных с движением и дыханием испытуемого, в компьютерной программе ЛДФ-прибора применялся встроенный фильтр. После фильтрации данных фактическое время измерения на несколько секунд



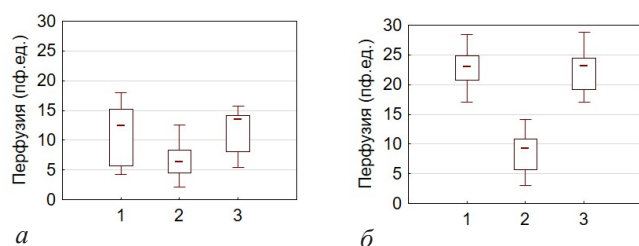
а



б

Рис. 1. ЛДФ-грамма испытуемого при температуре воздуха в комнате: а – 20 ± 1 °C; б – 30 ± 1 °C; для трех положений руки: 1 – рука с датчиком на уровне сердца; 2 – рука с датчиком выше уровня сердца; 3 – рука с датчиком ниже уровня сердца

Fig. 1. LDF-gram of the subject at an air temperature: а – 20 ± 1 °C; б – 30 ± 1 °C; for three arm positions: 1 – arm with sensor at heart level; 2 – arm with sensor above heart level; 3 – arm with sensor below heart level



а

б

Рис. 2. Разброс величины перфузии в группе испытуемых из 20 человек при температуре воздуха в комнате: а – 20 ± 1 °C; б – 30 ± 1 °C; для трех положений руки: 1 – рука с датчиком на уровне сердца; 2 – рука с датчиком выше уровня сердца; 3 – рука с датчиком ниже уровня сердца

Fig. 2. The spread of perfusion values in a group of 20 subjects at room temperature: а – 20 ± 1 °C; б – 30 ± 1 °C; for three arm positions: 1 – arm with a sensor at heart level; 2 – arm with a sensor above heart level; 3 – a hand with a sensor below the level of the heart

могло отличаться для разных испытуемых, так как удалялись данные с шумами из-за движений руки. Запись данных ЛДФ-граммы, полученная после фильтрации, позволяет точнее оценить величину микроциркуляции.

На втором этапе исследования испытуемого помещали в помещение с температурой воздуха 30 ± 1 °C. В течение 10 минут у человека происходила температурная адаптация при прогревании тела и увеличение притока крови к различным тканям организма. В последующем испытуемый совершал аналогичные действия руки с датчиком, что и во время первого этапа исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических методов пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft, США). Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$), медианы и квартили ($Me [LQ; UQ]$). Сравнение количественных переменных в двух зависимых выборках проводили с помощью t-критерия Стьюдента для оценки разницы в данных между положениями руки в рамках одного из этапов

исследования при одинаковой температуре воздуха. Статистические различия для одного и того же положения руки, но при разной температуре воздуха оценивали с помощью критерия Вилкоксона. За уровень статистически значимых принимали изменения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 приведены ЛДФ-граммы для трех положений руки относительно уровня сердца одного из испытуемых при температуре воздуха 20 ± 1 и 30 ± 1 °C соответственно.

Из рис. 1 видно, что при переходе руки из положения 1 (на уровне сердца) в положение 2 (рука поднята вверх) наблюдалось уменьшение величины перфузии в микроциркуляторном русле, что обусловлено уменьшением трансмурального давления в конечности руки. При изменении положения руки из 2-го в 3-е (рука опущена вниз) наблюдалось увеличение перфузии в микроциркуляторном русле, что обусловлено повышением трансмурального давления, увеличением объема артериальной и венозной крови в конечности и, как следствие, расширением артерий и вен.

На рис. 2 показаны разбросы значений микроциркуляции в перфузионных относительных единицах для всех испытуемых при различных положениях руки с датчиком и температурой воздуха в помещении 20 ± 1 и 30 ± 1 °C. Увеличение медианного значения перфузии на рис. 2, б для 1-го положения руки (на уровне сердца) и 3-го положения руки (рука опущена вниз) объясняется уменьшением тонуса гладких мышц сосудистой системы человека с увеличением температуры воздуха.

При проведении первого этапа с температурой воздуха в комнате 20 ± 1 °C у группы по t-критерию Стьюдента для зависимых выборок были обнаружены статистически значимые результаты. Так, для 1-го (на уровне сердца) и 2-го (рука поднята вверх) положения руки $t = 6,16$ ($p < 0,001$). Разница между меди-

Значения перфузии между одинаковыми положениями руки с датчиком при температуре воздуха 20 ± 1 и 30 ± 1 °C соответственно**Perfusion values between the same hand positions with the sensor at an air temperature of 20 ± 1 and 30 ± 1 °C, respectively**

Характеристика	Температура воздуха 20 ± 1 °C	Температура воздуха 30 ± 1 °C	p-value
Положение 1 рука на уровне сердца	11,1 $\pm$ 4,8 12,5 [5,7; 15,2]	22,7 $\pm$ 3,3 23,1 [20,7; 24,9]	p<0,001
Положение 2 рука опущена	6,7 $\pm$ 3,3 6,5 [4,5; 8,3]	8,7 $\pm$ 3,3 9,4 [5,7; 10,9]	p>0,05
Положение 3 рука поднята	11,7 $\pm$ 3,6 13,6 [8,1; 14,2]	22,4 $\pm$ 3,3 23,3 [19,2; 24,5]	p<0,001

анными значениями для 1-го и 2-го положения руки составила 6,0 пф. ед. Для 2-го и 3-го (рука опущена вниз) положения руки абсолютное значение $t=8,5$ ($p<0,001$). Разница между медианными значениями для 2-го и 3-го положения руки составила 7,1 пф. ед.

Результаты исследования показали увеличение статистически значимых отличий во время второго этапа эксперимента при температуре воздуха 30 ± 1 °C. Так, для 1-го (на уровне сердца) и 2-го (рука поднята вверх) положения руки $t=13,5$ ($p<0,0001$). Разница между медианными значениями для 1-го и 2-го положения руки составила 13,7 пф. ед. Для 2-го и 3-го (рука опущена вниз) положения руки абсолютное значение $t=15,6$ ($p<0,0001$). Разница между медианными значениями для 2-го и 3-го положения руки составила 13,9 пф. ед.

В таблице приведены результаты сравнительного анализа величины перфузии между одинаковыми положениями руки с датчиком при двух температурах воздуха в помещении.

Как видно из данных таблицы, в сравнительной выборке между первым и вторым этапом исследования были получены статистически значимые результаты по критерию Вилкоксона для положения руки относительно уровня сердца и поднятой руки, для обоих случаев $p<0,001$. При температуре воздуха 30 ± 1 °C и положении руки на уровне сердца наблюдалось увеличение медианной величины перфузии на 10,6 пф. ед по сравнению с таким же положением руки при температуре воздуха 20 ± 1 °C. При положении руки ниже уровня сердца медианная величина перфузии увеличилась на 2,9 пф. ед., а при положении руки выше уровня сердца – на 9,7 пф. ед., по сравнению с таким же положением руки при температуре воздуха 20 ± 1 °C.

Из полученных данных следует, что увеличение температуры окружающей среды приводит к увеличению разницы микроциркуляции периферических сосудов при изменении положения руки для всех испытуемых, и результаты исследования становятся статистически значимы. При нахождении человека в комнате с температурой 30 ± 1 °C происходит дилатация сосудов и изменение их тонуса, чем объясняется возрастание значений микроциркуляции в относительных перфузионных единицах.

Проведение исследования с температурой воздуха в помещении 30 ± 1 °C позволило получить более однозначную реакцию у испытуемых при проведении постуральной пробы. Это объясняется уменьшением влияния начального тонуса сосудистой системы.

Заключение

В рамках данного исследования были обнаружены статистически значимые изменения величины кровотока в микроциркуляторном русле верхней конечности человека в зависимости от положения руки относительно уровня сердца. При поднятии руки происходит снижение перфузии, при опускании – увеличение.

Тепловое воздействие приводит к изменению функционального резерва кровообращения микроциркуляторного русла и его сосудистого тонуса. Артериальная гемодинамика человека реагирует на тепловое воздействие уменьшением тонуса сосудистой системы, что сопровождается расширением артериол и увеличением количества функционирующих капилляров.

Результаты исследования показали увеличение статистически значимых отличий между различными положениями руки при увеличении температуры воздуха в комнате. Для положений руки на уровне, выше и ниже уровня сердца при температуре воздуха 20 ± 1 °C была зафиксирована статистически значимая разница по t-критерию Стьюдента, значение $p<0,001$. Для тех же положений руки, но при температуре воздуха 30 ± 1 °C значение $p<0,0001$.

В сравнительной выборке между первым этапом (при температуре воздуха 20 ± 1 °C) и вторым этапом исследования (при температуре воздуха 30 ± 1 °C) были получены статистически значимые результаты ($p<0,001$) по критерию Вилкоксона для положения руки на уровне сердца и поднятой руки.

Анализ изменения величины кровотока в микроциркуляторном русле при одновременном использовании нескольких функциональных проб может явиться основой для исследований по выявлению адаптационного потенциала и прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний у человека.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Левичева Е.Н., Каменская О.В., Логинова И.Ю. и др. Резервные возможности микроциркуляторного кровотока периферических тканей при циркуляторной гипоксии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 34–38. [Levicheva EN, Kamenskaya OV, Loginova IYu, Klinkova AS, Bulatetskaya LM. Reserve capabilities of microcirculatory blood flow of peripheral tissues in circulatory hypoxia. Regional blood circulation and microcirculation. 2012; 11(3); 34–38. (In Russ.).]

2. Скедина М.А., Ковалева А.А., Дегтеренкова Н.В. Исследование церебральной гемодинамики и периферической микроциркуляции при проведении пассивной постуральной ортостатической пробы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 115–119. [Skedina MA, Kovaleva AA, Degterenkova NV. Investigation of cerebral hemodynamics and peripheral microcirculation during a passive postural orthostatic test. Regional blood circulation and microcirculation. 2018;17(3):115-119. (In Russ.)].
3. Fedorovich AA, Loktionova YI, Zharkikh EV, Mikhailova MA, Popova JA, Suvorov AV, Zherebtsov EA. Body position affects capillary blood flow regulation measured with wearable blood flow sensors. *Diagnostics*. 2021;11(3):436. Doi: 10.3390/diagnostics11030436.
4. Abraham P, Bourgeau M, Camo M, Humeau-Heurtier A, Durand S, Rousseau P, Mahe G. Effect of skin temperature on skin endothelial function assessment. *Microvasc res*. 2013;88:56-60. Doi: 10.1016/j.mvr.2013.04.005.
5. Jonasson H, Fredriksson I, Pettersson A, Larsson M, Strömberg T. Oxygen saturation, red blood cell tissue fraction and speed resolved perfusion—a new optical method for microcirculatory assessment. *Microvasc res*. 2015;102:70-77. Doi: 10.1016/j.mvr.2015.08.006.
6. Filina MA, Potapova EV, Makovik IN, Zharkikh EV, Dremmin VV, Zherebtsov EA, Muradyan VF. Functional changes in blood microcirculation in the skin of the foot during heating tests in patients with diabetes mellitus. *Human Physiol*. 2017;43:693-699. Doi: 10.1134/s0362119717060020.
7. Tesselaar E, Flejmer AM, Farnebo S, Dasu A. Changes in skin microcirculation during radiation therapy for breast cancer. *Acta Oncologica*. 2017;56(8):1072-1080. Doi: 10.1080/0284186x.2017.1299220.
8. Пономарева А.А. Традиционные и современные представления о кровоснабжении кожи // Журн. фонд. мед. и биол. – 2018. – № 2. – С. 34–44. [Ponomareva AA. Traditional and modern ideas about the blood supply to the skin. *J Fund Med Biol*. 2018;(2):34-44. (In Russ.)].
9. Глазков А.А., Куликов Д.А., Древал А.В. и др. Разработка способа диагностики нарушений микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом методом лазерной доплеровской флоуметрии // Альм. клин. мед. – 2014. – № 31. – С. 7–10. [Glazkov AA, Kulikov DA, Dreval AV, Kovaleva YuA, Shumsky VI, Rogatkin DA. Development of a method for diagnosing blood microcirculation disorders in patients with diabetes mellitus by laser Doppler flowmetry. *Alm Clin Med*. 2014;(31):7-10. (In Russ.)].
10. Glazkova PA, Kulikov DA, Glazkov AA, Terpigorev SA, Rogatkin DA, Shekhyan GG, Paleev FN. Reactivity of skin microcirculation as a biomarker of cardiovascular events. Pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;78(3):247-257. Doi: 10.3233/ch-201016.
11. Hodges GJ, Del Pozzi AT. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation. *Microvasc res*. 2014;93:87-91. Doi: 10.1016/j.mvr.2014.04.002.
12. Sorelli M, Stoyneva Z, Mizeva I, Bocchi L. Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion. *Physiol Measur*. 2017;38(5):860. Doi: 10.1088/1361-6579/aa5909.
13. Roustit M, Blaise S, Millet C, Cracowski JL. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry. *Microvasc res*. 2010;79(2):102-108. Doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.001.
14. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(7):373-384. Doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.
15. Charkoudian N, Morrison SF. Physiology of thermoregulation: central and peripheral mechanisms. In *Primer on the Autonomic Nervous System*. 4th ed. Academic Press, 2023: 315-321. Doi: 10.1016/B978-0-323-85492-4.00104-6.
16. Christen S, Delachaux A, Dischl B, Golay S, Liaudet L, Feihl F, Waeber B. Dose-dependent vasodilatory effects of acetylcholine and local warming on skin microcirculation. *J cardiovasc pharmacol*. 2004;44(6):659-664. Doi: 10.1097/00005344-200412000-00006.
17. Cracowski JL, Roustit M. Human skin microcirculation. *Compr Physiol*. 2020;10(3):1105-1154. Doi: 10.1002/cphy.c190008.
18. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 49–60. [Fedorovich AA. Functional state of regulatory mechanisms of microcirculatory blood flow in normal and arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2010;9(1):49-60. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60.
19. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26. [Fedorovich AA. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2017;16(4):11-26. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
20. Глазкова П.А., Терпигорев С.А., Куликов Д.А. и др. Пути повышения диагностической значимости метода лазерной доплеровской флоуметрии при оценке кожной микроциркуляции у пациентов с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 74–83. [Glazkova PA, Terpigorev SA, Kulikov DA, Ivanova NA, Glazkov AA. Ways to increase the diagnostic significance of the laser Doppler flowmetry method in assessing skin microcirculation in patients with arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2019;25(1):74-83. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-1-74-83.
21. Gavish L, Hoffer O, Rabin N, Halak M, Shkilevich S, Shayovitz Y, Weizman G, Haim O, Gavish B, Gertz D, Ovadia-Blechman Z. Microcirculatory response to photobiomodulation—why some respond and others do not: a randomized controlled study. *Lasers Surg Med*. 2020;52(9):863-872. Doi: 10.1002/lsm.23225.
22. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *JAAC*. 2004;44(11):2137-2141. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.062.
23. Hellmann M, Roustit M, Cracowski JL. Skin microvascular endothelial function as a biomarker in cardiovascular diseases? *Pharmacol Rep*. 2015;67(4):803-810. Doi: 10.1016/j.pharep.2015.05.008.
24. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad JJ, Agostini D, Vicaute E, Safar ME, Struijker-Boudier HA. Impaired tissue perfusion: a pathology common to hypertension, obesity, and diabetes mellitus. *Circulation*. 2008;118(9):968-976. Doi: 10.1161/circulationaha.107.763730.
25. Hultman M, Larsson M, Strömberg T, Henricson J, Iredahl F, Fredriksson I. Flowmotion imaging analysis of spatio-temporal variations in skin microcirculatory perfusion. *Microvasc Res*. 2023;146:104456. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104456.

26. Fredriksson, I, Larsson M, Strömberg T, Iredahl F. *Vasomotion analysis of speed resolved perfusion, oxygen saturation, red blood cell tissue fraction, and vessel diameter: novel microvascular perspectives. Skin Res Technol.* 2022; 28(1):142-152. Doi: 10.1111/srt.13106.

27. Melsens K, Van Impe S, Paolino S, Vanhaecke A, Cutolo M, Smith V. *The preliminary validation of laser Doppler flowmetry in systemic sclerosis in accordance with the OMERACT filter: a systematic review. In Seminars in arthritis and rheumatism.* 2020;50(2):321-328. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.007.

Информация об авторах

Скрипаль Анатолий Владимирович – д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой медицинской физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: skriaplav@info.sgu.ru, ORCID: 0000-0002-9080-0057.

Аль-Бадри Фаркад – аспирант кафедры медицинской физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: farqad@uowasit.edu.iq, ORCID: 0009-0009-9411-1740.

Машков Константин Владимирович – аспирант кафедры медицинской физики, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: konstantinpluss@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5835-9428.

Усанов Андрей Дмитриевич – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры медицинской физики, Саратовский националь-

ный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, Россия, e-mail: aka_norton@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4004-875X.

Аверьянов Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии, Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов, Россия, e-mail: andaveryanov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0341-3199.

Authors information

Skripal Anatoly V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: skriaplav@info.sgu.ru, ORCID: 0000-0002-9080-0057.

Farkad Al-Badri – Postgraduate student of the Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: farqad@uowasit.edu.iq, ORCID: 0009-0009-9411-1740.

Mashkov Konstantin V. – Postgraduate student of the Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: konstantinpluss@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5835-9428.

Usanov Andrey D. – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics, Chernyshevsky Saratov State University, Saratov, Russia, e-mail: aka_norton@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4004-875X.

Averyanov Andrey P. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: andaveryanov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0341-3199.

УДК 616.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-42-49

Н. Р. МУХАМАДЕЕВА^{1, 2}, И. А. ЛАКМАН³, И. В. БУЗАЕВ^{1, 2},
Р. М. ГАЛИМОВА^{1, 2}, Г. Н. АХМАДЕЕВА²,
Д. И. НАБИУЛЛИНА², М. Н. ШАМУРАТОВ³,
А. В. САМОРОДОВ¹, Н. Ш. ЗАГИДУЛЛИН¹

Протективное влияние ишемического прекондиционирования на контроль артериального давления при операциях с фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Общество с ограниченной ответственностью «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», Международный медицинский центр имени В. С. Бузаева, г. Уфа, Россия 450059, Россия, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 17/4

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Россия 450076, Россия, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
E-mail: znaufal@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.08.23 г.; принята к печати 29.09.23 г.

Резюме

Введение. Магнитно-резонанс-управляемый фокусированный ультразвук (МР-ФУЗ) – новая неинвазивная технология хирургического лечения экстрапиримидных двигательных нарушений для таких патологий, как эссенциальный тремор (ЭТ), болезнь Паркинсона (БП) и др. При этом происходит повреждение головного мозга и формирование зоны ишемии. Артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых распространенных патологий, которые часто сопутствуют и неврологическим заболеваниям. **Цель.** Исследование влияния отдаленного ишемического прекондиционирования на артериальное давление (АД) при операциях с магнитно-резонанс-управляемым фокусированным ультразвуком. **Материалы и методы.** Дизайн исследования – слепое, рандомизированное, контролируемое исследование в 2 группах с имитацией прекондиционирования. Пациенты были рандомизированы на группу ИП (в манжете систолическое давление, + 50 мм рт. ст., n=42) и имитации ИП (в манжете диастолическое давление, n=39) до операции в режиме 3 цикла по 5 мин прекондиционирования с 5-минутным отдыхом между циклами. **Результаты.** Если при ИП отмечалось снижение САД и ДАД до и после операции, то при имитации ИП – повышение ($p < 0,001$). При использовании уравнения Difference-in-Difference для САД в группе с имитацией ИП САД был на 8,9 (5,9 – 11,9) мм рт. ст. выше, чем в группе с истинным ИП ($p < 0,01$). **Выводы.** Таким образом, при операциях МР-ФУЗ было показано достоверно снижение АД при проведении ИП по сравнению с имитацией, что подтверждает ангиопротективный эффект прекондиционирования.

Ключевые слова: МР-ФУЗ, ишемическое прекондиционирование, артериальное давление, артериальная гипертензия

Для цитирования: Мухамадеева Н. Р., Лакман И. А., Бузаев И. В., Галимова Р. М., Ахмадеева Г. Н., Набиуллина Д. И., Шамуратов М. Н., Самородов А. В., Загидуллин Н. Ш. Протективное влияние ишемического прекондиционирования на контроль артериального давления при операциях с фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):42–49. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-42-49.

N. R. MUKHAMADEEVA^{1, 2}, I. A. LAKMAN³, I. V. BUZAEV^{1, 2},
R. M. GALIMOVA^{1, 2}, G. N. AKHMADEEVA²,
D. I. NABIULLINA², M. N. SHAMURATOV³,
A. V. SAMORODOV¹, N. S. ZAGIDULLIN¹

Protective effect of remote ischemic preconditioning on blood pressure control in magnetic resonance-guided focused ultrasound operations

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

3, Lenina str., Ufa, Russia, 450008

² Intelligent Neurosurgery Clinic, Buzaev International Medical Center, Ufa, Russia

17/4, Richarda Sorge str., Ufa, Russia, 450059

³ Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

32, Zaki Validi str., Russia, Ufa, 450076

E-mail: znaufal@mail.ru

Received 07.08.23; accepted 29.09.23

Summary

Background. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MR-FUS) is a new non-invasive technology for the surgical treatment of extrapyramidal movement disorders for such pathologies as essential tremor, Parkinson's disease, etc. In these cases, the brain is injured and a zone of ischemia is formed. Arterial hypertension (AH) is one of the most common pathologies, which is often accompanied by neurological diseases. **Objective.** To investigate the effect of the remote ischemic preconditioning (RIPC) on blood pressure (BP) during MR-FUS surgery. Design – blinded, randomized, controlled, 2-group study with sham preconditioning. **Materials and Methods.** Patients were randomized into the RIPC group (cuff systolic BP (SBP) >50 mmHg, n=42) and the group with sham RIPC (cuff diastolic BP (DBP), n=39) before surgery in regime 3 cycles each 5 min with 5 min rest between cycles. **Results.** While there was a decrease in SBP and DBP before and after the operation in the RIPC group, there was an increase ($p<0.001$) in the sham RIPC group. Using the Difference-in-Difference equation for SBP, SBP was 8.9 (5.9–11.9) mm Hg higher in the sham RIPC group than in the RIPC group ($p<0.01$). **Conclusion.** As a result, MR-FUS operations showed a significant decrease in BP during RIPC compared to the imitation, which confirms the angioprotective effect of preconditioning.

Keywords: MR-FUS, RIPC, arterial pressure, arterial hypertension

For citation: Mukhamadeeva N. R., Lakman I. A., Buzaev I. V., Galimova R. M., Akhmadeeva G. N., Nabiullina D. I., Shamuratov M. N., Samorodov A. V., Zagidullin N. S. Protective role of remote ischemic preconditioning on blood pressure control in magnit-resonance-guided focused ultrasounop operations. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):42–49. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-42-49.

Введение

Метод лечения фокусированным ультразвуком под контролем магнитного резонанса (МР-ФУЗ) – альтернативное хирургическое вмешательство для лечения двигательных нарушений типа эссенциального тремора (ЭТ) или болезни Паркинсона (БП). Основа метода – термический эффект фокусированных волн ультразвука в ткани и ядерный магнитный резонанс, позволяющий проводить визуализацию с функцией термометрии в реальном времени [1]. С помощью нейрохирургической системы «Insightec Exablate», содержащей 1024 пьезоэлемента с частотой 650 кГц, выполняется контролируемое неинвазивное термическое воздействие на ткани головного мозга с высокой точностью без использования ионизирующего излучения, разрезов, необходимости наркоза [2]. В России первый центр нейрохирургии МР-ФУЗ был открыт в мае 2020 г. в Уфе и до настоящего времени прооперировано более 130 пациентов.

Повышение артериального давления (артериальная гипертензия) является фактором риска неблаго-

приятных исходов при повреждении головного мозга, включая МР-ФУЗ [3, 4]. МР-ФУЗ сопровождается определенным психологическим стрессом для пациента, при этом введение потенциально стимулирующих повышает артериальное давление (АД) препаратов может повреждать некоторые центры головного мозга, отвечающих за контроль АД, приводя к непредсказуемым подъемам артериального давления. В нашей клинической практике у многих пациентов приходилось усиливать антигипертензивную терапию в периоперационном периоде.

Ишемическое прекодиционирование (ИП) – эпизоды ишемии/реперфузии конечности, которые, вероятно, обеспечивают защиту определенного органа. Наиболее простым и в то же время безопасным вариантом ИП является проведение ИП на конечности, например плече или предплечье. Для данной техники используется манжета тонометра для измерения АД на руке, которая накачивается более систолического давления с циклами ишемии и реперфузии. В ряде работ был показан протективный эффект ИП на сердце,



Рис. 1. Процедура проведения ишемического preconditionирования и имитации ишемического preconditionирования

Fig. 1. The procedure of remote ischemic preconditioning (ИП) and sham remote ischemic preconditioning

головной мозг, почки и другие системы [5–8]. Также некоторыми исследователями показано, что ИП обладает способностью к снижению АД в течение 1 часа после проведения процедуры [9].

Целью исследования было изучение влияния ишемического preconditionирования на артериальное давление у пациентов, которым проводили лечение тремора методом МР-ФУЗ.

Материалы и методы

Дизайн исследования слепой, проспективный, рандомизированный с активным контролем (имитацией ИП). В исследование были включены 81 пациент с БП и ЭТ, направленные на процедуру фокусированной ультразвуковой таламотомии под контролем МРТ. Больные до начала проведения ИП подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Воздействие ультразвуком выполняли с использованием 1,5Т МРТ и системы МР-ФУЗ «ExAblate Neuro». Первый этап включал ультразвуковое воздействие при очень низкой энергии для подтверждения того, что аппарат фокусируется именно в заданную цель в 3 плоскостях. При необходимости фокус ультразвука корректировался. Температура воздействия на этой стадии обычно достигала 41–46 °С. Второй этап включал воздействие ультразвуком при постепенном увеличении энергии для достижения временного эффекта на точку воздействия и подтверждения отсутствия побочных эффектов. Третий этап – этап собственно абляции; он включал постепенное увеличение общей энергии либо за счет увеличения интенсивности ультразвука, либо за счет увеличения продолжительности воздействия ультразвуком.

ИП проводилось не позже, чем за 1 час до процедуры МР-ФУЗ в виде 5-минутных циклов путем пережатия предплечья манжеткой и 5-минутных циклов отдыха между ними (рис. 1).

При рандомизации методом случайных чисел определялся порядок ИП или имитации ИП (иИП). При ИП давление в манжете тонометра поддерживалось на уровне + 50 мм рт. ст. к систолическому (САД), при иИП оно соответствовало диастолическому (ДАД) для «заслепления» пациента.

АД определялось за 1 час до процедуры, в процессе проведения МР-ФУЗ и в течение 1 часа после

процедуры с помощью стандартного аппарата для тонометрии Omron (США).

Исследование было одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО БГМУ, протокол № 8 от 21.10.2022 г. Все пациенты подписывали добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проводилась в два этапа. На первом этапе рассчитывались описательные статистики характеристик групп по непрерывным признакам (Me – медиана и квартили Q_1 , Q_3) и частотным признакам (абсолютная частота встречаемости и доля в %). Для оценки межгрупповых различий в группах иИП и ИП использовали критерий Манна–Уитни (для числовых непрерывных признаков) и χ^2 -критерий (для качественных признаков), в том числе с поправкой Йейтса, в случае если в одной из групп частота встречаемости признака не наблюдалась, либо была крайне редкой. Для внутригруппового сравнения показателей в дооперационный, в периоперационный и в постоперационный периоды использовали критерий Вилкоксона, используемый для сравнения зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми, если p -уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий не превышал 0,05.

На втором этапе для устранения возможного смещения в измеряемом эффекте влияния от вмешательства за счет отбора в группы и за счет изменений по времени была использована DiD-регрессия (difference-in-difference). Такой статистический инструмент широко применяется для получения достоверных оценок эффекта влияния медицинских вмешательств, например для оценки эффекта от использования специальной программы обучения за контролем артериального давления [10]. Однако в настоящем исследовании изучалось сравнение групп ИП и имитации ИП.

Уравнение DiD-регрессии рассматривали в виде:

$$AD_i = \alpha \text{ Группа}_i + \beta \text{ Период}_i + \gamma (\text{Группа}_i \cdot \text{Период}_i) + \epsilon_i$$

где AD_i – значения измерений давления (АД и САД) для обеих групп в двух периодах (до и после операции), Группа_i – бинарный признак принадлежности i -ого пациента к группе (0 – пациент группы ИП, 1 – пациент группы иИП), Период_i – бинарный признак, определяющий период наблюдения за i -м пациентом

Таблица 1

Общая клинико-демографическая характеристика группы

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the study group

Параметр	n=81
Возраст, лет	62 (53; 67)
Пол, м/ж	59/22 (72,8 %/27,2 %)
ИМТ, кг/м ²	25 (24; 27)
Гипертоническая болезнь	41 (50,6 %)
Ишемическая болезнь сердца	8 (9,9 %)
Сахарный диабет	7 (8,6 %)
Эссенциальный тремор	14 (17,3 %)
Болезнь Паркинсона	61 (75,3 %)
Дистония	5 (6,2 %)
Аноксическая энцефалопатия	1 (1,2 %)
Курение	12 (14,8 %)

Таблица 2

Сравнение параметров в группах ИП и иИП

Table 2

Comparisons in the RIPC and sham RIPC groups

Параметр	Абсолютное значение (%)		Различия согласно χ^2 -тесту (качественные), χ^2 -статистика и тесту Манна-Уитни (количественные параметры), Z-статистика, p-уровень
	группа ИП (n=42)	группа иИП (n=39)	
Мужской пол	31 (73,8 %)	28 (71,8 %)	$\chi^2=0,041$; p=0,839
Возраст, лет	63,5 (53,25; 67,75)	59 (53,5; 66)	Z=1,107; p=0,2684
Индекс массы тела	25,05 (24; 29,225)	25 (24; 25,3)	Z=0,989; p=0,3224
АГ	25 (59,5 %)	16 (41 %)	$\chi^2=2,768$; p=0,97
Ишемическая болезнь сердца	4 (9,5 %)	4 (10,3 %)	$\chi^2=0,012$; p=0,913
Сахарный диабет	5 (11,9 %)	2 (5,1 %)	$\chi^2=0,474$; p=0,491 [#]
Эссенциальный тремор	13 (31 %)	1 (2,6 %)	$\chi^2=9,5$; p=0,003 ^{**}
Болезнь Паркинсона	27 (64,3 %)	34 (87,2 %)	$\chi^2=5,7$; p=0,017 [*]
Аноксическая энцефалопатия	0 (0)	1 (2,6 %)	$\chi^2=0,001$; p=0,971 [#]
Дистония	2 (4,8 %)	3 (7,7 %)	$\chi^2=0,007$; p=0,932 [#]
Курение	10 (23,8 %)	2 (5,1 %)	$\chi^2=4,21$; p=0,041 ^{**}

* – различия статистически значимы при p<0,05; ** – различия статистически значимы при p<0,01; [#] – тест χ^2 выполнялся с поправкой Йейтса.

(0 – наблюдение до операции, 1 – после операции), α – коэффициент, измеряющий эффект от принадлежности пациента к группе, β – коэффициент, измеряющий эффект от воздействия времени после операции, γ – коэффициент, измеряющий непосредственно эффект воздействия операции (DiD), c – константа (свободный член уравнения), ε_i – случайная компонента, i – индекс пациента.

Все неизвестные коэффициенты в уравнении (α , β , γ , c) оценивали методом наименьших квадратов. О качестве построенного уравнения судили на основе критерия Фишера: если p<0,05 для расчетного значения F-статистики, то считали, что нулевую гипотезу о нецелесообразности построения DiD-регрессии можно отклонить. Для всех полученных оценок коэффициентов тестировалась гипотеза о равенстве их нулю с использованием двустороннего

критерия Стьюдента. В случае, если коэффициент γ (DiD) статистически значимо отличался от нуля при p<0,05, то считали, что имеется значимый эффект воздействия операции на систолическое и диастолическое давление.

Все статистические расчеты выполнялись с использованием среды R.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании участвовал 81 больной. Основные клинико-демографические параметры представлены в табл. 1. Также в таблице приведены основные сопутствующие заболевания, которые были представлены в основном артериальной гипертензией, ИБС и сахарным диабетом. В исследование были включены 61 пациент с болезнью Паркинсона и 14 – с эссенциальным тремором,

Сравнение АД в группах ИП и иИП перед, во время и после МР-ФУЗ

Table 3

Comparisons of BP in the RIPC and sham groups before, during and after MR-FUS

Признак	Me (медиана), (Q1; Q3) – межквартильный размах		Различия по тесту Манна–Уитни, Z-статистика, p-уровень
	группа ИП (n=42)	группа иИП (n=39)	
САД до операции	130 (130; 150)	130 (120; 130)	Z=2,920; p=0,0035**
ДАД до операции	80 (80; 90)	80 (80; 80)	Z=2,108; p=0,0351*
САД периоперационное	130 (125; 138,75)	135 (130; 140)	Z=1,837; p=0,0662
ДАД периоперационное	80 (70; 88,75)	85 (80; 90)	Z=2,724; p=0,0064**
САД постоперационное	130 (125; 136,5)	135 (130; 140)	Z=2,092; p=0,0364*
ДАД постоперационное	80 (76,25; 88,75)	80 (80; 90)	Z=1,991; p=0,0465**
Дельта САД	5 (0; 10)	-5 (-10;-5)	Z=6,427; p<0,001***
Дельта ДАД	0 (0; 10)	0 (-5; 0)	Z=4,272; p<0,001***

* ** *** – различия статистически значимы при $p<0,05$, $p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно.

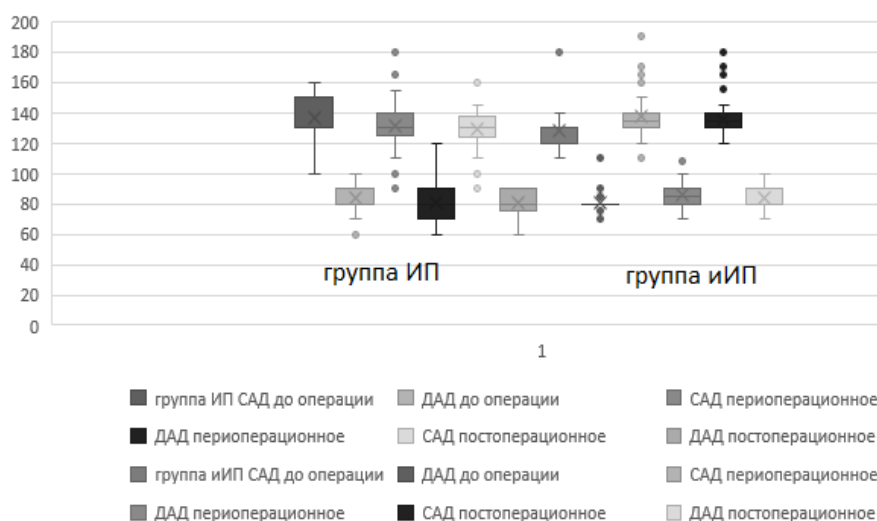


Рис. 2. Бокс-плоты дооперационных, периоперационных и постоперационных показателей САД и ДАД для пациентов групп ИП и иИП

Fig. 2. Box-plots of preoperative, perioperative, and postoperative values of systolic and diastolic BP for patients in the RIPC and sham RIPC groups

5 – дистонией (6,2 %) и 1 – аноксической энцефалопатией (1,2 %).

Путем рандомизации пациенты были распределены в группу ИП (42 пациентов) и иИП (39 пациентов). В табл. 2 представлены характеристики обеих групп. Различия определялись по параметрам: частота встречаемости ИБС (9,5 % против 10,3 %, $p=0,012$), эссенциального тремора (31 % против 2,6 %, $p=0,003$), болезни Паркинсона (64,3 % против 87,2 %, $p=0,017$), курения (23,8 % против 5,1 %, $p=0,041$). Лечение между группами не отличалось ($p<0,05$).

Сравнение АД до, во время и после операции продемонстрировало меньшее САД, ДАД в группе иИП до операции и после операции. В то же время дельта САД и ДАД до/после операции было высоко достоверно между группами ($p<0,001$). Более того, если при ИП САД снижалось после операции, то при иИП – росло.

При внутригрупповом сравнении АД до, периоперационно и после МР-ФУЗ в группах ИП и иИП согласно тесту Вилкоксона (табл. 4) была показана достоверность различий в большей степени для САД и в меньшей – ДАД.

На основании оценки уравнений DiD показано, что и для САД, и для ДАД эффект от воздействия МР-ФУЗ статистически значим ($p<0,001$ и $p<0,01$ соответственно): ДАД после операции снижалось на 15 мм рт. ст. (ДИ -19,6; -11,1), а ДАД – на 7 мм рт. ст. (ДИ -9,2; -4,1). Для модели уравнения САД статистически значимым также оказалось сравнение между группами ($p<0,01$), что свидетельствует о значимом эффекте ИП, причем в группе с иИП САД снижалось на 8,9 мм рт. ст. (ДИ 5,9; 11,9). Для обеих моделей значимый эффект оказывал период (для САД $p<0,001$, для ДАД – $p<0,05$), что лишний раз показывает корректность использования Difference-in-Difference-анализа для получения надежных оценок эффекта

Внутригрупповое сравнение до и после МР-ФУЗ в группах ИП и иИП согласно тесту Вилкоксона для зависимых выборок

Table 4

Within-group comparison before and after MR-FUS in the RIPC and sham RIPC groups according to the Wilcoxon test for dependent samples

Показатель сравнения	Значение Z-статистики, p-уровня согласно тесту Вилкоксона	
	группа ИП (n=42)	группа иИП (n=39)
САД до операции и периоперационное	Z=1,806; p=0,0708	Z=3,133; p=0,0017**
САД до операции и постоперационное	Z=2,093; p=0,0363*	Z=2,915; p=0,0036**
САД периоперационное и постоперационное	Z=2,301; p=0,0214*	Z=2,901; p=0,0037**
ДАД до операции и периоперационное	Z=1,972; p=0,0486*	Z=2,345; p=0,019*
ДАД до операции и постоперационное	Z=0,408; p=0,6833	Z=0,27; p=0,7871
ДАД периоперационное и постоперационное	Z=0,398; p=0,6906	Z=0,931; p=0,3569

* ** – различия статистически значимы при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно.

воздействия МР-ФУЗ и имитации ишемического пре-кондиционирования.

Артериальная гипертензия является одним из наиболее частых заболеваний в мире и Российской Федерации и ассоциируется со многими другими заболеваниями, в частности с Паркинсонизмом и эссенциальным тремором [11]. Кроме того, при проведении нейрохирургических вмешательств, таких как МР-ФУЗ, тем более без проведения наркоза, высока вероятность резкого роста АД вследствие стрессовых факторов, а также повреждения головного мозга, что грозит серьезными осложнениями, включая инсульт. В этом случае во время операции МР-ФУЗ приходится начинать/усиливать лекарственное антигипертензивное лечение и другие методы.

В зоне повреждения при травмах головного мозга, к которым можно отнести и МР-ФУЗ, формируются очаги ишемии. Зоны периоперационной ишемии потенциально могут быть защищены от повреждения с помощью, в частности, дистального ИП. В предыдущих исследованиях ИП использовался для ангиопротекции многих органов, включая головной мозг [8].

В нашем исследовании дистантное ИП или иИП были проведены не более чем за 1 час до операции МР-ФУЗ. При имитации ИП уже в послеоперационном периоде отмечался преимущественно рост как систолического, так и диастолического АД, а при ИП – снижение. Сравнение изменений (дельты) АД до и после процедуры между группами как по систолическому, так и диастолическому АД также показало достоверность различий. Учитывая небольшие расхождения клинико-демографических параметров между группами, было проведено внутригрупповое сравнение до и после МР-ФУЗ в группах ИП и иИП согласно тесту Вилкоксона для зависимых выборок, которое также подтвердило полученные результаты.

Одним из механизмов нейро- и ангиопротекции при ИП является контроль АД и влияние на эндотелиальную функцию. В исследовании Y. Liang (2015)

изучено влияние длительного курсового ИП на эндотелиальную дисфункцию [12]. Оценивалось влияние ИП на такие показатели функции эндотелия, как поток-опосредованная вазодилатация, количество клеток-предшественников эндотелия (CD 34+), уровень эндотелиальной NO-синтазы. Было выявлено улучшение эндотелиальной функции после длительного ИП, в основе которого лежит активация сигнального белка STAT-3 и, вероятно, популяция клеток костного мозга ЕРС, моделирующая процессы неогенеза. В работе В. Манчурова (2014) оценивалась эндотелиальная дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым проводилось ИП до чрескожного коронарного вмешательства. Было отмечено улучшение показателя поток-опосредованной дилатации плечевой артерии, что говорит об улучшении эндотелиальной функции [13]. В наших ранее проведенных исследованиях отмечалось после ИП снижение как артериального давления, так и центрального аортального давления по сравнению с имитацией [9]. В то же время в работе J. Mueller et al. (2019) данный эффект показан не был [14], что связано с другим контингентом индивидуумов (молодые здоровые добровольцы).

Таким образом, при проведении процедуры фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии использование ишемического прекондиционирования до операции способно оказать ангиопротективный эффект на контроль артериального давления.

Ограничения исследования. Наше исследование было одноцентровым, с относительно небольшим количеством пациентов. Также не оценивалась степень повреждения головного мозга при МР-ФУЗ.

Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства БГМУ (ПРИОРИТЕТ-2030).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов / Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2020. – №1. – С. 9–15. [Galimova RM, Illarioshkin SN, Buzaev IV, Kachemaeva OV. Therapy of movement disorders by focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging. Recommendations for neurologists on the selection of patients. Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy. 2020;(1):9-15. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2226-079X-2020-12168.
2. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей // – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2011. – 354 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Shiveringhyperkinesis: guidelines for physicians. Moscow, Izdatel'skiy kholding «Atmosfera», 2011:35. (In Russ.)].
3. Krishnamoorthy V, Chaikittisilpa N, Kiatchai T, Vavilala M. Hypertension After Severe Traumatic Brain Injury: Friend or Foe? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017;29(4):382-387. Doi: 10.1097/ANA.0000000000000370.
4. Than S, Srikanth V. Detecting brain injury related to hypertension at mid-life: a key to interventions for preventing dementia in older age. *Cardiovasc Res.* 2018;114(11):1430-1431. Doi: 10.1093/cvr/cvy170.
5. Dezfulian C, Garrett M, Gonzalez NR. Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection. *Transl. Stroke Res.* 2013;4(1):19-24. Doi: 10.1007/s12975-012-0224-3.
6. Zagidullin NS, Dunayeva AR, Plechev VV, Gilmanov AZ, Zagidullin SZ, Er F, Pavlov VN. Nephroprotective effects of remote ischemic preconditioning in coronary angiography. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;65(3):299-307. Doi: 10.3233/CH-16184.
7. Sprick JD, Mallet RT, Przyklenk K, Rickards CA. Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. *Exp Physiol.* 2019;104(3):278-294. Doi: 10.1113/EP087122.
8. Yunoki M, Kanda T, Suzuki K, Uneda A, Hirashita K, Yoshino K. Ischemic Tolerance of the Brain and Spinal Cord: A Review. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(11):590-600. Doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0062.
9. Zagidullin N, Scherbakova E, Safina Y, Zulkarneev R, Zagidullin S. The Impact of Remote Ischemic Preconditioning on Arterial Stiffness and Heart Rate Variability in Patients with Angina Pectoris. *J Clin Med.* 2016;5(7):60. Doi: 10.3390/jcm5070060.
10. Harrison TN, Zhou H, Wei R, Brettler J, Muntner P, An J, Ong-Su AL, Reynolds K. Blood Pressure Control Among Black and White Adults Following a Quality Improvement Program in a Large Integrated Health System. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2249930. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.49930.
11. Katsi V, Papakonstantinou I, Solomou E, Antonopoulos AS, Vlachopoulos C, Tsioufis K. Management of Hypertension and Blood Pressure Dysregulation in Patients with Parkinson's Disease: a Systematic Review. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23(5):26. Doi: 10.1007/s11906-021-01146-5.
12. Liang Y, Li YP, He F, Liu XQ, Zhang YZ. Long-term, regular remote ischemic preconditioning improves endothelial function in patients with coronary heart disease. *Braz J Med Biol Res.* 2015;48(06):568-576. Doi: 10.1590/1414-431X20144452.
13. Манчуров В.Н., Рязанкина Н.Б., Резцов Р.Ю. и др. Влияние отдаленного ишемического посткондиционирования на кровоток в инфарктсвязанной артерии и функцию эндотелия у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 6–11. [Manchurov VN, Ryazankina NB, Reztsov RYu, Skrypnik DV, Vasilieva EYu, Shpektor AV. Effect of remote ischemic preconditioning and postconditioning on blood flow in the infarct-related artery and endothelial function in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiya.* 2016;56(1):6-11. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/cardio.2016.1.6-11.
14. Müller J, Taebing M, Oberhoffer R. Remote Ischemic Preconditioning Has No Short Term Effect on Blood Pressure, Heart Rate, and Arterial Stiffness in Healthy Young Adults. 2019;10:1094. Doi: 10.3389/fphys.2019.01094.

Информация об авторах

Мухамадеева Наиля Рифхатовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; врач-кардиолог, Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В. С. Бузаева, г. Уфа, Россия, e-mail: ishtu2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5158-2707.

Лакман Ирина Александровна – канд. техн. наук, доцент, зав. лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, Россия, e-mail: lackmania@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9876-9202.

Бузаев Игорь Вячеславович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии, Башкирский государственный медицинский университет; директор по развитию, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В. С. Бузаева, г. Уфа, Россия, e-mail: igor@buzaev.ru, ORCID: 0000-0003-0511-9345.

Галимова Резида Маратовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации, Башкирский государственный медицинский университет; главный врач, врач-нейрохирург, Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В. С. Бузаева, г. Уфа, Россия, e-mail: rezida@galimova.com, ORCID: 0000-0003-2758-0351.

Ахмадеева Гульнара Наилевна – канд. мед. наук, врач-невролог, Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В. С. Бузаева, г. Уфа, Россия, e-mail: nevrolog.ufa@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5516-0587.

Набиуллина Динара Ильгизовна – врач-невролог, Клиника интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В. С. Бузаева, г. Уфа, Россия, e-mail: nabiullina.dinara@yandex.ru, ORCID 0000-0003-2570-3709.

Шамуратов Мурат Нуринович – бакалавр направления Статистика, Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, Россия, e-mail: shamuratov.murat@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1194-2199.

Саморолов Александр Владимирович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: AVSamorodov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9302-499x.

Загидуллин Науфаль Шамилович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: znaufal@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

Authors information

Mukhamadeeva Naila R. – PhD Student, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; Cardiologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, Buzaev

International Medical Center, Ufa, Russia, e-mail: ishtu2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5158-2707.

Lakman Irina A. – Associate Professor, Associate Professor of Department of Biomedical Engineering, Head, Laboratory for Research of Social and Economic Problems of Regions, Ufa University of Science and Technology, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, e-mail: Lackmania@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9876-9202.

Buzaev Igor V. – Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Surgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Development Director, Cardiovascular Surgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, Buzaev International Medical Center, Ufa, Russia, e-mail: igor@buzaev.ru, ORCID: 0000-0003-0511-9345.

Galimova Rezida M. – Cand. Med. Sci. (PhD), Assistant, Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Chief Physician, Neurosurgeon, Intelligent Neuro-surgery Clinic, Buzaev International Medical Center, Ufa, Russia, e-mail: rezida@galimova.com, ORCID: 0000-0003-2758-0351.

Akhmadeeva Gulnara N. – Cand. Med. Sci (PhD), Neurologist, Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Intelligent Neurosurgery Clinic, Buzaev International Medical Center, Ufa, Russia, e-mail: nevrolog.ufa@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5516-0587.

Nabiullina Dinara I. – Neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, Buzaev International Medical Center, Ufa, Russia, e-mail: nabiullina.dinara@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2570-3709.

Shamurarov Murat N. – Bachelor of Science in Statistics, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, e-mail: shamurarov.murat@gmail.com, ORCID: 0009-0004-1194-2199.

Samorodov Aleksander V. – Assoc. Prof., Doctor of Medicine, Head, Department of Pharmacology (with Course of Clinical Pharmacology), Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: AVSamorodov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9302-499x.

Zagidullin Naufal Sh. – Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, e-mail: znaufal@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55

А. В. ТРОФИМОВ¹, А. А. КАРАСЕВ², Т. И. ВЛАСОВА¹

Изменение кислородтранспортной способности гемоглобина больных с ишемическим инсультом

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», г. Саранск, Россия 430013, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Победы, д. 14/5, к. 1

E-mail: trofimovav@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.08.23 г.; принята к печати 13.10.23 г.

Резюме

Статистика острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остается неутешительной на протяжении десятилетий. Особый интерес представляет изучение кислородтранспортных свойств крови в условиях ОНМК как вероятного механизма прогрессирования острой гипоксии нервной ткани. *Цель* данного исследования – методом РАМАН-спектроскопии изучить изменения структуры и кислородтранспортной способности гемоглобина у пациентов с различной степенью тяжести ОНМК ишемического типа. *Материалы и методы*. Проведено клиническое поперечное наблюдательное исследование пациентов (n=60) с ОНМК ишемического типа, выполнены стандартные диагностические процедуры, РАМАН-спектроскопия мазков крови (спектрометр inVia™ Basis (Renishaw, Великобритания, длина волны лазерного излучения 532 нм, мощность 1,5 мВт), статистический анализ данных. *Результаты*. Конформационная структура гемопорфирина в эритроцитах пациентов с ОНМК имеет существенные отличия от результатов относительно здоровых доноров, соответствующие степени тяжести патологии. Содержание оксигемоглобина уменьшается на 7,1–16,1 % (p<0,05) относительно контроля, способность гемоглобина связывать и выделять лиганды увеличивается в среднем на 34,7–47,2 % (p<0,05) и 9,9–23,9 % (p<0,05) соответственно. Сродство к лигандам растет на 30,1, 29,0 и 47,3 % (p<0,05) соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания. *Заключение*. В эритроцитах пациентов с ОНМК ишемического типа изменяется конформация гемоглобина, увеличивается его сродство к кислороду, модифицируется его кислородтранспортная функция. Выявленные изменения коррелируют с тяжестью ОНМК.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, кислородсвязывающая способность гемоглобина, РАМАН-спектроскопия

Для цитирования: Трофимов А. В., Карасев А. А., Власова Т. И. Изменение кислородтранспортной способности гемоглобина больных с ишемическим инсультом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):50–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55

A. V. TROFIMOV¹, A. A. KARASEV², T. I. VLASOVA¹

The changes in the oxygen transport capability of erythrocyte hemoglobin in patients with ischemic stroke

¹ Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

68, Bol'shevistskaya str., Saransk, Russia, 430005

² Mordovia Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia

14/5, Pobedy str., Saransk, Russia, 430013

E-mail: trofimovav@yandex.ru

Received 25.08.23; accepted 13.10.23

Summary

The statistics of acute cerebrovascular accident (ACC) has been disappointing for decades. It is especially interesting to study the oxygen transport properties of blood under stroke as a probable mechanism for progression of acute hypoxia of the nervous tissue. The *aim* of this research was to study changes in the structure and oxygen transport capacity of hemoglobin in patients with varying degrees of ischemic stroke severity using RAMAN spectroscopy. *Materials and methods*. There was a clinical cross-sectional observational study of patients (n=60) with stroke of ischemic origin. We did standard diagnostic procedures, RAMAN spectroscopy of blood smears (inVia™ Basis spectrometer (Renishaw, UK, laser wavelength 532 nm, power 1.5 mW), statistical analysis of the data. *Results*. The conformational structure of hemoporphyrin in erythrocytes of patients with stroke has significant differences from the results of relatively healthy donors, corresponding to the severity of the pathology. The content of oxyhemoglobin decreases by 7.1–16.1 % (p<0.05) relative to the control. The ability of hemoglobin to bind and release ligands increases by an average of 34.7–47.2 % (p<0.05) and 9.9–23.9 % (p<0.05), respectively. Ligand

affinity increases by 30.1 %, 29.0 % and 47.3 % ($p < 0.05$) under mild, moderate and severe forms of the disease. *Conclusion.* In the erythrocytes of patients with stroke of ischemic origin, the conformation of hemoglobin changes, its affinity for oxygen increases, and its oxygen transport function is modified. The revealed changes correlate with the severity of the stroke.

Keywords: acute cerebrovascular accident, oxygen-binding capacity of hemoglobin, RAMAN spectroscopy

For citation: Trofimov A. V., Karasev A. A., Vlasova T. I. The changes in the oxygen transport capability of erythrocyte hemoglobin in patients with ischemic stroke. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(4):50–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55.

Введение

Проблема острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остается актуальной на протяжении десятилетий. В настоящее время инсульт является второй причиной смертности во всем мире [1]. Около 80 % всех инсультов имеют ишемическую природу. Несмотря на непрерывное совершенствование подходов к диагностике и лечению, большинство пациентов после перенесенного ОНМК сохраняют стойкие функциональные дефекты и утрачивают трудоспособность [2]. Очевидная актуальность проблемы ОНМК определяет необходимость расширения представлений о патогенетических механизмах развития и прогрессирования инсульта. Исследования последних лет показали значимость как местных факторов прогрессирования нейровоспаления в зоне ОНМК [3], так и системных изменений [4]. Особый интерес представляет изучение кислородтранспортных свойств крови в условиях ОНМК как вероятного механизма прогрессирования острой гипоксии нервной ткани [5, 6]. Значение структурно-функциональных изменений эритроцитов доказано в патогенезе различных заболеваний [6, 7]

Известно, что действие патогенных факторов приводит к изменению соотношения различных фракций гемоглобина и конформационным изменениям данной молекулы, отражаясь на способности связывать лиганды, в том числе и кислород [8]. Таким образом, изучение структурных изменений гемоглобина при ОНМК ишемического типа различной тяжести представляет интерес в плане расширения знаний о патогенезе гипоксического повреждения головного мозга, а также перспективы совершенствования диагностики данного патологического процесса.

Цель исследования – методом РАМАН-спектроскопии изучить изменения структуры и кислородтранспортной способности гемоглобина у пациентов с различной степенью тяжести ОНМК ишемического типа (ИИ).

Материалы и методы исследования

В клиническое поперечное обсервационное исследование были включены пациенты с ОНМК ишемического типа, госпитализированные в Республиканский Сосудистый Центр № 2 (НВУЗ РМ «МРЦКБ», г. Саранск). Все пациенты при поступлении были обследованы и пролечены согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». Диагноз выставляли врачи-неврологи на основании осмотра со сбором клиничко-анамнестических данных, неврологического статуса, проведения мультиспиральной компьютерной томографии, цветного дуплексного сканирования

брахиоцефальных артерий и транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга.

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

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз ОНМК ишемического типа.

Критерии исключения: возраст пациента моложе 35 и старше 70 лет; добровольный отказ от участия в исследовании; недееспособные пациенты и лица с острой психической продуктивной симптоматикой (психоз, бред, галлюцинации); продолжительность ишемического инсульта более трех суток или время начала заболевания неизвестно; наличие онкологических заболеваний; сахарного диабета I типа; тяжелые ревматические заболевания; наличие ВИЧ-инфекции; беременность и лактация; применение при сопутствующих заболеваниях цитостатиков, иммунодепрессантов и кортикостероидов.

В основную группу исследования включено 60 пациентов с ОНМК. Для сравнения исследуемых показателей была сформирована контрольная группа из 20 человек, не имеющих на момент исследования острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Всех участников исследования распределяли на 4 группы: группа 1 – контрольная, включены здоровые пациенты без факторов риска; ($n=20$); группа 2 – пациенты с ОНМК по шкале NIHSS от 1 до 4 баллов и очагом поражения по КТ головного мозга до 15 мм ($n=20$), констатировано легкое течение, симптоматика выражена незначительно, регрессирует в течение трех недель заболевания; группа 3 – пациенты с ОНМК по шкале NIHSS от 5 до 12 баллов и/или очагом поражения по КТ головного мозга от 15 до 50 мм, констатировано среднетяжелое течение ($n=20$); группа 4 – пациенты с ОНМК по шкале NIHSS от 13 баллов до 20 баллов и/или очагом поражения по КТ головного мозга свыше 50 мм, – тяжелое течение ($n=20$). Гендерное и возрастное распределение между группами статистически достоверных отличий не имело. Характеристика лабораторных показателей пациентов представлена в табл. 1.

У пациентов всех групп изучали спектры комбинационного рассеивания (КР) гемоглобина, проводили РАМАН-спектроскопию мазков крови (спектрометр *in via Basis (Renishaw)*, Великобритания, длина волны лазерного излучения 532 нм, мощность 1,5 мВт). Для анализа конформационных характеристик (состояние пиррольных полуколец, метиновых мостиков, атомов железа) гемоглобина (Hb) оценивали соответствующие полосы спектров КР (1355 см^{-1} , 1375

Таблица 1

Величины лабораторных показателей у больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести

Table 1

Values of laboratory parameters in patients with ischemic stroke of varying severity

Показатель	Контроль (группа 1), n=20	Группы исследования		
		легкая форма (группа 2), n=20	среднетяжелая форма (группа 3), n=20	тяжелая форма (группа 4), n=20
Гемоглобин, г/л	135,54±4,94	131,09±5,36	135,82±3,57	130,64±5,99
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,84±0,06	6,58±0,38*	7,02±0,37**	7,39±0,78*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	365,24±5,34	253,91±4,57***	228,00±10,12***	275,73±29,69***
СОЭ, мм/ч	4,52±0,03	19,18±4,07***	18,27±3,61***	23,55±3,51***
АЧТВ, с	25,82±0,57	21,55±1,50**	21,82±1,03***	20,64±1,01***
ПТИ, %	103,51±0,73	90,91±1,94***	94,73±1,06***	89,36±2,09***
МНО, усл. ед.	1,0±0,3	1,20±0,06*	1,25±0,02*	1,4±0,02*
Фибриноген, г/л	3,10±0,01	3,35±0,01***	3,44±0,03***	3,30±0,01***
ХС, ммоль/л	4,5±1,5	6,83±0,64*	7,31±0,71*	8,88±0,52**
ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,5	3,49±0,10*	4,91±0,05*	5,56±0,25*
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,6	2,49±0,27*	2,49±0,32*	1,75±0,33*
ТАГ, ммоль/л	1,4±0,3	1,93±0,20*	1,77±0,44*	1,41±0,13*
ОКП, мкмоль/л	682,50±26,09	1043,37±80,33*	1087,00±67,20*	1134,57±55,43*

Примечание: достоверность отличия от контрольной группы * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТАГ – триацилглицеролы; ОКП – общая концентрация перекисей.

см^{-1} , 1548–1552 см^{-1} , 1580–1588 см^{-1}). Последующий расчет отношений интенсивностей $I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$ использовали для оценки относительного количества HbO_2 в крови, I_{1355}/I_{1550} и I_{1375}/I_{1558} – относительной способности Hb в образце связывать и выделять лиганды (в том числе O_2), соответственно, $(I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$ – сродства гемоглобина к лигандам, прежде всего к O_2 , I_{1375}/I_{1172} – изменений конформации пиролов.

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 Мана–Уитни, корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента Пирсона r).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ КР-спектров гемоглобина здоровых доноров и больных ишемическим инсультом показал, что конформационная структура гемопорфирина и, как следствие, кислородсвязывающая способность гемоглобина в эритроцитах больных имеют существенные отличия (рис. 1).

Анализ кислородтранспортной способности проводили, рассчитывая следующие показатели: относительное количество HbO_2 ($I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$), способность Hb связывать лиганды (I_{1355}/I_{1550}), способность Hb выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580}), сродство Hb к ли-

гандам, в первую очередь к O_2 ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$, выраженность симметричных и асимметричных колебаний пиррольных колец (I_{1375}/I_{1172}) (табл. 2).

Величина отношения $I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$ у пациентов с ИИ уменьшается в среднем на 7,1 %, 12,5 % и 16,1 % соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания по отношению к контролю, что свидетельствует об уменьшении содержания в эритроцитах больных с ишемическим инсультом оксигемоглобина. Достоверные изменения зарегистрированы в группах 2 и 3.

Показано, что у больных с ИИ увеличивается способность Hb связывать лиганды (I_{1355}/I_{1550}) по сравнению с контролем в среднем на 34,7 %, 40,3 % и 47,2 % соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания. При этом способность Hb выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580}) увеличивается на 9,9 %, 19,7 % и 23,9 % при легкой, средней и тяжелой формах заболевания соответственно. Отметим, что в количественном отношении способность гемоглобина связывать лиганды (в том числе O_2) изменяется более значимо по сравнению с изменением способности гемоглобина выделять лиганды, то есть диспропорционально, что указывает на изменение кислородтранспортной способности эритроцитов у пациентов с ОНМК, причем данные изменения более выражены при тяжелой форме ИИ.

При этом растет на 30,1 %, 29,0 % и 47,3 % соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания величина отношения ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$, указывающая на сродство гемоглобина к лигандам, в первую очередь к O_2 , что указывает

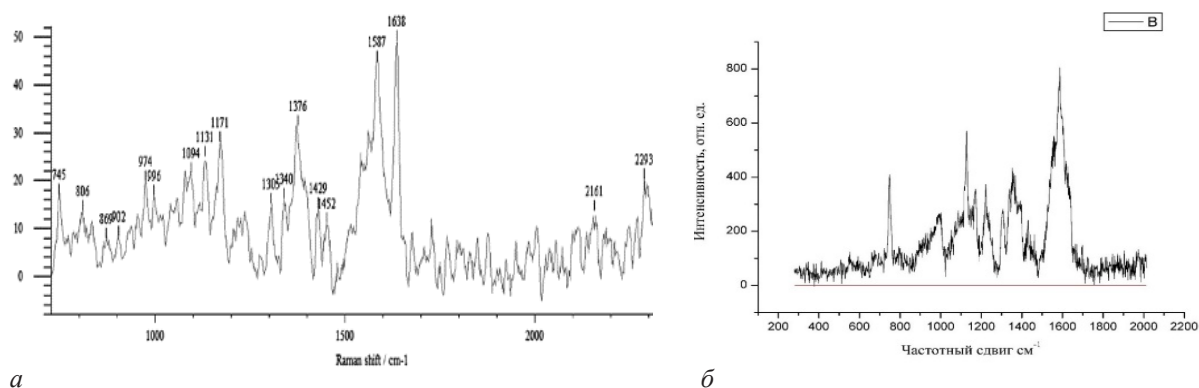


Рис. 1. Спектр КР гемоглобина в норме (а) и при тяжелой форме ишемического инсульта (б)
Fig. 1. Raman spectrum of erythrocyte hemoglobin in normal (a) and in severe ischemic brain stroke (b)

Таблица 2

Показатели КР-спектра гемоглобина доноров и больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести ($M \pm m$)

Table 2

Parameters of the Raman spectrum of hemoglobin in donors and patients with ischemic stroke of different severity ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (группа 1), n=20	Легкая форма (группа 2), n=20	Среднетяжелая форма (группа 3), n=20	Тяжелая форма (группа 4), n=20
Содержание окси-Нб ($I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$)	$0,56 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,02$ $p=0,175353$	$0,49 \pm 0,03$ $p=0,068966$	$0,47 \pm 0,02$ $p=0,005455$
Способность всего Нб в пробе связывать лиганды (в том числе O_2) (I_{1355}/I_{1550})	$0,72 \pm 0,02$	$0,97 \pm 0,08$ $p=0,007528$	$1,01 \pm 0,05$ $p=0,000049$	$1,06 \pm 0,05$ $p=0,000008$
Относительная способность Нб выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580})	$0,71 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,04$ $p=0,179499$	$0,85 \pm 0,04$ $p=0,012305$	$0,88 \pm 0,04$ $p=0,003408$
Сродство Нб к лигандам, в первую очередь, O_2 ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$	$0,93 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,09$ $p=0,011240$	$1,20 \pm 0,07$ $p=0,003806$	$1,37 \pm 0,10$ $p=0,000771$
Изменение конформации пирролов (I_{1375}/I_{1172})	$1,26 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,04$ $p=0,000177$	$0,93 \pm 0,04$ $p=0,000020$	$0,70 \pm 0,06$ $p=0,000001$

Примечание: расчет статистических критериев и определение p произведено при сравнении показателей с группой «норма», достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

на устойчивость образуемого оксигемоглобинового комплекса и является весомым аргументом о нарушении кислородтранспортной способности гемоглобина вследствие повышения способности связывать лиганды и понижения относительной способности отдавать их. Ранее было показано, что одной из причин нарушения кислородтранспортной способности гемоглобина выступают свободные радикалы и продукты пероксидации липидов, образующихся при окислительном стрессе [7]. При этом образование межбелковых сшивок, инициируемых свободными радикалами, напрямую может приводить к нарушению кислородтранспортной функции эритроцитов при ишемическом инсульте.

Понижение на 26,0 % величины отношения I_{1375}/I_{1172} , используемого для оценки колебаний пиррольных колец, свидетельствует о конформационных изменениях пирролов и гемоглобина эритроцитов у больных с ишемическим инсультом, которые определяют преобладающую способность гемоглобина связывать, по сравнению с менее выраженной способностью отдавать кислород.

Таким образом, полученные данные указывают на изменение конформации гемоглобина и частичное

уменьшение кислородтранспортной функции эритроцитов при ишемическом инсульте свидетельствуют о понижении концентрации кислорода в комплексе с гемоглобином, происходящем на фоне выраженного увеличения способности гемоглобина связывать лиганды и гораздо меньшего роста способности гемоглобина выделять лиганды.

Нами была проведена детальная оценка нарушений кислородтранспортной функции эритроцитов при ОНМК различной степени тяжести как одного из важнейших патогенетических механизмов угнетения активности кислородзависимых процессов, в том числе в зоне ишемии.

При различных заболеваниях, в патогенезе которых участвует ишемия, изменение функциональной активности эритроцитов может иметь важнейшее адаптационно-компенсаторное значение, связанное с необходимостью поддерживать клетки поврежденных тканей и органов в жизнеспособном состоянии [9, 10]. В случае угнетения кислородтранспортной функции эритроцитов крови доставка кислорода в клетки ограничивается, что может выступать в качестве одного из механизмов усиления патологического процесса в тканях и органах при ишемии.

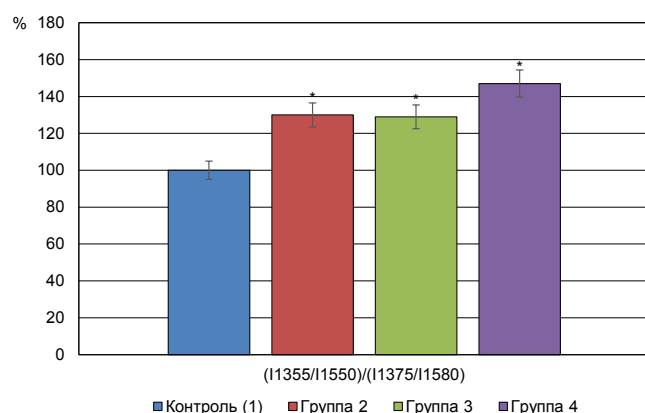


Рис. 2. Изменение сродства гемоглобина к лигандам у больных с ишемическим инсультом в зависимости от тяжести заболевания: норма – контрольная группа 1, группа 2 – легкая степень тяжести ОНМК; группа 3 – средняя степень тяжести ОНМК; группа 4 – тяжелая форма ОНМК; * – достоверность отличия от контроля при $p < 0,05$

Fig. 2. The changes of the hemoglobin affinity to ligands in patients with ischemic stroke depending on the severity of the disease: norm – control group 1, group 2 – mild severity of stroke; group 3 – moderate severity of stroke; group 4 – severe form of stroke; * – significance of difference from control at $p < 0.05$

Для оценки кислородтранспортной функции эритроцитов применялся метод РАМАН-спектроскопии. Анализ спектров КР гемоглобина показал, что у больных с ишемическим инсультом изменяется конформационная структура гемопорфирина и, как следствие, уменьшается возможность отдавать лиганды относительно способности гемоглобина к их связыванию, максимально данный дисбаланс отмечается при тяжелой форме заболевания. Расчет сродства гемоглобина к лигандам (в том числе O_2) наглядно демонстрирует его увеличение при увеличении тяжести ОНМК (рис. 2).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие достоверной заметной (по шкале Чеддока) взаимосвязи между конформационными изменениями молекулы гемоглобина по данным РАМАН-спектроскопии и тяжестью ИИ по шкале NIHSS ($r=0,678-0,901$, $p < 0,05$).

Повышение сродства гемоглобина к лигандам, в первую очередь к O_2 , у больных с ишемическим инсультом и формирование устойчивого оксигемоглобинового комплекса можно рассматривать двояко, т. к. понимание истинного патогенетического значения нуждается в дополнительных исследованиях. С одной стороны, вполне вероятно, что повышение сродства гемоглобина к кислороду за счет увеличения формирования его полимеризованных вариантов, можно рассматривать как адаптационный механизм, который увеличивает потенциальную эффективность данной формы гемоглобина в условиях ацидоза (по аналогии с фетальным гемоглобином), неизбежно сопровождающего гипоксию. С другой стороны, выявленный эффект формирования устойчивого оксигемоглобинового комплекса может являться одним из механизмов нарушения кислородтранспортной функции эритроцитов при ишемическом инсульте и в итоге становится дополнительным звеном в цепи патогенеза расширения зоны ишемического повреждения.

Величина показателя I_{1375}/I_{1172} , характеризующая колебательную активность пиррольных колец, у

больных с ишемическим инсультом уменьшается, что свидетельствует о конформационных изменениях пирролов, в результате чего гем приобретает «скрученную» конфигурацию [8], а эритроциты становятся способны связывать кислород более эффективно, чем отдавать его.

В заключение следует отметить, что при ишемическом инсульте в эритроцитах изменяется конформация гемоглобина, увеличивается его сродство к лигандам, в том числе и к кислороду, модифицируется его кислородтранспортная функция. Выявленные изменения коррелируют с тяжестью ОНМК. В перспективе развития темы оценка кислородтранспортной активности эритроцитов позволит проанализировать значение конформационных изменений гемоглобина в прогрессировании гипоксии как важнейшего звена патогенеза ишемического инсульта.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Papadopoulos C, Anagnostopoulos K, Tsiptis D, Karatzetou S, Liaptis E, Lazaridou IZ, Kokkoti C, Makri E, Ioannidou M, Aggelousis N, Vadiolias K. Unexplored Roles of Erythrocytes in Atherothrombotic Stroke. *Neurol Int.* 2023; 15(1):124-139. Doi: 10.3390/neurolint15010011.
2. Huang J, Biessels GJ, de Leeuw FE, Li Y, Skoog I, Mok V, Chen C, Hilal S. Cerebral microinfarcts revisited: Detection, causes, and clinical relevance. *Int J Stroke.* 2023; 17474930231187979. Doi: 10.1177/17474930231187979.
3. Jiang M, Shen J, Muhammad B, Geng D. Red blood cell distribution width to platelet ratio predicts early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023; 32(7):107146. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107146.
4. Liu F, Yang P, Wang Y, Shi M, Wang R, Xu Q, Peng Y, Chen J, Zhang J, Wang A, Xu T, Zhang Y, He J. HS-CRP Modifies the Prognostic Value of Platelet Count for Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12(14):e030007. Doi: 10.1161/JAHA.123.030007.
5. Jiang M, Shen J, Muhammad B, Geng D. Red blood cell distribution width to platelet ratio predicts early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023; 32(7):107146. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107146.
6. Нечипуренко Н.И., Пашиковская И.Д., Сидорович Р.Р. и др. Нарушения кислородтранспортной функции крови, показателей гемостаза и функционального состояния эндотелия у пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами и развитием отсроченной церебральной ишемии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 34–43. [Nechipurenko NI, Pashkovskaya ID, Sidorovich RR, Stepanova YuI, Ahremchuk AI, Zmachynskaya OL. The disorders of blood oxygen transport function, hemostasis indicators and endothelium functional state in patients with ruptured arterial aneurysms and the development of delayed cerebral ischemia. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023; 22(2):34-43. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43.
7. Власова Т.И., Сидоренко А.Н., Кондюрава Е.В. и др. Кислородтранспортная способность эритроцитов при хроническом пародонтите // Вестн. урал. мед. акад. науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 33–41. [Vlasova TI, Sidor

renko AN, Kondjurava EV, Tashina EA, Akimov VV, Fedos'kina AS, Kosynkina DD. Ogen transport ability of erythrocytes in chronic periodontitis. *J Ural Med Acad Sci*. 2020;17(1):33-41. (In Russ.))]. Doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-33-41.

8. Изучение конформации гема и глобина фракционированных эритроцитов крыс с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния света / Юшков Б.Г., Зуев М.Г., Бриллиант С.А., Васин А.А. // Биофизика. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 33–40. [Yushkov BG, Zuev MG, Brilliant SA, Vasin AA. Study of heme and globin conformation of fractionated rat erythrocytes using Raman spectroscopy. *Biophysics*. 2023;68(1):33-40. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S0006302923010040.

9. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Петелина Т.И. Клинический эффект, изменение липидной структуры эритроцитарной мембраны и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца под влиянием лазеротерапии // *Вопр. курортол., физиотер. и леч. физ. культ.* – 2022. – Т. 99, № 2. – С. 5–12. [Vasiliev AP, Streltsova NN, Petelina TI. Clinical effect, changes in the lipid structure of the erythrocyte membrane and microcirculation in patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease under the influence of laser therapy. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2022;99(2):5-12. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/kurort2022990215.

10. Belcher DA, Lucas A, Cabrales P, Palmer AF. Tumor vascular status controls oxygen delivery facilitated by infused polymerized hemoglobins with varying oxygen affinity. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(8):e1008157. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1008157.

Информация об авторах

Трофимов Александр Владимирович – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: trofimovav@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4989-8989.

Карасев Александр Анатольевич – зав. неврологическим отделением, Мордовская республиканская центральная клиническая больница, г. Саранск, Россия, e-mail: karasev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1747-3619.

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

Authors information

Trofimov Alexander V. – Assistant of the Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: trofimovav@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4989-8989.

Karasev Alexander A. – Head, Neurological Department, Mordovia Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia, e-mail: karasev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1747-3619.

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

УДК 612.14; 612.182; 612.135; 616-76
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-56-68

А. А. ФЕДОРОВИЧ^{1, 2}, А. И. КОРОЛЕВ¹, В. А. ДАДАЕВА^{1, 3},
М. А. МИХАЙЛОВА¹, А. Ю. ГОРШКОВ¹,
О. М. ДРАПКИНА¹

Анализ параметров микроциркуляторного кровотока на фоне курсового применения чрескожной электро-стимуляции у мужчин с впервые выявленной артериальной гипертензией

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

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

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: faa-micro@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.09.23 г.; принята к печати 20.10.23 г.

Резюме

Цель. Изучить динамику микроциркуляторного кровотока в коже при курсовом применении электростимулятора «АВР-051» у мужчин низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска с впервые выявленной артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** В одноцентровое плацебо контролируемое исследование были включены 44 мужчины трудоспособного возраста (30–60 лет) с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском с впервые выявленной артериальной гипертензией, которые случайным образом были разделены на 2 группы. В группу контроля (ГК) вошли 30 испытуемых, которые проводили электростимуляцию серийным прибором. В группу плацебо (ГП) вошло 14 мужчин, которые применяли аппарат «АВР-051» с отключенной функцией электростимуляции. Дизайн исследования включал 3 визита. После визита 1 и рандомизации испытуемые в домашних условиях проводили электростимуляцию/имитацию 2 раза в день на протяжении 14 дней. Визит 2 проводился сразу после окончания курса физиотерапии, визит 3 – через 14 дней после визита 2. На каждом из визитов проводилось одномоментное комплексное исследование микроциркуляции (видеокапилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия и фотоплетизмография) и суточное мониторирование АД на левой верхней конечности. **Результаты.** В ГК на фоне снижения АД на визитах 2 и 3 на 5,5/3,5 и 7,5/3,5 мм рт. ст. относительно исходных значений статистически значимые изменения на уровне микрососудистого русла зарегистрированы только на визите 3 – увеличение функциональной плотности капиллярной сети на 10 кап/мм², увеличение амплитуды пульсовых колебаний кровотока с 0,68 до 1,06 пф и перфузионного вклада пульсовых колебаний с 3,89 до 8,22 %, снижение индекса аугментации с 6,25 до 3,2 %, снижение индекса жесткости с 7,45 до 7 см/с и индекса отражения с 37,4 до 30,2 % соответственно. В ГП достоверной динамики не зарегистрировано ни по одному из анализируемых параметров. **Заключение.** Положительная динамика на уровне микрососудистого русла кожи является следствием снижения уровня АД на фоне системной нормализации симпатического тонуса. После курса электростимуляции гипотензивный эффект отмечается у 86,7 % мужчин на ранних стадиях развития АГ, а у 20 % из них отмечается полная нормализация уровня АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, физиотерапия, чрескожная электростимуляция, микроциркуляция, капилляроскопия, лазерная доплеровская флоуметрия, фотоплетизмография

Для цитирования: Федорович А. А., Королев А. И., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Горшков А. Ю., Драпкина О. М. Анализ параметров микроциркуляторного кровотока на фоне курсового применения чрескожной электростимуляции у мужчин с впервые выявленной артериальной гипертензией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):56–68. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-56-68.

A. A. FEDOROVICH^{1, 2}, A. I. KOROLEV¹, V. A. DADAEVA^{1, 3},
M. A. MIKHAILOVA¹, A. Yu. GORSHKOV¹,
O. M. DRAPKINA¹

Analysis of microcirculatory blood flow parameters during a course of transcutaneous electrical stimulation in men with newly diagnosed arterial hypertension

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

10, str. 3, Petroverigskij per., Moscow, Russia, 101990

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

76 A, Horoshevskoe shosse, Moscow, Russia, 123007

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, Russia, 117198

E-mail: faa-micro@yandex.ru

Received 15.09.23; accepted 20.10.23

Summary

Objective. To study the dynamics of microcirculatory blood flow in the skin during a course of use of the electrical stimulator AVR-051 in men of low and moderate cardiovascular risk with newly diagnosed arterial hypertension. **Materials and methods.** The single-center placebo-controlled study included 44 men of working age (30–60 years) with low and moderate cardiovascular risk with newly diagnosed hypertension, who were randomly divided into 2 groups. The control group (CG) included 30 men who underwent electrical stimulation with a commercial device. The placebo group (PG) included 14 men who used the AVR-051 device, with the electrostimulation function disabled. The study design included 3 visits. After visit 1 and randomization, the subjects underwent electrical stimulation/sham at home 2 times a day for 14 days. Visit 2 was carried out immediately after the end of the physiotherapy course, visit 3 was 14 days after visit 2. At each visit, a one-stage comprehensive study of microcirculation (video capillaroscopy, laser Doppler flowmetry and photoplethysmography) and 24-hour blood pressure monitoring on the left upper limb were performed. **Results.** In the CG, while blood pressure decreased at visits 2 and 3 by 5.5/3.5 and 7.5/3.5 mm Hg relative to the initial values, statistically significant changes at the level of the microvascular bed were recorded only at visit 3: an increase in the functional density of the capillary network by 10 cap/mm², an increase in the amplitude of pulse oscillations of blood flow from 0.68 to 1.06 PU and the perfusion contribution of pulse oscillations from 3.89 to 8.22 %, a decrease in the augmentation index from 6.25 to 3.2 %, a decrease in the stiffness index from 7.45 to 7 cm/s and the reflection index from 37.4 to 30.2 %, respectively. In the GP, no reliable dynamics was recorded for any of the analyzed parameters. **Conclusion.** Positive dynamics at the level of the microvascular bed of the skin is a consequence of a decrease in blood pressure level against the background of systemic normalization of sympathetic tone. After the course of electrical stimulation, a hypotensive effect is observed in 86.7 % of men at early stages of the hypertension development, and in 20 % of them, a complete normalization of blood pressure level is observed.

Keywords: arterial hypertension, physiotherapy, transcutaneous electrical stimulation, microcirculation, capillaroscopy, laser Doppler flowmetry, photoplethysmography

For citation: Fedorovich A. A., Korolev A. I., Dadaeva V. A., Mikhailova M. A., Gorshkov A. Yu., Drapkina O. M. Analysis of microcirculatory blood flow parameters during a course of transcutaneous electrical stimulation in men with newly diagnosed arterial hypertension. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):56–68. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-56-68.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), как один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярных болезней и поражения почек, по-прежнему остается самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием. По данным исследования ЭССЕ-РФ-2, стандартизированная по возрасту распространенность АГ в Российской Федерации составила 44,2 %, статистически значимо выше у мужчин (49,1 %), чем у женщин (39,9 %) [1].

На начальной стадии АГ развивается без симптомов, поэтому примерно треть людей с АГ даже не подозревают о наличии у них болезни, а диа-

гноз ставится впервые при обращении к врачу по другому поводу. Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений. Лечение АГ на ранних стадиях рекомендуется начинать с коррекции модифицируемых факторов риска – снижение избыточного веса, уменьшение потребления соли, отказ от курения, борьба с гиподинамией, нормализация режима труда и другие. Если в течение трех месяцев после изменения образа жизни не происходит нормализации уровня АД, назначается медикаментозная антигипертензивная терапия. В действующих стандартах медицинской помощи больным с АГ не предусмотрены физиотерапевтические процедуры,



Рис. 1. Расположение электростимулятора «АВР-051» в режиме 1 – высокое артериальное давление

Fig. 1. Location of the AVR-051 electrical stimulator in mode 1 – high blood pressure

хотя они давно и эффективно применяются у пациентов данной категории при санаторно-курортном лечении и в поликлинических условиях по месту жительства.

Из инструментальных методов физиотерапии при АГ наиболее часто применяются дарсонвализация, магнитотерапия, амплипульстерапия, индуктотермия и другие [2–4]. В 2016 году группой компаний «Инферум» совместно с холдингом «Швабе» был представлен чрескожный электростимулятор для коррекции артериального давления «АВР-051», который в том же году получил регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования на более чем 1000 пациентах в ведущих научно-медицинских центрах, включая НМИЦ им. В. А. Алмазова, НИИ Медицины труда им. академика Н. Ф. Измерова, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова и других, продемонстрировали эффективность курсового применения стимулятора «АВР-051» в 90 % случаев у больных с АГ 1–3-й степени. На основании полученных результатов были разработаны методические рекомендации по применению электростимулятора «АВР-051» в клинической практике [5].

Микроциркуляторное русло (МЦР) является одним из важнейших звеньев патогенеза АГ и поражения органов-мишеней [6–8]. В отличие от хорошо зарекомендовавших себя при АГ физиопроцедур (хлоридно-натриевые ванны, комплексная магнитотерапия и др.), которые оказывают комплексное воздействие непосредственно на систему микроциркуляции [9], чрескожная электростимуляция аппаратом «АВР-051» воздействует на чувствительные нервы внутренней поверхности дистального отдела левого предплечья (область Захарьина-Геда для сердца) сложными электрическими импульсами средней и низкой частоты (77 и 9,2 Гц). Данный режим электростимуляции через чувствительные нервы воздействует на вазомоторный центр продолговатого мозга, способствуя снижению тонуса симпатической нервной системы [5].

Целью данного исследования явилось изучение динамики микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей при курсовом применении электростимулятора «АВР-051» у мужчин низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска с впервые выявленной АГ.

Материалы и методы исследования

В одноцентровое плацебо контролируемое исследование были включены 60 мужчин трудоспособного возраста (30–60 лет) с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском с впервые выявленной АГ. Группа была сформирована в рамках НИР «Сердечно-сосудистый континуум», который включает неинвазивное исследование всех отделов сердечно-сосудистой системы от «капилляров до сердца»: 1) компьютерную видеокапилляроскопию (ВКС); 2) двухканальную лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ); 3) двухканальную фотоплетизмографию (ФПГ); 4) четырехманжеточную объемную сфигмографию; 5) определение поток-зависимой вазодилатации; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных и бедренных артерий; 7) эхокардиографию; 8) суточное мониторирование артериального давления (СМАД); 9) электрокардиографию; 10) клинический и биохимический анализы крови.

Критериями включения в исследование были отсутствие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, онкологических и дерматологических заболеваний, трансплантации органов, острых инфекционных заболеваний, диффузных заболеваний соединительной ткани, отсутствие приема каких-либо медикаментозных препаратов на постоянной основе, низкий или умеренный сердечно-сосудистый риск (ССР), наличие АГ по данным СМАД. ССР и АГ определялись в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению АГ у взрослого населения от 2020 г. – среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. и/или дневное АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или ночное АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. [10].

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Все испытуемые дали письменное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Согласно рекомендациям ЕОК на первом этапе лечения впервые выявленной АГ при низком или умеренном сердечно-сосудистом риске всем мужчинам были даны индивидуальные рекомендации по устранению модифицируемых факторов риска (избыточный вес, курение, гиподинамия и т.д.) и предложено пройти курс с применением стимулятора «АВР-051» в домашних условиях.

Дизайн исследования. После комплексного обследования сердечно-сосудистой системы (1-й визит) и включения в исследование пациенты на протяжении 14 дней в домашних условиях проводили чрескожную электростимуляцию два раза в день – утром перед работой и вечером после работы с ведением дневника АД (при наличии тонометра), переносимости процедур и общего самочувствия. Сразу после окончания курса электростимуляции (2-й визит) и через 14 дней после второго визита (3-й визит) пациентам проводилось измерение массы тела, комплексное исследование системы микроциркуляции и суточное

Таблица 1

Клиническая характеристика анализируемых групп

Table 1

Clinical characteristics of the analyzed groups

Характеристика		ГК (n=30)	ГП (n=14)	P
Возраст (лет)		44,5 [38; 54]	44,5 [40; 51]	>0,05
Рост (см)		176 [171; 183]	178 [173; 183]	>0,05
Вес (кг)		88,8 [81; 101]	86 [82; 94]	>0,05
ИМТ (кг/м ²)		28,4 [26,4; 30,8]	27,5 [25,3; 29,4]	>0,05
Эритроциты (10 ¹² /л)		4,97 [4,77; 5,2]	5,02 [4,7; 5,41]	>0,05
Гемоглобин (г/л)		153 [147; 161,3]	155 [149; 164,5]	>0,05
Лейкоциты (10 ⁹ /л)		6,15 [5,38; 7]	5,98 [5,17; 7,08]	>0,05
Тромбоциты (10 ⁹ /л)		214 [191; 244,75]	221 [194; 251,2]	>0,05
ХС общий (ммоль/л)		5,4 [4,88; 6,1]	5,13 [4,69; 6,02]	>0,05
ХС ЛПВП (ммоль/л)		1,32 [1,13; 1,5]	1,35 [1,19; 1,63]	>0,05
ХС ЛПНП (ммоль/л)		3,4 [2,92; 4,11]	3,6 [2,78; 4,2]	>0,05
Триглицериды (ммоль/л)		1,27 [0,84; 1,76]	1,14 [0,91; 1,68]	>0,05
Общий белок (г/л)		72 [70; 76]	74 [70; 79]	>0,05
Фибриноген (г/л)		3,4 [3,08; 3,8]	3,25 [3,11; 3,66]	>0,05
Креатинин (ммоль/л)		82 [76; 93]	79 [74; 89]	>0,05
Глюкоза (ммоль/л)		5,8 [5,44; 6,18]	5,6 [5,18; 6,02]	>0,05
ВчСРБ (мг/л)		1,08 [0,57; 2,38]	0,97 [0,55; 2,02]	>0,05
САД	Сутки (мм рт. ст.)	136,5 [130; 142]	138 [132; 146]	>0,05
	День (мм рт. ст.)	142 [135; 144]	145 [138; 151]	>0,05
	Ночь (мм рт. ст.)	122,5 [111; 134]	125,5 [114; 129]	>0,05
ДАД	Сутки (мм рт. ст.)	85,5 [83; 93]	87,5 [83; 92]	>0,05
	День (мм рт. ст.)	90 [87; 98]	90,5 [86; 94]	>0,05
	Ночь (мм рт. ст.)	76 [71; 84]	76 [69; 83]	>0,05
Курение	Курит, n (%)	18 (60 %)	8 (57,2 %)	>0,05
	Бросил, n (%)	7 (23,3 %)	3 (21,4 %)	>0,05
	Не курил, n (%)	5 (16,7 %)	3 (21,4 %)	>0,05
Низкий ССР		12 (40 %)	6 (43 %)	>0,05
Умеренный ССР		18 (60 %)	8 (57 %)	>0,05

мониторирование АД. СМАД на всех этапах исследования осуществлялся в амбулаторных условиях с использованием аппарата BpLab (ООО «Петр Телегин», Россия). Все исследования микроциркуляции проводились в первой половине дня (09:00–12:00) натощак в лаборатории с постоянно поддерживаемым микроклиматом (температура +23±1°C; влажность 40–60 %).

Перед началом исследования испытуемые случайным образом были разделены на две группы. В первую группу (группа контроля – ГК) вошли 40 мужчин, которые получили стандартные серийные приборы «ABP-051». Во вторую группу (группа плацебо – ГП) вошли 20 мужчин, которым были выданы модернизированные приборы «ABP-051» с сохраненной звуковой и световой индикацией, но отключенной функцией электростимуляции. Все испытуемые, согласно методическим рекомендациям по применению аппарата «ABP-051» [5], прошли под-

робный инструктаж по проведению сеансов электростимуляции с размещением прибора на внутренней (ладонной) поверхности дистальной трети левого предплечья (рис. 1).

На втором визите после анализа дневниковых записей из дальнейшего участия в эксперименте были исключены 16 пациентов (10 мужчин в ГК и 6 в ГП) ввиду большого количества пропусков (<75 %) сеансов электростимуляции – 20 и менее из 28. Исходные клинические характеристики включенных в окончательный анализ испытуемых приведены в табл. 1. Из полученных данных видно, что среди испытуемых преобладали мужчины с избыточной массой тела. Нормальный вес (ИМТ<25 кг/м²) в ГК и ГП имели 4 (13 %) и 2 (14 %), избыточный вес (ИМТ – 25–29,99 кг/м²) – 17 (57 %) и 9 (64 %), ожирение 1 степени (ИМТ – 30–34,99 кг/м²) – 9 (30 %) и 3 (22 %) мужчин соответственно. Дислипидемию (ХС общий≥5 ммоль/л и/или ХС ЛПНП≥3,0 ммоль/л

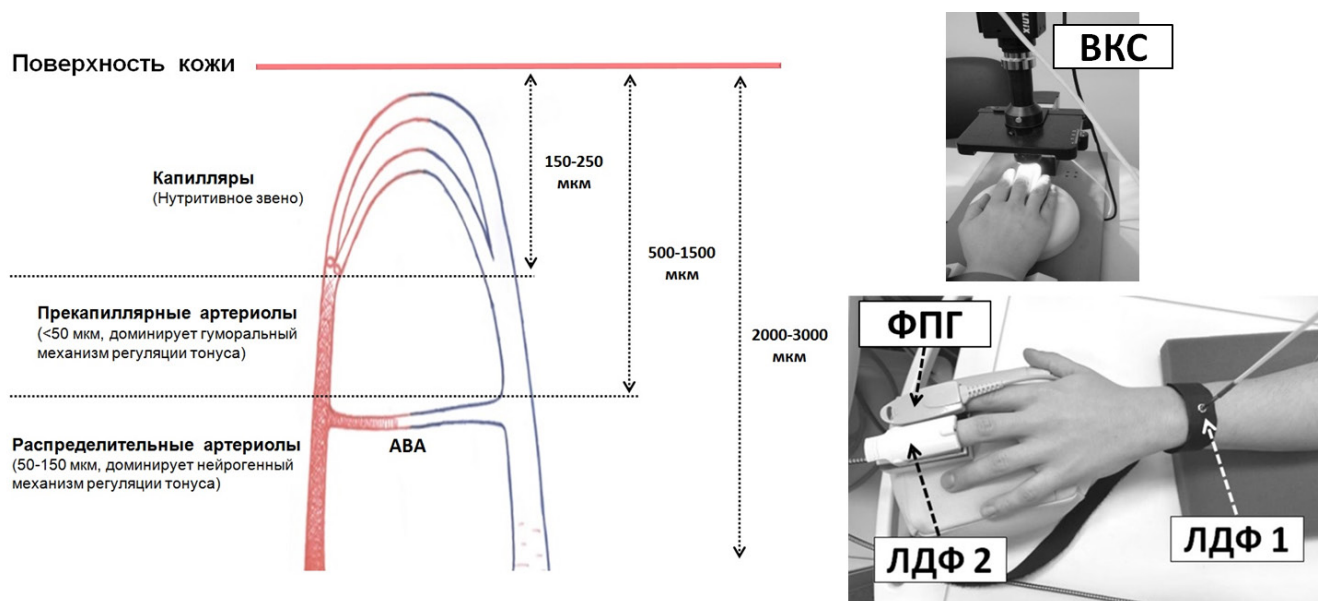


Рис. 2. Ангиоархитектоника микрососудистого русла кожи и методы его исследования: ВКС – видеокапилляроскопия, ФПГ – фотоплетизмография, ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

Fig. 2. Angioarchitecture of the microvascular bed of the skin and methods of its study: ВКС – video capillaroscopy, ФПГ – photo-plethysmography, ЛДФ – laser Doppler flowmetry

и/или ХС ЛПВН ≤ 1 ммоль/л и/или ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) имели 24 (80 %) испытуемых в ГК и 10 (71 %) в ГП.

Учитывая структурно-функциональные особенности различных звеньев МЦР и глубину их залегания относительно поверхности кожи (рис. 2), для оценки изменений на уровне микрососудистого русла кожи применялся комплексный подход, описанный в ранее опубликованной работе [11].

Для оценки обменного звена МЦР первым этапом проводилась ВКС компьютерным видеокапилляроскопом «Капилляроскан-1» (ООО «Новые Энергетические Технологии», Россия) в области кожи ногтевой фаланги безымянного пальца левой кисти в положении сидя. Оценивался размер перикапиллярной зоны (ПЗ), количество функционирующих капилляров (функциональная плотность капиллярной сети – ФПКС), максимальное количество капилляров, способных вовлекаться в кровоток (структурная плотность капиллярной сети – СПКС) и коэффициент ФПКС/СПКС.

Вторым этапом в положении лежа на левой верхней конечности проводилось одномоментное исследование функционального состояния прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул методом ЛДФ в двух областях (наружная поверхность предплечья и ладонная поверхность ногтевой фаланги среднего пальца) и функциональное состояние терминальных мышечных артерий и распределительных артериол методом ФПГ на просвет в ногтевой фаланге указательного пальца (рис. 2).

ЛДФ выполнялась с использованием двухканального лазерного анализатора ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗ-МА», Россия). Оценивался уровень тканевой перфузии (М), усредненная по времени амплитуда вазомоций (A_i) по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне для эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), веноулярного (Ав) и кардиального (Ас) звеньев модуляции кровотока. Параметры М и A_i приведены в условных перфузи-

онных единицах (пф). Кроме абсолютных значений амплитуды вазомоций оценивали функциональный вклад каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле: $A_i/M \times 100 \%$, где A_i – амплитуда вазомоций регуляторного механизма, М – средний уровень тканевой перфузии. Исследование констрикторной активности при дыхательной пробе (ДП) и дилататорного резерва при пробе с пятиминутной артериальной окклюзией (АО) проводилось согласно ранее описанной методике [12].

ФПГ проводился программно-аппаратным комплексом «Ангиоскан-01» (ООО «Ангиоскан», Россия). По результатам контурного анализа пульсовой волны определялись следующие параметры: 1) $Alp75$ (%) – расчетный индекс аугментации, скорректированный по ЧСС 75 уд./мин, который характеризует вклад давления отраженной пульсовой волны в пульсовое артериальное давление; 2) SpO_2 (%) – сатурация (насыщение) крови кислородом; 3) индекс жесткости (SI) (м/с) – расчетный показатель, отражающий среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным эластическим сосудам; 4) индекс отражения (RI) (%) – расчетный параметр, использующийся для оценки вклада отраженного компонента в пульсовую волну и характеризующий тонус мелких мышечных артерий и артериол.

Исходные показатели структурно-функционального состояния различных звеньев МЦР анализируемых групп приведены в табл. 2.

Статистика. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Для оценки вида распределения признака использовали критерий Shapiro–Wilk. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Для определения различий показателей между группами использовался критерий Mann–Whitney. Для оценки достоверности динамики параметров использовался тест Wilcoxon. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2

Исходное состояние системы микроциркуляции в анализируемых группах

Table 2

Initial state of the microcirculation system in the analyzed groups

	ГК (n=30)	ГП (n=14)	P
<i>Видеокапилляроскопия</i>			
ПЗ (мкм)	97 [77; 120]	109 [87; 122]	> 0,05
ФПКС (капп./мм ²)	77 [70; 92]	80 [71; 85]	> 0,05
СПКС (капп./мм ²)	103 [90; 125]	99 [88; 124]	> 0,05
ФПКС/СПКС	0,77 [0,7; 0,86]	0,8 [0,75; 0,85]	> 0,05
<i>Лазерная доплеровская флоуметрия – предплечье</i>			
М (пф)	3,76 [3,24; 4,14]	3,55 [3,32; 4,36]	> 0,05
Аэ (пф)	0,15 [0,11; 0,27]	0,18 [0,1; 0,33]	> 0,05
Аэ/М (%)	4,58 [3,11; 7]	5,07 [3,07; 8,62]	> 0,05
Ан (пф)	0,21 [0,14; 0,29]	0,18 [0,13; 0,24]	> 0,05
Ан/М (%)	5,59 [3,89; 7]	4,95 [3,61; 6,41]	> 0,05
Ам (пф)	0,13 [0,1; 0,22]	0,14 [0,1; 0,25]	> 0,05
Ам/М (%)	3,98 [2,9; 5,67]	3,56 [3,15; 5,95]	> 0,05
Ав (пф)	0,08 [0,07; 0,19]	0,08 [0,05; 0,13]	> 0,05
Ав/М (%)	2,13 [1,67; 5,06]	2,13 [1,67; 5,06]	> 0,05
Ас (пф)	0,29 [0,16; 0,43]	0,26 [0,2; 0,36]	> 0,05
Ас/М (%)	8,72 [4,59; 9,92]	7,41 [4,37; 9,06]	> 0,05
ДП (%)	48 [33; 58]	38 [32; 50]	> 0,05
АО (%)	239 [209; 290]	220 [198; 252]	> 0,05
<i>Лазерная доплеровская флоуметрия – палец</i>			
М (пф)	17,9 [15,8; 19,9]	17,4 [14,7; 18,7]	> 0,05
Аэ (пф)	0,61 [0,49; 0,86]	0,5 [0,17; 1,16]	> 0,05
Аэ/М (%)	4,29 [2,76; 6,44]	3,3 [1,16; 5,61]	> 0,05
Ан (пф)	0,68 [0,53; 0,92]	0,57 [0,21; 0,7]	> 0,05
Ан/М (%)	3,72 [3,14; 6,54]	3,2 [1,23; 5,19]	> 0,05
Ам (пф)	0,44 [0,29; 0,57]	0,31 [0,2; 0,54]	> 0,05
Ам/М (%)	3,06 [1,7; 3,69]	2,77 [1,18; 4,01]	> 0,05
Ав (пф)	0,18 [0,15; 0,26]	0,16 [0,15; 0,19]	> 0,05
Ав/М (%)	1,13 [0,82; 1,48]	0,96 [0,74; 1,19]	> 0,05
Ас (пф)	0,68 [0,54; 1,05]	0,8 [0,56; 1]	> 0,05
Ас/М (%)	3,89 [2,83; 8,11]	4,23 [3,22; 6,28]	> 0,05
ДП (%)	48 [33; 60]	54 [35; 62]	> 0,05
АО (%)	115 [109; 128]	113 [109; 126]	> 0,05
<i>Фотоплетизмография</i>			
Alp75 (%)	6,25 [1,1; 17,8]	8,3 [0,2; 17,4]	> 0,05
SpO ₂ (%)	95,6 [94,6; 96,3]	96,4 [94,9; 97]	> 0,05
SI (см/с)	7,45 [7,1; 8,1]	7,85 [7,4; 8,2]	> 0,05
RI (%)	37,4 [32,8; 48,1]	40,8 [33,2; 47,3]	> 0,05

Результаты исследования и их обсуждение

При запланированных сроках визита 2 на 15-е сутки и визита 3 на 29-е сутки относительно визита 1, комплексное исследование на визите 2 проводилось в диапазоне 15–19-х суток, на визите 3 – 31–39-х суток в обеих группах. Ни один из испытуемых не

провел все 28 запланированных сеансов электростимуляции. Среднее количество проведенных процедур составило 24±2 в обеих группах, а все пропущенные приходились только на утренние часы.

В группе контроля ни один из участников не предъявлял жалоб на плохую переносимость электро-

Результаты СМАД в группе контроля

Table 3

Results of daily blood pressure monitoring in the control group

		Визит 1 (n=30)	Визит 2 (n=30)	Визит 3 (n=22)	P ₁	P ₂	P ₃
САД	Сутки	136,5 [130; 142]	131 [125; 138]	129 [124; 135]	=0,023	>0,05	=0,019
	День	142 [135; 144]	136 [128; 140]	134 [127; 138]	=0,018	>0,05	=0,015
	Ночь	122,5 [111; 134]	117 [108; 126]	115,5 [107; 121]	=0,029	>0,05	=0,009
ДАД	Сутки	85,5 [83; 93]	82 [79; 85]	82 [78; 85]	=0,011	>0,05	=0,01
	День	90 [87; 98]	85 [82; 90]	86 [82; 88]	=0,016	>0,05	=0,014
	Ночь	76 [71; 84]	73 [69; 76]	71 [65; 73]	=0,01	>0,05	=0,009

П р и м е ч а н и е: здесь и далее P₁ – визит 1 – визит 2; P₂ – визит 2 – визит 3; P₃ – визит 1 – визит 3.

стимуляции. На третьем этапе трое испытуемых отказались от дальнейшего участия в исследовании, а из оставшихся 27 мужчин пятеро отказались от проведения СМАД. Результаты СМАД в ГК приведены в табл. 3.

На втором визите по данным СМАД у семи мужчин (23,3 %) снижения уровня АД не отмечено. Двое из них от дальнейшего исследования отказались, еще двое на третьем визите отказались проводить СМАД, а у остальных трех на визите 3 отмечалось снижение среднесуточных САД в пределах 4–7 мм рт. ст. и ДАД на 2–4 мм рт. ст. По итогам визита 3 наиболее существенное снижение среднесуточного уровня САД (на 12–15 мм рт. ст.) и ДАД (на 6–8 мм рт. ст.) отмечалось у четверых испытуемых – трое пациентов отказались от курения, а один некурящий, соблюдая рекомендации по здоровому питанию и физической активности, за месяц снизил массу тела на 5 кг.

Исходя из критериев АГ [10], у шести мужчин (20 %) уровень АД полностью нормализовался, а у остальных отмечалось снижение АД различной степени выраженности как в дневные, так и в ночные часы.

Результаты комплексного неинвазивного исследования структурно-функционального состояния микрососудистого русла кожи левой верхней конечности приведены в табл. 4.

Из полученных данных видно, что сразу после окончания курса электростимуляции достоверных различий в структурно-функциональном состоянии МЦР выявлено не было.

В отсроченном периоде (через 2 недели после окончания курса электростимуляции) по данным ВКС отмечается статистически значимое увеличение ФПКС и относительно исходных данных, и относительно визита 2, что можно расценивать как уменьшение функциональной rareфикации капиллярного русла. По данным ЛДФ на предплечье на визите 3 относительно визита 2 статистически значимо уменьшилась амплитуда респираторно связанных колебаний кровотока, что указывает на уменьшение степени веноулярного кровенаполнения. При ЛДФ на пальце отмечается снижение уровня тканевой перфузии относительно визита 2 и увеличение амплитуды пульсовых колебаний микро-

кровотока и вклада пульсовых колебаний в тканевую перфузию относительно исходных данных, что свидетельствует об увеличении притока артериальной крови к обменному (капиллярному) руслу. По данным ФПГ на визите 3 относительно исходных значений отмечается статистически значимое снижение расчетного индекса аугментации, индекса жесткости и индекса отражения.

В группе плацебо после визита 2 отказ от дальнейшего участия в исследовании составил 36 % (n=5), в то время как в группе контроля данный показатель составил всего 10 % (n=3). Из оставшихся 9 человек двое отказались от проведения СМАД на третьем этапе. Результаты СМАД приведены в табл. 5.

Как видно из полученных данных, снижения АД в данной группе не наблюдается, хотя двое испытуемых на визите 2 продемонстрировали снижение среднесуточных значений САД на 7 и 8 мм рт. ст. и ДАД на 3 и 5 мм рт. ст. соответственно, что может быть связано с полным отказом от курения. От дальнейшего участия в исследовании испытуемые отказались, ссылаясь на занятость.

Данные структурно-функционального состояния МЦР в ГП на всех этапах исследования приведены в табл. 6.

Из полученных данных видно, что достоверной динамики ни на уровне капиллярного русла, ни на уровне прекапиллярных и распределительных артериол в группе плацебо не получено. Единственный статистически значимый результат получен только для индекса аугментации, который на визите 3 увеличился относительно значений визита 2, что свидетельствует об увеличении вклада давления отраженной пульсовой волны в пульсовое артериальное давление.

В исследование были включены мужчины трудоспособного возраста с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском с впервые выявленной АГ. Все испытуемые на момент первого визита не предъявляли никаких жалоб и субъективно считали себя здоровыми. Можно сделать предположение, что субъективное благополучие явилось основным фактором низкой комплаентности испытуемых. Ни один из 60 первично включенных в исследование не провели все 28 запланированных

Таблица 4

Динамика параметров системы микроциркуляции в группе контроля

Table 4

Dynamics of the microcirculation system parameters in the control group

	Визит 1 (n=30)	Визит 2 (n=30)	Визит 3 (n=27)	P ₁	P ₂	P ₃
<i>ВКС</i>						
ПЗ (мкм)	97 [77; 120]	105 [90; 123]	101 [85; 122]	>0,05	>0,05	>0,05
ФПКС (капп./мм ²)	77 [70; 92]	77,5 [73; 91]	88 [82; 97]	>0,05	=0,041	=0,038
СПКС (капп./мм ²)	103 [90; 125]	99,5 [91; 118,5]	110 [107; 117]	>0,05	>0,05	>0,05
ФПКС/СПКС	0,77 [0,7; 0,86]	0,79 [0,71; 0,86]	0,81 [0,77; 0,85]	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ЛДФ – предплечье</i>						
М (пф)	3,76 [3,24; 4,14]	3,6 [3,1; 4,77]	3,4 [2,7; 4,1]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ (пф)	0,15 [0,11; 0,27]	0,18 [0,13; 0,29]	0,15 [0,12; 0,2]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ/М (%)	4,58 [3,11; 7]	4,63 [3,39; 6,38]	5 [3,33; 7,07]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан (пф)	0,21 [0,14; 0,29]	0,2 [0,14; 0,26]	0,17 [0,13; 0,27]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан/М (%)	5,59 [3,89; 7]	4,8 [3,15; 6,86]	6,06 [3,93; 7,81]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам (пф)	0,13 [0,1; 0,22]	0,15 [0,11; 0,2]	0,13 [0,1; 0,16]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам/М (%)	3,98 [2,9; 5,67]	3,57 [2,5; 4,69]	4,06 [3,93; 7,81]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав (пф)	0,08 [0,07; 0,19]	0,09 [0,07; 0,18]	0,07 [0,05; 0,12]	>0,05	=0,021	>0,05
Ав/М (%)	2,13 [1,67; 5,06]	2,08 [1,64; 3,99]	1,85 [1,6; 2,86]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас (пф)	0,29 [0,16; 0,43]	0,26 [0,19; 0,47]	0,27 [0,18; 0,41]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас/М (%)	8,72 [4,59; 9,92]	6,62 [4,76; 10,31]	8,68 [6,57; 12,22]	>0,05	>0,05	>0,05
ДП (%)	48 [33; 58]	47,5 [32,5; 54]	42 [32; 56]	>0,05	>0,05	>0,05
АО (%)	239 [209; 290]	236 [198; 282]	249 [209; 306]	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ЛДФ – палец</i>						
М (пф)	17,9 [15,8; 19,9]	19,5 [15,7; 21,2]	15,2 [9,4; 19,2]	>0,05	=0,034	>0,05
Аэ (пф)	0,61 [0,49; 0,86]	0,68 [0,44; 0,99]	0,57 [0,47; 1,24]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ/М (%)	4,29 [2,76; 6,44]	3,92 [2,08; 5,2]	5,88 [3,22; 8,92]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан (пф)	0,68 [0,53; 0,92]	0,66 [0,44; 0,97]	0,72 [0,48; 1,23]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан/М (%)	3,72 [3,14; 6,54]	3,87 [1,9; 5,43]	5,77 [3,37; 8,54]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам (пф)	0,44 [0,29; 0,57]	0,47 [0,3; 0,65]	0,51 [0,28; 0,62]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам/М (%)	3,06 [1,7; 3,69]	2,96 [1,46; 3,54]	3,36 [2,36; 5,51]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав (пф)	0,18 [0,15; 0,26]	0,2 [0,17; 0,23]	0,18 [0,15; 0,22]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав/М (%)	1,13 [0,82; 1,48]	1,03 [0,76; 1,41]	1,24 [1,16; 1,55]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас (пф)	0,68 [0,54; 1,05]	0,93 [0,53; 1,17]	1,06 [0,76; 1,5]	>0,05	>0,05	=0,032
Ас/М (%)	3,89 [2,83; 8,11]	5,22 [2,43; 6,99]	8,22 [4,51; 14,54]	>0,05	>0,05	=0,019
ДП (%)	48 [33; 60]	44 [27; 51]	46 [28; 58]	>0,05	>0,05	>0,05
АО (%)	115 [109; 128]	112 [107; 129]	116 [106; 134]	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ФПГ</i>						
Alp75 (%)	6,25 [1,1; 17,8]	5,6 [-3,9; 15,8]	3,2 [-16,6; 8,6]	>0,05	>0,05	=0,029
SPoO ₂ (%)	95,6 [94,6; 96,3]	94,6 [93,3; 95,7]	96 [94,6; 96,7]	>0,05	>0,05	>0,05
SI (см/с)	7,45 [7,1; 8,1]	7,6 [7,2; 8,2]	7 [6,8; 7,3]	>0,05	>0,05	=0,022
RI (%)	37,4 [32,8; 48,1]	35,7 [26,7; 43,1]	30,2 [27,5; 35]	>0,05	>0,05	=0,017

ных сеансов электростимуляции. Ввиду пропуска большого количества сеансов электростимуляции 16 (26,7 %) испытуемых (10 из ГК и 6 из ГП) были выведены из исследования. Из оставшихся 44 человек на визит 3 не явились 8 (18,2 %) мужчин (3 в ГК и 5 в ГП) и еще 7 человек на визите 3 от-

казались от проведения контрольного СМАД (5 в ГК и 2 ГП). В итоге, на визите 3 комплексное исследование МЦР удалось провести у 36 (81,8 %) испытуемых, а СМАД только у 29 (65,9 %) человек. Только 6 (13,6 %) испытуемых выполняли данные им рекомендации по модификации образа жизни

Результаты СМАД в группе плацебо

Table 5

Results of daily blood pressure monitoring in the placebo group

		Визит 1 (n=14)	Визит 2 (n=14)	Визит 3 (n=7)	P ₁	P ₂	P ₃
САД	Сутки	138 [132; 146]	137 [128; 144]	138 [130; 148]	>0,05	>0,05	>0,05
	День	145 [138; 151]	142,5 [135; 149]	144 [136; 150]	>0,05	>0,05	>0,05
	Ночь	125,5 [114; 129]	124 [113; 127]	125 [116; 130]	>0,05	>0,05	>0,05
ДАД	Сутки	87,5 [83; 92]	85 [80; 89]	88 [81; 95]	>0,05	>0,05	>0,05
	День	90,5 [86; 94]	90 [84; 93]	90 [87; 98]	>0,05	>0,05	>0,05
	Ночь	76 [69; 83]	75 [72; 78]	76 [68; 84]	>0,05	>0,05	>0,05

и управлению факторами риска – 5 из которых отказались от курения, 1 снизил массу тела.

Клинические испытания в ведущих научно-медицинских центрах (НМИЦ им. В. А. Алмазова, НИИ Медицины труда им. Академина Н. Ф. Измерова, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) и применение электростимулятора «АВР-051» в клинической практике [13, 14] продемонстрировали хороший гипотензивный эффект у больных с АГ I–III стадии в комбинации с антигипертензивной терапией. В данном исследовании чрескожная электростимуляция применялась в виде монотерапии у пациентов с впервые выявленной АГ, которым на первом этапе лечения было рекомендовано устранение модифицируемых факторов риска (курение, избыточный вес, гиподинамия и др.).

Полученные данные (табл. 3) показали, что в группе контроля медианные среднесуточные значения САД снизились на 5,5 мм рт. ст. сразу после окончания курса электростимуляции и еще на 2 мм рт. ст. через две недели после окончания курса терапии. Динамика суточных значений ДАД более скромная – снижение на 3,5 мм рт.ст. на визите 2 и отсутствие динамики на визите 3. Суммарное снижение суточных значений к окончанию исследования в среднем по группе составили 7,5 мм рт. ст. для САД и 3,5 мм рт. ст. для ДАД. Наиболее выраженное снижение АД (12–15/6–8 мм рт. ст.) на визите 3 отмечалось у четырех испытуемых, которые выполняли данные им рекомендации: трое – полный отказ от курения, один – снижение массы тела за месяц на 5 кг. У семи испытуемых на визите 2 по данным СМАД снижения АД не зарегистрировано. На визите 3 у троих из них отмечено снижение АД на 4–7/2–4 мм рт. ст., а у остальных четверых данные получить не удалось из-за неявки на визит 3 или отказа проводить СМАД. По результатам СМАД можно сделать заключение, что в процессе неполного курса электростимуляции (22–26 процедур) гипотензивный эффект различной степени выраженности отмечается у 26 (86,7 %) мужчин с впервые выявленной АГ. У шести (20 %) испытуемых на визите 3 отмечается полная нормализация уровня АД. У троих испытуемых нормализация АД отмечена при сочетании электростимуляции и устранении факторов риска, у остальных трех некурящих, но с избыточной массой

тела (25,4–27,9 кг/м²), – только на фоне неполного курса электростимуляции (23–26 сеансов).

Несмотря на свои малые размеры, МЦР кожи в структурно-функциональном плане очень неоднородно и имеет определенные регионарные особенности. Комплексный подход к исследованию МЦР встречается в единичных работах [11, 12, 15] и позволяет оценивать изолированно состояние различных звеньев МЦР: ВКС – обменное звено (капиллярное русло); ЛДФ – прекапиллярные артериолы (диаметром 15–50 мкм), в которых доминирует гуморальный механизм регуляции тонуса и посткапиллярные вены; ФПГ – терминальные артерии и крупные распределительные артериолы (диаметром 50–150 мкм), в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса.

На уровне капиллярного русла кожи после окончания курса электростимуляции (визит 2) изменений зарегистрировано не было ни по одному из анализируемых параметров (табл. 4). На визите 3 отмечается статистически значимое увеличение функциональной плотности капиллярной сети в среднем на 10 кап/мм² как относительно исходных значений, так и относительно визита 2. Это свидетельствует о том, что в состоянии покоя функционирует большее количество капилляров, что увеличивает площадь обменной поверхности. На этом фоне размер перикапиллярной зоны, который отражает степень гидратации интерстициального пространства и дистанцию кровь↔клетка для питательных веществ и продуктов обмена, структурная плотность капиллярной сети и коэффициент ФПКС/СПКС достоверной динамики не продемонстрировали.

При ЛДФ на предплечье, где в область зондирования артериоло-венулярные анастомозы не попадают поэтому параметры перфузии больше отражают нутритивную направленность микрокровотока, достоверной динамики не выявлено ни на одном из этапов исследования. Нет динамики ни в уровне перфузии, ни в функциональном состоянии основных тонусформирующих механизмов модуляции микрокровотока (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный). Единственный параметр, который продемонстрировал статистически значимые различия между визитом 2 и визитом 3, – амплитуда респираторно обусловленных колебаний кровотока. Снижение данного

Таблица 6

Динамика параметров системы микроциркуляции в группе плацебо

Table 6

Dynamics of the microcirculation system parameters in the placebo group

	Визит 1 (n=14)	Визит 2 (n=14)	Визит 3 (n=9)	P ₁	P ₂	P ₃
<i>ВКС</i>						
ПЗ (мкм)	109 [87; 122]	93,5 [82; 119]	99 [81; 116]	>0,05	>0,05	>0,05
ФПКС (капп./мм ²)	80 [71; 85]	82 [76; 95]	79 [74; 92]	>0,05	>0,05	>0,05
СПКС (капп./мм ²)	99 [88; 124]	103 [91; 126]	102 [94; 129]	>0,05	>0,05	>0,05
ФПКС/СПКС	0,8 [0,75; 0,85]	0,78 [0,74; 0,84]	0,79 [0,75; 0,83]	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ЛДФ – предплечье</i>						
М (пф)	3,55 [3,32; 4,36]	3,92 [3,5; 4,5]	3,4 [3,1; 3,7]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ (пф)	0,18 [0,1; 0,33]	0,17 [0,13; 0,24]	0,15 [0,12; 0,28]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ/М (%)	5,07 [3,07; 8,62]	4,85 [4,23; 5,54]	5,48 [4,41; 8,24]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан (пф)	0,18 [0,13; 0,24]	0,19 [0,14; 0,26]	0,17 [0,12; 0,27]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан/М (%)	4,95 [3,61; 6,41]	5,42 [4,08; 6,02]	5,21 [4,8; 8,75]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам (пф)	0,14 [0,1; 0,25]	0,12 [0,1; 0,16]	0,21 [0,14; 0,4]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам/М (%)	3,56 [3,15; 5,95]	3,19 [2,50; 3,86]	6,77 [4,12; 8,75]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав (пф)	0,08 [0,05; 0,13]	0,07 [0,05; 0,08]	0,07 [0,06; 0,1]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав/М (%)	2,13 [1,67; 5,06]	1,73 [1,45; 2,59]	2,26 [1,94; 2,7]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас (пф)	0,26 [0,2; 0,36]	0,25 [0,22; 0,29]	0,27 [0,24; 0,33]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас/М (%)	7,41 [4,37; 9,06]	6,46 [5,17; 7,34]	9,71 [7,3; 12,94]	>0,05	>0,05	>0,05
ДП (%)	38 [32; 50]	37,5 [28; 47]	41 [36; 52]	>0,05	>0,05	>0,05
АО (%)	220 [198; 252]	231 [203; 297]	215 [157; 264]	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ЛДФ – палец</i>						
М (пф)	17,4 [14,7; 18,7]	18,4 [16,5; 19,7]	17,7 [15,5; 20,2]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ (пф)	0,5 [0,17; 1,16]	0,61 [0,25; 0,95]	0,93 [0,67; 1,28]	>0,05	>0,05	>0,05
Аэ/М (%)	3,3 [1,16; 5,61]	3,52 [2,41; 9,48]	5,61 [3,22; 6,52]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан (пф)	0,57 [0,21; 0,7]	0,55 [0,27; 1,03]	0,9 [0,51; 1,19]	>0,05	>0,05	>0,05
Ан/М (%)	3,2 [1,23; 5,19]	3,94 [1,52; 9,87]	3,76 [2,22; 7,63]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам (пф)	0,31 [0,2; 0,54]	0,35 [0,24; 0,67]	0,75 [0,42; 0,82]	>0,05	>0,05	>0,05
Ам/М (%)	2,77 [1,18; 4,01]	2,34 [1,42; 4,06]	3,84 [2,02; 4,84]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав (пф)	0,16 [0,15; 0,19]	0,18 [0,15; 0,19]	0,19 [0,17; 0,22]	>0,05	>0,05	>0,05
Ав/М (%)	0,96 [0,74; 1,19]	1 [0,82; 1,82]	1,1 [0,96; 1,23]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас (пф)	0,8 [0,56; 1]	0,79 [0,51; 1]	0,86 [0,75; 1,12]	>0,05	>0,05	>0,05
Ас/М (%)	4,23 [3,22; 6,28]	4,94 [3,7; 5,4]	5,5 [4,87; 7,03]	>0,05	>0,05	>0,05
ДП (%)	54 [35; 62]	55 [38; 69]	55 [33; 70]	>0,05	>0,05	>0,05
АО (%)	113 [109; 126]	110 [107; 121]	110 [106; 113]	>0,05	>0,05	>0,05
<i>ФПГ</i>						
Alp75 (%)	8,3 [0,2; 17,4]	2,1 [-2,8; 18,7]	17,9 [5,8; 23,7]	>0,05	=0,046	>0,05
SPoO ₂ (%)	96,4 [94,9; 97]	95,6 [94,6; 96,4]	96,1 [95,9; 96,7]	>0,05	>0,05	>0,05
SI (см/с)	7,85 [7,4; 8,2]	8,05 [6,8; 8,7]	7,7 [7,3; 8,1]	>0,05	>0,05	>0,05
RI (%)	40,8 [33,2; 47,3]	38,2 [30,4; 53,8]	39,9 [28,2; 41,6]	>0,05	>0,05	>0,05

параметра можно расценивать как уменьшение степени веноулярного кровенаполнения через 2 недели после окончания курса электростимуляции. Однако относительно исходных значений данный параметр достоверно не отличался. Не получено динамики и при функциональных тестах – констрикторной дыха-

тельной пробе и постокклюзионной реактивной гиперемии при пятиминутной артериальной окклюзии.

При ЛДФ в области подушечки среднего пальца, где много поверхностно расположенных артериоло-веноулярных анастомозов, а характер тканевой перфузии больше отражает терморегуляторную

направленность микрокровотока, отмечается статистически значимое снижение уровня перфузии на визите 3 относительно визита 2, но различий между исходными значениями нет. Функциональное состояние тонусформирующих механизмов модуляции микрокровотока без достоверной динамики. Отмечается статистически значимое увеличение амплитуды пульсовых колебаний кровотока (Ас) и их перфузионного вклада (Ас/М) на визите 3 относительно исходных значений. Амплитуда пульсовых колебаний косвенно отражает количество притекающей к обменным микрососудам артериальной крови. Амплитуда пульсовых колебаний демонстрировала рост и на визите 2, но статистических значимых различий она не достигла. Констрикторная активность и дилататорный резерв МЦР, как и на предплечье, без динамики.

По данным ФПГ на просвет на уровне распределительных артериол диаметром 50–150 мкм, в которых доминирует нейрогенный механизм регуляции тонуса, сразу после окончания курса электростимуляции достоверной динамики в анализируемых параметрах не выявлено. Статистически значимые изменения выявляются только через 2 недели после окончания электростимуляции. Относительно исходных значений отмечается снижение $Alp75$, SI и RI , что свидетельствует о снижении вклада давления отраженной пульсовой волны в пульсовое АД, снижении скорости распространения пульсовых волн по крупным эластическим сосудам и снижении тонуса мелких мышечных артерий и артериол.

Как было показано в работе А. И. Королева с соавторами, у мужчин на ранних стадиях АГ основные нарушения выявляются именно на уровне более крупных распределительных артериол [15], что согласуется с нейрогенной теорией патогенеза Ланга-Мясникова, в основе которой лежит психоэмоциональное «перенапряжение» высших нервных центров, регулирующих сосудистый тонус. Курсовое воздействие аппаратом «АВР-051» приводит к нормализации функционального состояния вазомоторного центра продолговатого мозга со снижением тонуса симпатической нервной системы, что приводит к снижению АД, снижению тонуса распределительных артериол, увеличению притока артериальной крови к обменному звену сосудистого русла и увеличению количества функционирующих капилляров.

В группе плацебо после курсового применения аппарата «АВР-051» с отключенной функцией электростимуляции на визите 2 СМАД было проведено у всех 14 испытуемых, а на третьем – только у семерых. Данные, которые удалось получить (табл. 5), демонстрируют отсутствие динамики уровня АД. У двух испытуемых на визите 2 отмечено снижение среднесуточных значений САД на 7 и 8 мм рт. ст. и ДАД на 3 и 5 мм рт. ст. соответственно, что может быть обусловлено выполнением рекомендаций по устранению факторов риска (отказ от курения), но они от дальнейшего исследования отказались. При исследовании МЦР (табл. 6), которое на визите 3 проведено у 9 испытуемых, динамики не зарегистрировано ни по одному из параметров, за исключением увеличения

индекса аугментации при ФПГ на визите 3 относительно визита 2.

Заключение

Ограничением исследования является малая выборка и низкая комплаентность испытуемых. Никто из включенных в исследование мужчин в обеих группах не провел все 28 запланированных процедур электростимуляции и только 6 человек выполняли данные им рекомендации по устранению модифицируемых факторов риска.

Несмотря на существующие ограничения, проведение курсового применения электростимуляционного аппарата «АВР-051» позволило снизить уровень АД различной степени выраженности в 86,7 % случаев у мужчин трудоспособного возраста с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском с впервые выявленной артериальной гипертензией. Гипотензивный эффект отмечается сразу после окончания курса электростимуляции и сохраняется на протяжении 2–3 недель после его окончания с дальнейшей положительной динамикой.

Выявленные изменения на уровне МЦР кожи, которые выражаются снижением тонуса резистивных артериол, увеличением количества функционирующих капилляров и увеличением притока крови к ним, регистрируются в отсроченном периоде (2–3 недели после окончания курса физиотерапии) и, вероятнее всего, обусловлены непосредственно снижением АД на фоне системной нормализации симпатического тонуса.

На начальных стадиях развития АГ у данной категории пациентов – полная нормализация уровня АД на фоне курсового применения электростимулятора «АВР-051» составила 20 %, половина из которых (10 %) – при сочетании курса электростимуляции и устранения факторов риска, вторая половина – на фоне монотерапии аппаратом «АВР-051».

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Необходимое для проведения исследования оборудование – серийно производимые корректоры артериального давления «АВР-051» и модернизированные аппараты, соответствующие критериям плацебо, – предоставлены компанией ООО «Инферум» на безвозмездной основе. / The equipment necessary for the study (the commercially produced blood pressure correctors AVR-051 and modernized devices meeting the placebo criteria) was provided by ООО Inferum on a free-of-charge basis.

Литература / References

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечения и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450–466. [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV, Tarasov VI, Redko AN,

Viktorova IA, Prishchepa NN, Yakushin SS, Boytsov SA, Drapkina OM. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (Data of observational ESSERF-2 study). *Rational Pharmacol Cardiol.* 2019;15(4):450-466. (In Russ.). Doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.

2. Абрамович С.Г. Физиотерапия артериальной гипертензии: проблемы и пути решения // Здоровье. Мед. экол. Наука. – 2014. – № 2(56). – С. 73–75. [Abramovich SG. Physiotherapy of arterial hypertension: problems and solutions. *Health. Med ecol. The science.* 2014;(2(56)):73-75 (In Russ.)].

3. Абрамович С.Г., Куликов А.Г., Долбилкин А.Ю. Общая магнитотерапия при артериальной гипертензии // Физиотер., бальнеол. и реабил. – 2014. – № 5. – С. 50–55. [Abramovich SG, Kulikov AG, Dolbilkin AY. General magnetic therapy for arterial hypertension. *Russ J Phys Ther, Balneol Rehabil.* 2014;(5):50-55. (In Russ.)].

4. Метаболические эффекты низкоинтенсивной дециметровой физиотерапии при артериальной гипертензии / Логаткина А.В., Бондарь С.С., Терехов И.В., Собченко А.А. // Вестн. новых мед. технол. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 71–77. [Logatkina AV, Bondar SS, Terekhov IV, Sobchenko AA. Metabolic effects of low-intensity decimeter physiotherapy for arterial hypertension. *Bull New Med Technol.* 2015;22(2):71-77. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/11839.

5. Применение электростимулятора «ABP-051» для коррекции артериального давления в клинической практике: методические рекомендации. – СПб.: «Лазурь», 2018. – 20 с. [Use of the electrical stimulator “AVR-051” for blood pressure correction in clinical practice. *Guidelines.* St. Petersburg, «Lazur», 2018:20. (In Russ.)].

6. Состояние микроциркуляции при гипертензионной болезни / Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самоilenko В.В. // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 5. – С. 60–67. [Makolkin VI, Podzolkov VI, Pavlov VI, Samoilenko VV. The state of microcirculation in hypertension. *Cardiology.* 2003;43(5):60-67. (In Russ.)].

7. Feihl F, Liauder L, Waeber B, Levy BI. Hypertension: a disease of the microcirculation? *Hypertension.* 2006;48:1012-1017. Doi: 10.1161/01.HYP.0000249510.20326.72.

8. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг» // Сердце. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 132–138. [Podzolkov VI, Bulatov VA. Violation of microcirculation in arterial hypertension: cause, effect or another «vicious circle». *Heart.* 2008;4(3):132-138. (In Russ.)].

9. Абрамович С.Г., Долбилкин А.Ю. Новая технология реабилитации и современные подходы тактики лечения у больных артериальной гипертензией в санаторно-курортных условиях // Вестн. новых мед. технол. – 2017. – № 2. – С. 152–158. [Abramovich SG, Dolbilkin AY. New rehabilitation technology and modern approaches to treatment tactics for patients with arterial hypertension in sanatorium-resort conditions. *Bull New Med Technol.* 2017;(2):152-158. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_59099ffc8b3b87.66520236.

10. Российское кардиологическое общество. [Электронный ресурс]. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf. [Russian Society of Cardiology. Clinical recommendations «Arterial hypertension in adults» 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf. (In Russ.)].

11. Омельяненко К.В., Горшков А.Ю., Федорович А.А. и др. Гендерные особенности микроциркуляторного русла кожи у здоровых лиц трудоспособного возраста // Кардиоваск. тер. и профил. – 2021. – Т. 20, № 8. – С. 48–55. [Omelyanenko KV, Gorshkov AY, Fedorovich AA, Korolev AI, Dadaeva VA, Akasheva DU, Drapkina OM. Gender features of the microvasculature of the skin in healthy people of working age. *Cardiovasc Ther Prevent.* 2021;20(8):48-55. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-8800-2021-3111.

12. Королев А.И., Федорович А.А., Горшков А.Ю. и др. Параметры микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей у здоровых мужчин трудоспособного возраста // Профилактич. мед. – 2021. – Т. 24, № 7. – С. 60–69. [Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dadaeva VA, Kim OT, Mikhailova MA, Vasilyev DK, Dzhirova ON, Akasheva DU, Drapkina OM. Parameters of microcirculatory blood flow in the skin of the upper extremities in healthy men of working age. *Prevent med.* 2021;24(7):60-69. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed20212407160.

13. Возможность коррекции артериального давления с использованием неинвазивной чрескожной электростимуляции у пациентов старших возрастных групп / Лузина А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. // Кардиол.: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 14–17. [Luzina AV, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Runikhina NK. Possibilities of blood pressure correction using non-invasive transcutaneous electrical stimulation in patients of older age groups. *Cardiol.: news, opinions, training.* 2018;6(4):14-17. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2309-1908-2018-14002.

14. Федоров А.А., Малахов В.В., Трухина А.С. и др. Оценка эффективности и безопасности применения чрескожной периферической электростимуляции у больных артериальной гипертензией // Курортная мед. – 2019. – № 2. – С. 41–49. [Fedorov AA, Malakhov VV, Trukhina AS, Ivanov VV, Gurov AA. Evaluation of the effectiveness and safety of transcutaneous peripheral electrical neurostimulation in patients with arterial hypertension. *Resort Med.* 2019;(2):41-49. (In Russ.)].

15. Korolev AI, Fedorovich AA, Gorshkov AY, Dadaeva VA, Omelyanenko KV, Chashchin MG, Drapkina OM. Structural and functional state of various parts of skin microcirculation at an early stage of hypertension in working-age men. *Microvasc Res.* 2023;145:104440. Doi: 10.1016/j.mvr.2022.104440.

Информация об авторах

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Микроциркуляции и регионального кровообращения», Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; старший научный сотрудник лаборатории «Вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы», Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия, e-mail: faa-micro@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5140-568X.

Королев Андрей Игоревич – младший научный сотрудник Лаборатории микроциркуляции и регионального кровообращения, НИИШ терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: dr.korolev.andrei@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9830-8959.

Дадеева Валида Арсланаевна – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, НИИШ терапии и профилактической медицины; магистр кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия, e-mail: dr.dadaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0348-4480.

Михайлова Мария Александровна – научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения,

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: marya.filina-2015@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8089-8970.

Горшков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель Лаборатории микроциркуляции и регионарного кровообращения, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: aygorshkov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1423-214X.

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор, НМИЦ терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, e-mail: drapkina@bk.ru, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Authors information

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

Korolev Andrei 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 (PhD) of Medical Sciences, Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; Master, Department of Public Health, Healthcare and Hygiene, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: dr.dadaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0348-4480.

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.

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

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

УДК 616.61–003.7: 616.155.2:577.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73

Э. Ф. БАРИНОВ, Д. И. ГИЛЛЕР, А. С. ЮРЬЕВА,
С. А. АХУНДОВА

Регуляция проагрегантной активности тромбоцитов при ингибировании циклооксигеназы у пациентов с нефролитиазом

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ Министерства здравоохранения Российской Федерации (ДонГМУ), г.Донецк, Россия
84003, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16
E-mail: barinov.ef@gmail.com

Статья поступила в редакцию 11.09.23 г.; принята к печати 20.10.23 г.

Резюме

Цель – установить возможность синергизма TP-рецептора (рецептора к тромбоксану A₂) и пуринаргических P₂-рецепторов при ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ), влияние возникающего ремоделирования путей сигнализации на параметры агрегатометрии у пациентов с нефролитиазом (НЛТ). **Материалы и методы.** Исследование носило проспективный характер и включало 30 пациентов с визуализационными признаками наличия конкрементов в мочевыводящих путях, у которых для анальгезии назначались высокие дозы неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Тяжесть гематурии оценивали на момент госпитализации и в течение 7 суток литокINETической терапии (ЛКТ). Анализ функциональной активности TP-рецепторов, пуриновых P₂X₁- и P₂Y-рецепторов тромбоцитов (Тц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Агонисты (АТФ, АДФ и арахидоновую кислоту) использовали в концентрации ЕС₅₀ и ЕС₁₀. Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета MedCalc. **Результаты.** Выявлены две волны снижения активности ЦОГ через 24 и 72 ч после начала введения НПВП. На 5-е сутки ЛКТ включалась компенсаторная реакция Тц, которая воспроизводилась при восстановлении нормореактивности TP-рецептора. При стимуляции P₂X₁-рецептора усиливалась эффективность функционирования путей сигнализации, связанных как с P₂Y-рецепторами, так и TP-рецептором. Синергизм пуриновых P₂X₁- и P₂Y-рецепторов оказывал более выраженный индуцирующий эффект на параметры агрегации, по сравнению с синергизмом P₂Y-рецепторов и TP-рецептора или TP-рецептора и P₂X₁-рецептора. На 7-е сутки достигался остаточный уровень активности ЦОГ и регистрировалась гипореактивность TP-рецептора; сохранявшийся уровень синтеза ТхА₂ не обеспечивал ограничение гематурии. **Заключение.** При ингибировании ЦОГ потенцирование проагрегантной активности Тц воспроизводится путем взаимодействия пуриновых P₂-рецепторов и TP-рецептора вследствие увеличения скорости внутриклеточной сигнализации (Slope) и количества формирующихся агрегатов (AUC).

Ключевые слова: нефролитиаз, НПВП, тромбоциты, ТхА₂, пуриновые P₂-рецепторы

Для цитирования: Баринов Э. Ф., Гиллер Д. И., Юрьева А. С., Ахундова С. А. Регуляция проагрегантной активности тромбоцитов при ингибировании циклооксигеназы у пациентов с нефролитиазом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):69–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73.

UDC 616.61–003.7: 616.155.2:577.1
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73

E. F. BARINOV, D. I. GILLER, A. S. YUREVA,
S. A. AKHUNDOVA

Regulation of platelet proaggregant activity in cyclooxygenase inhibition in patients with nephrolithiasis

Gorky Donetsk State Medical University
16, Ilyich pr., Donetsk, Russia, 84003
E-mail: barinov.ef@gmail.com

Received 11.09.23; accepted 20.10.23

Summary

Aim of the study was to establish the possibility of synergism between the TP receptor for ТхА₂ and purinergic P₂ receptors during COX inhibition, and the effect of the resulting remodeling of signaling pathways on aggregometry parameters in patients with nephrolithiasis (NLT). **Materials and Methods.** The study was prospective and included 30 patients with imaging evidence of urinary tract calculi who were treated with high doses of non-selective NSAIDs for analgesia. The severity of hematuria was assessed at the time of hospitalization and during 7 days of lithokinetic therapy (LKT). Analysis of functional activity of TR-

receptors, purine P2X₁- and P2Y₁₂- receptors of platelets (Tc) was performed by turbidimetric method on ChronoLog analyzer (USA). Agonists (ATP, ADP and Arachidonic acid) were used at concentrations of EC₅₀ and EC₁₀. Statistical analysis was performed using MedCalc package. **Results.** Two waves of COX activity decrease were revealed 24h and 72h after the beginning of NSAID administration. On the 5th day of LKT, the compensatory reaction of Tc was switched on, which was reproduced at restoration of normoreactivity of TR-receptor. Purine P2X₁- and P2Y₁₂-receptor synergism had a more pronounced inducing effect on aggregation parameters compared with the interaction between P2Y₁₂-receptor and TR-receptor or TR-receptor and P2X₁-receptor. On the 7th day, the residual level of COX activity was reached and hyporeactivity of TR-receptor was registered; at the same time the preserved level of TxA₂ synthesis did not provide limitation of hematuria. **Conclusion.** Upon COX inhibition, potentiation of Tc proaggregant activity is reproduced by purine P2-receptor and TR-receptor interaction due to an increase in the rate of intracellular signalling (Slope) and the number of aggregates formed (AUC).

Keywords: *nephrolithiasis, NSAIDs, platelets, TxA₂, purine P2 receptors*

For citation: Barinov E. F., Giller D. I., Yureva A. S., Akhundova S. A. Regulation of platelet proaggregant activity in cyclooxygenase inhibition in patients with nephrolithiasis. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(4):69–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-69-73.

Введение

Установлено, что активность тромбоцитов (Тц), сопровождающаяся секрецией веществ (пуриновых нуклеотидов, ионов Ca²⁺, серотонина, тромбоцитарного фактора роста-PDGF, цитокинов и пр.), влияет на реологию крови, предопределяет выраженность геморрагии, исход гипоксии/реперфузии и репарации тканей, индукцию воспаления [1,2]. В то же время следует признать недостаточность знаний, касающихся молекулярных механизмов регуляции различных реакций Тц на воздействие экзо- и эндогенных факторов. Подтверждением этого положения может быть ситуация, связанная с регуляцией компенсаторных реакций Тц при развитии гематурии у пациентов с НЛТ. Известно, что в физиологических условиях активация циклооксигеназа (ЦОГ) и синтез тромбоксана А₂ (ТхА₂) обеспечивают агрегацию Тц; при этом секреция аденозиндифосфата (АДФ) из α-гранул усиливает стимулирующий сигнал рецептора к тромбоксану А₂ (ТР-рецептора) [3]. Однако нет ясности в вопросе – сохраняется ли модулирующее влияние пуриновых Р2-рецепторов при ингибировании ЦОГ [4]. Проведенные ранее исследования показали, что синтез ТхА₂ в Тц сопряжен с активацией пуриновых Р2Y₁-, Р2Y₁₂-рецепторов и гликопротеиновых рецепторов тромбоцита к фибриногену (GP IIb/IIIa рецепторов) [5].

Гипотеза. При длительном назначении пациентам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) возможна гетерогенность активности рецепторов Тц, в силу как резистентности ЦОГ, так и «ускользания» от ингибирующего воздействия фармпрепаратов [6]. Нельзя исключить феномен «crosstalk» внутриклеточных сигнальных путей в Тц, которые определяют спектр и эффективность компенсаторных реакций. Можно предположить, что при ингибировании ЦОГ пуринергическая сигнализация обеспечивает реализацию компенсаторной реакции Тц, призванной ограничивать геморрагию.

Цель исследования – установить возможность синергизма ТР-рецептора к ТхА₂ и пуринергических Р2-рецепторов при ингибировании ЦОГ, влияние возникающего ремоделирования путей сигнализации на параметры агрегатометрии у пациентов с нефролитолизом (НЛТ).

Материалы и методы исследования

Исследование носило проспективный характер и включало 30 пациентов с визуализационными призна-

ками наличия конкрементов в мочевыводящих путях. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ. Стандартная литокинетическая терапия (ЛКТ) включала неселективный НПВП (диклофенак натрия, 100–150 мг/сутки), α_{1A}-адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сутки) и антибиотика. Каждый включенный участник подтверждал свое добровольное участие в исследовании, подписывая соответствующую форму информированного согласия. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом «Донецкого государственного медицинского университета имени М. Горького».

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [7]. Анализ активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии Тц, для чего из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. Для определения способности НПВП ингибировать ЦОГ, предварительно Тц инкубировали с аспирином, после чего добавляли арахидоновую кислоту [8]. В данном тесте критерием остаточной активности ЦОГ является чувствительность рецептора к ТхА₂, синтез которого при метаболизме арахидоновой кислоты зависит от ингибирующего влияния аспирина. Исследовали активность пуриновых Р2X₁- и Р2Y₁₂-рецепторов (рецепторы к АДФ) (подтипов Р2Y₁- и Р2Y₁₂-), чувствительность которых отражает эффективность ауто- и паракринной компенсаторной реакции Тц. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). В качестве индукторов агрегации использовали АДФ, аденозинтрифосфат (АТФ) и арахидоновую кислоту в пороговой (EC₅₀) и субпороговой (EC₁₀) концентрации, значения которых рассчитывали на кривой «доза-ответ», построенной при исследовании агрегации Тц у 5 здоровых волонтеров. Анализ агрегатотграмм проводили по следующим параметрам: амплитуда агрегации тромбоцитов (%); максимальный наклон кривой (максимальный наклон кривой агрегатотграммы (Slope), %/мин); площадь под кривой (AUC, U). Микрогематурию определяли при наличии 3 и более эритроцитов в поле зрения путем микроскопии осадка мочи; выделяли легкую степень – 3–10 э/пз, среднюю – 11–49 э/пз и тяжелую степень микрогематурии – 50–100 э/пз. Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро–Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента,

Таблица 1

Кинетика активности ТР-рецептора к ТхА2 и пуриновых Р2-рецепторов на фоне введения НПВП пациентам с нефролитиазом

Table 1

Kinetics of TxA2 receptor TR and purine P2 receptor activity during NSAID administration in patients with nephrolithiasis

Срок наблюдения	Среднее значение активности ТР-рецептора (%), $X \pm SD$	Среднее значение активности Р2X ₁ -рецептора, $X \pm SD$	Среднее значение активности Р2Y-рецепторов, $X \pm SD$
До введения НПВП	63,4 $\pm$ 0,8	54,3 $\pm$ 1,3	54,9 $\pm$ 1,0
24 ч	44,4 $\pm$ 0,7***	33,8 $\pm$ 0,7***	39,7 $\pm$ 0,8***, $p < 0,001$
48 ч	39,8 $\pm$ 0,6***	38,5 $\pm$ 0,5***	45,7 $\pm$ 0,8***, $p < 0,001$
72 ч	42,0 $\pm$ 1,8	30,2 $\pm$ 1,0***	37,6 $\pm$ 1,5***, $p < 0,001$
5 суток	49,7 $\pm$ 0,8***	41,4 $\pm$ 0,7***	41,7 $\pm$ 1,0*, $p < 0,001$
7 суток	38,1 $\pm$ 0,8***	30,2 $\pm$ 0,9***	32,6 $\pm$ 0,7***, $p < 0,05$

Примечание: достоверность различий показателя относительно его значений в предыдущем сроке наблюдения * – на уровне $p < 0,05$; *** – на уровне $p < 0,001$; Р – достоверность различий активности Р2Y-рецепторов по сравнению со значениями Р2X₁-рецептора; ТР – тромбоксановый рецептор; Р2 – пуриновые Р2X₁-, Р2Y₁-, Р2Y₁₂-рецепторы.

U-критерий Манна–Уитни или W-Вилкоксона. Во всех случаях отличия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета MedCalc Version 20.019. Данные представлены в виде среднего значения (X) и стандартного отклонения ($\pm SD$) и/или минимального и максимального значения показателя (min-max) в случае нормального закона распределения, а также медианного значения (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3) в случае закона распределения, отличного от нормального.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность ТР-рецептора при длительном (7 суток) назначении неселективных НПВП?

На этапе госпитализации (до введения НПВП) выявлена средняя степень выраженности гематурии – 15,2 $\pm$ 0,8 э/пз (min-max 6,0–25,0 э/пз) и гиперреактивность ТР-рецептора (табл. 1). Через 24 ч ЛКТ активность ТР-рецептора снизилась на 30,0 % ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, при этом устанавливалась его нормореактивность (физиологический уровень сигнализации). Увеличение микрогематурии на 95,3 % (29,7 $\pm$ 0,7 э/пз; $P < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, а также наличие отрицательной корреляционной связи между величиной гематурии и активностью ТР-рецептора ($r = -0,370$; $p < 0,05$) отражает зависимость выраженности гематурии от функции сигнальных путей Тц, связанных с активацией ФИ-3К посредством Gq-, Gq_{12/13}-белков.

Через 48 ч активность ТР-рецептора уменьшилась на 10,4 % и через 72 ч – на 23,6 % ($p < 0,001$) по сравнению со значениями в предыдущем сроке исследования, в результате чего достигалась гипореактивность рецептора. Значение гематурии через 72 ч возросло в 4,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и достигало тяжелой степени выраженности. Через 5 суток ЛКТ наблюдалось увеличение реактивности ТР-рецептора (на 18,3 % по сравнению со сроком наблюдения 72 ч; $p < 0,001$) до уровня нормореактивности, что может трактоваться как включение компенсаторной реакции Тц, направленной на ограничение гематурии; значения последней снизились – на 16,2 % ($p < 0,001$) по

сравнению со сроком наблюдения 72 ч. Через 7 суток ЛКТ активность ТР-рецептора достигала своего минимального значения (снизилась на 23,4 %; $p < 0,001$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения). Достигнутый остаточный уровень активности ЦОГ проявлялся усилением гематурии в 4,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным сроком наблюдения. Данный факт свидетельствует о декомпенсации компенсаторных реакций Тц при снижении синтеза ТхА2. Полученные результаты исследования подтверждают фазность процесса ингибирования и восстановления активности ЦОГ [9], которая предопределяет включение компенсаторных реакций Тц, а по сути – эффективность гемостаза. Логично предположить участие стереотипного механизма усиления агрегации посредством пуринергической сигнализации.

Исследовательский вопрос – изменяется ли реактивность Р2-рецепторов при ингибировании ЦОГ у пациентов с НЛТ?

До назначения НПВП выявлена нормореактивность Р2X₁-рецептора (рецептор к АТФ) и Р2Y-рецепторов, что подтверждает участие пуринергической сигнализации в повышении агрегации Тц при интактной активности ЦОГ. Через 24 ч после начала ЛКТ активность Р2X₁-рецептора и Р2Y-рецепторов снизилась, соответственно, на 37,8 % и 27,7 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$) и достигала уровня гипореактивности. Через 48 ч активность Р2X₁-рецептора увеличилась на 13,9 % ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, тем не менее оставаясь в диапазоне гипореактивности. Реактивность Р2Y-рецепторов увеличилась на 15,1 % ($p < 0,001$) и достигала уровня нормореактивности. Таким образом, через 48 ч после начала введения НПВП восстанавливалась сигнализация, связанная с Р2Y-рецепторами, но не с Р2X₁-рецептором. Через 72 ч активность Р2X₁-рецептора и Р2Y-рецепторов снизилась, соответственно, на 21,6 % и 17,7 % по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,001$) и восстанавливалась до уровня гипореактивности. Через 5 суток активность Р2X₁-рецептора повысилась (на 37,1 %; $p < 0,001$), а через 7 суток снижалась (на 27,1 %; $p < 0,001$) по сравнению с предыдущим

Параметры агрегатометрии при синергизме TR-рецептора и P2-рецепторов

Table 2

Aggregometry parameters in TR-receptor and P2-receptor synergism

Агонисты EC ₁₀	Показатели агрегатограммы		
	Амплитуда агрегации (%)	Slope (% мин)	AUC (U)
АДФ	11,0±0,5 (95 %ДИ 9,9–12,1)	13,2±0,8 (95 %ДИ 11,4–15,0)	17,6±1,1 (95 %ДИ 15,2–20,0)
Арахидоновая кислота (АК)	10,4±0,4 (95 % ДИ 9,4–11,4)	13,5±0,8 (95 %ДИ 11,7–15,3)	17,1±1,1 (95 %ДИ 14,7–19,5)
АТФ	10,2±0,4 (95 %ДИ 9,3–11,1)	13,2±0,7 (95 %ДИ 11,7–14,7)	16,3±0,8 (95 %ДИ 14,5–18,1)
АДФ +АТФ	15,4±0,6 (95 %ДИ 14,0–16,7)	20,4±0,8 (95 %ДИ 18,6–22,1)	27,1±1,2 (35 %ДИ 24,5–29,6)
АТФ +АК	12,8±0,6* (95 %ДИ 11,3–14,3)	17,5±0,7* (95 %ДИ 15,1–18,9)	21,9±0,8** (95 %ДИ 20,2–23,5)
АДФ+АК	10,9±0,4* (95 %ДИ 9,9–11,8)	15,2±0,5** (95 %ДИ 14,1–16,3)	18,6±0,8** (95 %ДИ 16,9–20,2)

Примечание: * – различие значений показателя агрегатограммы при комбинации воздействия агонистов на уровне $p < 0,05$ по сравнению со значениями предыдущей комбинации агонистов; ** – на уровне $p < 0,01$; TP – тромбоксанный рецептор; P2 – пуриновые подтипы P2Y₁-, P2Y₁₂-рецепторов.

сроком наблюдения и достигала минимального уровня гипореактивности. Реактивность P2Y-рецепторов продемонстрировала аналогичную динамику – повышение (на 10,9 %; $p < 0,001$), а затем – снижение (на 21,8 %; $p < 0,001$) в сравнении с предыдущим сроком наблюдения. Приведенная динамика активности P2-рецепторов отражает участие пуринергической сигнализации в развитии компенсаторной реакции Тц, направленной на поддержание гемостаза. При достижении остаточной активности ЦОГ через 7 суток наступала десенситизация P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов, что проявлялось декомпенсацией Тц и увеличением выраженности гематурии. Подтверждением причинно-следственной связи гематурии с пуринергической сигнализацией в Тц может быть наличие отрицательной корреляционной связи между величиной гематурии и активностью P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов: через 5 суток $r_{P2X} = -0,579$ и $r_{P2Y} = -0,503$ ($p < 0,05$), через 7 суток $r_{P2X} = -0,314$ и $r_{P2Y} = -0,440$ ($p < 0,05$). Клиническая значимость пуринергической сигнализации побудила [10] к обсуждению терапевтической пользы в случае усиления активности P2X рецептора. Данный вид рецепторов принадлежит к семейству белков катионных каналов, которые реагируют на внеклеточный АТФ [11]. Благодаря различным фармакологическим свойствам и дифференциальной регуляции, рецепторы P2Y и P2X запускают селективные внутриклеточные сигнальные каскады [12]; причем гетеродимеризация пуриновых рецепторов может использоваться для «тонкой настройки» передачи сигналов в Тц [13]. Доказано, что рецептор P2X₁ усиливает вызванное P2Y₁-рецептором повышение уровня Ca²⁺ в Тц, но основной механизм их влияния на функцию – не известен [14].

Гипотеза. Компенсаторные реакции Тц контролируются рецепторами, при стимуляции которых возможен синергизм, обеспечивающий повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺. В этом контексте особый интерес представляет P2X₁-рецептор, который открывает АТФ-зависимые Ca²⁺-каналы, т. е. по сути, может рассматриваться как ЦОГ-независимый механизм активации Тц. Если синергизм рецепторов

сопровождается оптимизацией путей сигнализации, то возможно повышение параметров агрегации Тц.

Исследовательский вопрос – влияет ли синергизм P2-рецепторов и TP-рецептора на параметры агрегации – амплитуду, скорость агрегации (Slope) и количество Тц, участвующих в агрегации (AUC)? Через 5 суток ЛКТ селективная стимуляция P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и TP-рецептора (агонисты АТФ, АДФ и арахидоновая кислота) воспроизводила сходные значения параметров агрегации (табл. 2). Следовательно, при восстановлении активности ЦОГ агрегация Тц обеспечивалась несколькими путями сигнализации, связанными с открытием АТФ-зависимого Ca²⁺-канала (P2X₁-рецептор), G_i- и G_q-белками (P2Y-рецепторы) и G_q-Gq_{12/13}-белками (TP-рецептор к TxA₂). Максимальный эффект агрегации воспроизводился при одновременной стимуляции P2X₁- и P2Y-рецепторов. Так, значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции P2Y-рецепторов, соответственно, на 40,0 %, 54,5 % и 54,0 % ($p < 0,001$), а при изолированной стимуляции P2X₁-рецептора – на 51,0 %, 54,5 % и 66,2 % ($p < 0,001$). При одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и TP-рецептора значения амплитуды, Slope и AUC превышали таковые при изолированной стимуляции P2X₁-рецепторов, соответственно, на 25,5 %, 32,6 % и 34,3 % ($p < 0,01$); а при изолированной стимуляции TP-рецептора – на 23,1 %, 29,6 % и 28,1 % ($p < 0,01$).

Необходимо отметить, что значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и TP-рецептора были меньше таковых при стимуляции P2Y-рецепторов и P2X₁-рецептора, соответственно, на 16,9 %, 14,2 % и 19,2 % ($p < 0,05$). Минимальный эффект агрегации Тц зарегистрирован при взаимодействии TP-рецептора и P2Y-рецепторов. Показатели агрегации при одновременной стимуляции этих рецепторов были сопоставимы с эффектом изолированной стимуляции TP-рецептора и P2Y-рецепторов ($p > 0,05$). Значения амплитуды, Slope и AUC при одновременной стимуляции TP-рецептора и P2Y-рецепторов были меньше таковых при стимуляции P2Y-рецепторов

и P2X₁-рецептора, соответственно, на 29,2 %, 25,5 % и 31,4 % ($p < 0,001$), а также – на 14,9 %, 13,4 % и 15,1 % ($p < 0,05$) при одновременной стимуляции P2X₁-рецептора и TP-рецептора. Следовательно, при восстановлении активности ЦОГ на фоне введения НПВП синергизм пуриновых P2X₁- и P2Y-рецепторов воспроизводил более выраженный индуцирующий эффект на агрегацию Тц, чем одновременная стимуляция P2Y-рецепторов и TP-рецептора или TP-рецептора и P2X₁-рецептора.

Заключение

При ингибировании тромбоцитарной ЦОГ, связанной с необходимостью введения высоких доз неселективных НПВП для анальгезии при почечной колике, усиливается гематурия. Потенцирование проагрегантных эффектов на фоне введения НПВП воспроизводится при восстановлении активности TP-рецептора, усилении стимуляции P2X₁-рецептора и P2Y-рецепторов. Аддитивную роль в регуляции компенсаторных реакций Тц играет P2X₁-рецептор, который может усиливать эффективность функционирования путей сигнализации, связанных как с P2Y-рецепторами, так и TP-рецептором. Синергизм P2X₁-рецептора, P2Y-рецепторов и TP-рецептора обеспечивает увеличение скорости внутриклеточной сигнализации (Slope) и количества формирующихся агрегатов (AUC).

Конфликт интересов / Conflict of interest.

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

Литература / References

1. Dominguez JH, Xie D, Kelly KJ. Impaired microvascular circulation in distant organs following renal ischemia. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286543. Doi: 10.1371/journal.pone.0286543.
2. Puricelli C, Boggio E, Gigliotti CL, Stoppa I, Sutti S, Giordano M, Dianzani U, Rolla R. Platelets, Protean Cells with All-Around Functions and Multifaceted Pharmacological Applications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4565. Doi: 10.3390/ijms24054565.
3. Murugappan S, Shankar H, Kunapuli SP. Platelet receptors for adenine nucleotides and thromboxane A2. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30(4):411-418. Doi: 10.1055/s-2004-833476.
4. Zhu L, Xu C, Huo X, Hao H, Wan Q, Chen H, Zhang X, Breyer RM, Huang Y, Cao X, Liu DP, FitzGerald GA, Wang M. The cyclooxygenase-1/mPGES-1/endothelial prostaglandin EP4 receptor pathway constrains myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nat Commun*. 2019;10(1):1888. Doi: 10.1038/s41467-019-09492-4.
5. Dorsam RT, Kim S, Jin J, Kunapuli SP. Coordinated signaling through both G12/13 and G(i) pathways is sufficient to activate GPIIb/IIIa in human platelets. *J Biol Chem*. 2002;277(49):47588-47595. Doi: 10.1074/jbc.M208778200.
6. Yassin AS, Abubakar H, Mishra T, Subahi A, Hartman M, Ahmed A, Ibrahim W, Singh M, Pahuja M. Aspirin Resistance: Cardiovascular Risk Game Changer. *Am J Ther*. 2019;26(5):593-599. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000780.
7. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, Machin S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol*. 2011;155(1):30-44. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x

8. Jiang R-S, Zhang L, Yang H, Zhou M-Y, Deng Ch-Yu, Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(7):996-1006. Doi: 10.1111/1440-1681.13502.

9. Liani R, Simeone PG, Tripaldi R, D'Ardes D, Creato V, Pepe R, Lessiani G, Bologna G, Cipollone F, Marchisio M, Lanuti P, Santilli F. Kinetics of Circulating Extracellular Vesicles Over the 24-Hour Dosing Interval After Low-Dose Aspirin Administration in Patients at Cardiovascular Risk. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(5):1096-1106. Doi: 10.1002/cpt.2865.

10. Stokes L, Bidula S, Bibič L, Allum E. To Inhibit or Enhance? Is There a Benefit to Positive Allosteric Modulation of P2X Receptors? *Front Pharmacol*. 2020;11:627. Doi: 10.3389/fphar.2020.00627.

11. Rawish E, Langer HF. Platelets and the Role of P2X Receptors in Nociception, Pain, Neuronal Toxicity and Thromboinflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6585. Doi: 10.3390/ijms23126585.

12. Oury C, Toth-Zsomboki E, Vermeylen J, Hoylaerts MF. The platelet ATP and ADP receptors. *Curr Pharm Des*. 2006;12(7):859-875. Doi: 10.2174/138161206776056029.

13. Suzuki T. Hetero-oligomerization and Functional Interaction between Purinergic Receptors Expressed in Platelets to Regulate Platelet Shape Change. *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(12):1335-1340. Doi: 10.1248/yakushi.15-00178.

14. Jones S, Evans RJ, Mahaut-Smith MP. Ca²⁺ influx through P2X1 receptors amplifies P2Y1 receptor-evoked Ca²⁺ signaling and ADP-evoked platelet aggregation. *Mol Pharmacol*. 2014;86(3):243-251. Doi: 10.1124/mol.114.092528.

Информация об авторах

Барinov Эдуард Федорович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: barinov.ef@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8070-2242.

Гиллер Дина Игоревна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: dina7670@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0279-1294.

Юрeва Алина Сергеевна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: Alina777Y@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-3926-4042.

Ахундова Сабина Акбер кызы – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Россия, e-mail: barkova.sabina@bk.ru, ORCID: 0009-0001-8400-6500.

Authors information

Barinov Edward F. – Professor, Head, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: barinov.ef@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8070-2242.

Giller Dina I. – Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: dina7670@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0279-1294.

Yureva Alina S. – Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: Alina777Y@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-3926-4042.

Akhundova Sabina A. – Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia, e-mail: barkova.sabina@bk.ru, ORCID: 0009-0001-8400-6500.

УДК 578.76, 616-092.9, 616-005
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-74-86

В. А. МАРЧЕНКО^{1,3}, И. А. ЗЕЛИНСКАЯ², Я. Г. ТОРОПОВА²,
Д. В. МУХАМЕТДИНОВА², М. М. ГАЛАГУДЗА²,
Д. А. ЛЮЗНОВ¹, И. Н. ЖИЛИНСКАЯ^{1, 3}

Длительность системных нарушений вазомоторной функции эндотелия микрососудов, вызванных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41
E-mail: vmarcenco@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.09.23 г.; принята к печати 27.10.23 г.

Резюме

Введение. Вирус гриппа (ВГ) А может инфицировать клетки эндотелия кровеносных сосудов и вызывать активацию и/или дисфункцию эндотелия. Ранее нами было показано, что ВГ A(H1N1)pdm09 приводит к изменениям функциональной активности кровеносных сосудов разных сосудистых регионов, а также вызывает различные морфопатологические изменения кровеносных сосудов легких крыс линии Вистар в остром периоде инфекции. **Цель** – изучить длительность системных нарушений вазомоторной функции эндотелия микрососудов, вызванных ВГ A(H1N1)pdm09. **Материалы и методы.** Крыс линии Вистар интраназально инфицировали ВГ А/Санкт-Петербург/48/16 (H1N1)pdm09. Через 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней крыс (n=5) наркотизировали и проводили некропсию с извлечением брыжейки и легких. Уровень экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) определяли в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки с помощью иммуногистохимического анализа. Изучение вазомоторной активности артерий брыжейки проводили с помощью проволочного миографа. Инфекционную активность ВГ определяли в тканях легких и брыжейки. В качестве контроля выступали интактные животные на тех же временных промежутках. **Результаты.** ВГ A(H1N1)pdm09 вызывает снижение экспрессии eNOS на 13–39 % на протяжении 60 дней после инфицирования (p<0,05). Кроме того, ВГ также снижает максимальный ответ артерий брыжейки на вазодилататор на 74–108 % на протяжении 21 дня (p<0,0001) и снижает ответ на 16–26 % через 30 и 60 дней после инфицирования (p<0,0001) соответственно, а также увеличивает максимальный ответ артерий на вазоконстриктор на 26–57 % на протяжении 30 дней (p<0,05). Стоит отметить, что столь длительные изменения наблюдаются при элиминации вируса из легких животных уже к 7-му дню после инфицирования. **Заключение.** Таким образом, при экспериментальной инфекции, вызванной ВГ A(H1N1)pdm09 у крыс линии Вистар, наблюдается длительная дисфункция эндотелия, которая характеризуется: снижением экспрессии eNOS в клетках эндотелия микрососудов брыжейки на протяжении 60 дней после инфицирования, а также снижением ответа микрососудов брыжейки на вазодилататор и повышением ответа на вазоконстриктор на протяжении 60 и 30 дней соответственно. Регистрируемые изменения со стороны функциональной активности микрососудов брыжейки инфицированных крыс возникают в отсутствие вируса гриппа в тканях и сосудах брыжейки, а также на фоне полной элиминации вируса из легких животных к 7-му дню после заражения.

Ключевые слова: крысы линии Вистар, вирус гриппа A(H1N1)pdm09, эндотелиальная дисфункция микрососудов, эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), иммуногистохимический анализ, проволочная миография

Для цитирования: Марченко В. А., Зелинская И. А., Торопова Я. Г., Мухаметдинова Д. В., Галагудза М. М., Люзнов Д. А., Жилинская И. Н. Длительность системных нарушений вазомоторной функции эндотелия микрососудов, вызванных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):74–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-74-86.

V. A. MARCHENKO^{1,3}, I. A. ZELINSKAYA², Ya. G. TOROPOVA²,
D. V. MUKHAMETDINOVA², M. M. GALAGUDZA²,
D. A. LIOZNOV¹, I. N. ZHILINSKAYA^{1,3}

Duration of systemic alteration in vasomotor function of microvascular endothelium caused by the influenza A(H1N1)pdm09 virus

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

15/17, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197376

² Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

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

³ Department of Medical Microbiology, North-Western State Medical University Named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

41, Kirochnaya str., St. Petersburg, Russia, 191015

E-mail: vmarcenco@gmail.com

Received 10.09.23; accepted 27.10.23

Summary

Introduction. The influenza A virus (IAV) can infect vascular endothelial cells and cause activation and/or dysfunction of the endothelium. Previously, we have shown that the influenza A(H1N1)pdm09 virus leads to alteration in functional activity of blood vessels in different vascular beds, and also causes various histopathological changes in pulmonary blood vessels of Wistar rats in the acute period of infection. **Aim** – to study the duration of systemic alteration in vasomotor function of microvascular endothelium caused by the influenza A(H1N1)pdm09 virus. **Materials and methods.** The Wistar rats were intranasally infected with the influenza A/St. Petersburg/48/16 (H1N1)pdm09 virus and at 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 and 90 days post infection (dpi) they were anesthetized and necropsied. The expression level of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) was determined in mesenteric vascular endothelium by immunohistochemistry. The vasomotor activity of the mesenteric arteries was studied using wire myography. **Results.** The influenza A(H1N1)pdm09 virus causes a decrease in eNOS expression by 13–39 % within 60 dpi ($p < 0.05$). In addition, the influenza virus also reduces the maximal response of mesenteric arteries to the vasodilator by 74–108 % within 21 days ($p < 0.0001$) and reduces the response by 16–26 % within 30 and 60 dpi ($p < 0.0001$), respectively, and also increases the maximum response of the arteries to the vasoconstrictor by 26–57 % within 30 dpi ($p < 0.05$). It should be noted that such long-term changes are observed while virus is eliminated by the 7th dpi. **Conclusion.** The influenza A(H1N1)pdm09 virus causes long-term endothelial dysfunction in the Wistar rats which is characterized by the reduced expression of eNOS in mesenteric microvascular endothelium within 60 dpi, decrease of the maximal response of mesenteric microvessels to vasodilator within 60 dpi and increase of the maximal response to vasoconstrictor within 30 dpi. Alterations of systemic functional activity of mesenteric microvessels in rats infected with influenza A(H1N1)pdm09 virus are registered in absence of the reproduction of virus in mesenteric blood vessels while virus is eliminated from pulmonary tissues by the 7th dpi.

Keywords: Wistar rats, influenza A(H1N1)pdm09 virus, microvascular endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide synthase (eNOS), immunohistochemistry, wire myography

For citation: Marchenko V. A., Zelinskaya I. A., Toropova Ya. G., Mukhametdinova D. V., Galagudza M. M., Lioznov D. A., Zhilinskaya I. N. Duration of systemic alteration in vasomotor function of microvascular endothelium caused by the influenza A(H1N1)pdm09 virus. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):74–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-74-86.

Введение

Гриппозная инфекция занимает одно из доминирующих положений в структуре инфекционных заболеваний как по количеству больных, так и по наносимому экономическому ущербу [1].

Первые данные, указывающие на возможность поражения кардиоваскулярной системы при гриппозной инфекции были опубликованы клиницистами еще в середине XX века [2–4]. Так, в эпидемиях гриппа 1918–1920, 2009 и 2015–2016 гг. отмечалась особенно тяжелая клиническая картина в виде геморрагий на кожных покровах и слизистых оболочках, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, геморрагического отека легких и мозга [5–8]. Гемор-

рагический синдром, как правило, характерен для тяжелых, а также фульминантных форм гриппозной инфекции и чаще связан с ВГ A(H1N1)pdm09 [9].

Известно, что вирусы гриппа способны инфицировать клетки эндотелия кровеносных сосудов за счет наличия на их поверхности сиаловых кислот с $\alpha 2$ -3- и $\alpha 2$ -6-гликозидной связью [10–12]. Так, было показано, что ВГ А, включая подтипы A(H1N1)pdm09 и A(H3N2), способен приводить к апоптозу клеток эндотелия, а также изменять морфологию и экспрессию эндотелиальных факторов в культуре клеток эндотелия кровеносных сосудов человека HUVEC и EA.hy926 [13–16]. Кроме того, было показано, что ВГ A(H1N1)pdm09 в экспериментальной инфекции у крыс линии Вистар вызывал морфопатологиче-

ские изменения стенки кровеносных сосудов легких, а также существенные изменения функциональной активности кровеносных сосудов легких в остром периоде инфекции [17, 18]. Выявленные изменения со стороны эндотелиоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* указывают на развитие дисфункции эндотелия (ДЭ) при гриппозной инфекции.

В свою очередь, ДЭ рассматривают как одну из ведущих причин развития сердечно-сосудистых патологий [19–22], что согласуется с данными, показавшими положительную корреляционную связь между эпидемиями гриппа и ростом числа госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, во время эпидемий гриппа, а также после их окончания регистрируется избыточная смертность у пациентов из групп риска, в особенности с острыми и хроническими патологиями кардиоваскулярной и дыхательной систем [23, 24]. Также существует гипотеза, что пандемия гриппа 1918–1920 гг., вызванная вирусом гриппа А(H1N1), стала причиной значительного подъема сердечно-сосудистых заболеваний в первой половине XX века [25].

Цель: изучить длительность системных нарушений вазомоторной функции эндотелия микрососудов, при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(H1N1)pdm09.

Материалы и методы исследования

Лабораторные животные. Для исследования использовали крыс линии Вистар (самцы в возрасте 4–6 недель и весом 200–250 граммов). Крысы содержались в отдельном боксе с целью исключить контакт с другими лабораторными животными. Условия содержания крыс были стандартными: полный пищевой рацион, соответствующий суточным нормативам питания для данного вида животных; суточный свето-темновой режим 12:12. Работа с животными проводилась с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, регламентированных требованиями Европейской конвенции по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными (Страсбург, 1986), а также выведению их из эксперимента и последующей утилизации и была одобрена комитетом по биоэтике ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России (протокол № 03 от 24.01.2023 г.). В ходе эксперимента было использовано 60 животных, распределенных на 12 групп.

Вирус. В исследовании использовали ВГ А/Санкт-Петербург/48/16 (H1N1)pdm09, предварительно адаптированный к половозрелым крысам. На последнем пассаже инфекционная активность ВГ составляла $6,6 \lg \text{ЭИД}_{50}/\text{мл}$. Титр гемагглютинирующей активности вируса в реакции гемагглютинации составлял $1:1024$ [26].

Экспериментальная гриппозная инфекция. Животных из каждой экспериментальной группы ($n=5$) после наркотизации изофлураном интраназально инфицировали ВГ в объеме 0,2 мл. Через 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней после инфицирования крыс повторно наркотизировали и подвергали некропсии с

целью выделить ткани легких и брыжжейки. Животным контрольной группы под анестезией интраназально вводили по 0,2 мл среды α -МЕМ с последующей наркотизацией и некропсией через 1, 30, 60 и 90 дней ($n=5$).

Инфекционная активность ВГ в тканях легких и брыжжейки. Ткани легких взвешивали в стерильной чашке Петри, помещали в центрифужную пробирку и добавляли среду α -МЕМ (соотношение 1:10). Затем ткани гомогенизировали, а полученный 10 % гомогенат осаждали центрифугированием в течение 10–15 минут ($1000 \times g$). Ткани брыжжейки помещали в центрифужную пробирку, добавляли 1 мл α -МЕМ, после чего гомогенизировали и центрифугировали (10 мин, $1000 \times g$). Полученный супернатант использовали для инокуляции 10–12-дневных куриных эмбрионов. Для этого готовили десятикратные разведения вируса в 9 мл буферно-солевого раствора, вводили по 0,2 мл вирусосодержащей жидкости разведений от 10^{-1} до 10^{-9} , используя для каждого разведения по 5 эмбрионов. Куриные эмбрионы инкубировали в термостате при температуре 36°C в течение 48 ч. По истечении срока инкубации из каждого эмбриона отбирали по 100 мкл аллантоисной жидкости, которую помещали в лунки планшета для иммунологических реакций. В каждую лунку добавляли по 100 мкл суспензии куриных эритроцитов. Через 30–40 минут контакта при комнатной температуре, после оседания эритроцитов в контроле, проводили учет реакции гемагглютинации. Инфекционную активность рассчитывали по методу Рида и Менча и выражали как $\lg \text{ЭИД}_{50}/\text{мл}$ [27].

Иммуногистохимическое исследование. Для исследования использовали ткани легких вместе с внутрилегочными кровеносными сосудами, а также ткани и кровеносные сосуды брыжжейки. Материал фиксировали в формалине в течение 1–2 дней при комнатной температуре. Гистологическая проводка выполнялась с использованием автоматического процессора Tissue-Tek VIP5 (Sakura, США) в изопропиловом спирте. С готовых гистологических блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием (Thermo Fisher Scientific, США). Для детекции вируса гриппа А в тканях и кровеносных сосудах легких и брыжжейки инфицированных крыс использовали первичные мышинные моноклональные антитела к нуклеопротеину (NP) вируса гриппа А (Clone 6D11), полученные в отделе биотехнологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева». Для определения уровня экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) использовали моноклональные мышинные антитела (Abcam, США, ab76198). Инкубацию срезов с первичными антителами в соотношении 1:500 и 1:100 для eNOS и NP соответственно проводили на протяжении 1 часа при комнатной температуре во влажной камере. Для детекции исследуемого антигена в аутопсийном материале использовали систему визуализации (Dako, Дания), включающей в себя реакцию с DAB-хромогеном.

Морфометрическую обработку полученных снимков проводили в программе Nis-Elements BR 4,40 (Nikon, Япония) при постоянных настройках

Таблица 1

Инфекционный титр вируса гриппа А/Санкт-Петербург/48/16 H1N1(pdm09) в тканях легких и брыжейки инфицированных крыс (Mean±SD, *p<0,05 по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни, n=5)

Table 1

Infectious titer of the influenza A/St. Petersburg/48/16 (H1N1)pdm09 virus in pulmonary and mesenteric tissues of infected rats (Mean±SD, *p<0,05 compared with the control, Mann–Whitney U-test, n=5)

Время после инфицирования (дни)	Инфекционный титр вируса гриппа (lg ЭИД ₅₀ /мл)			
	Инфицированные крысы		Контроль	
	Легкие	Брыжейка	Легкие	Брыжейка
1	6,8±0,3*	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
4	2,3±0,3*	0,0±0,0		
7	0,0±0,0	0,0±0,0		
14	0,0±0,0	0,0±0,0		
21	0,0±0,0	0,0±0,0		
30	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
60	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
90	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

с использованием бинаризации по синему каналу в автоматическом режиме с постоянными значениями порога [28].

В качестве основного исследуемого параметра был выбран параметр суммарной интенсивности (сумма интенсивности всех пикселей изучаемого объекта в поле зрения), поделенный на площадь заполнения; интенсивность экспрессии eNOS определяли в диапазоне регистрации сигнала между минимальными и максимальными значениями – 0–105.

Вазомоторную активность кровеносных сосудов брыжейки изучали на многоканальном проволочном миографе (DMT 620M, Дания). Сразу после эвтаназии животных брыжейку немедленно извлекали и помещали в чашку Петри, заполненную охлажденным раствором Кребса–Хензеляйта со следующим составом [мМ]: NaCl 119, KCl 4,7, KH₂PO₄ 1,17, CaCl₂ 1,6, MgSO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 5,5, ЭДТА 0,03.

Артерии брыжейки крыс монтировали в камере миографа при помощи двух проволок. От каждого животного исследованию подвергали по 3 сосуда 3-го порядка. Данные сосуды представляют собой микрососуды с диаметром 200–500 мкм, регулирующие поступление крови в обменные микрососуды 4-го порядка, диаметр которых в среднем составляет 50–150 мкм [29, 30].

После нормализации трансмурального давления (до 13,3 кПа) производили активацию сократительных механизмов посредством инкубации в гиперкалиевом растворе Кребса–Хензеляйта ([мМ]: NaCl 78,2, KCl 60, KH₂PO₄ 1,17, CaCl₂ 1,6, MgSO₄ 1,2, NaHCO₃ 25, глюкоза 5,5, ЭДТА 0,03). Для исследования сократительной активности использовали протокол кумулятивного дозозависимого ответа на фенилэфрин. Сосуд инкубировали в камере со ступенчато увеличивающейся концентрацией фенилэфрина (ФЭ) от 10⁻⁷ до 10⁻⁵ М. Для исследования эндотелий-зависимого расслабления осуществляли предварительное сокращение сосуда фенилэфрином на 60 % от максимального в ходе протокола

дозозависимого сокращения. Затем производили инкубацию с ацетилхолином (АХ) по аналогичной сократительному ответу схеме. Регистрация данных производилась программой LabChart 8. Для полученных кривых рассчитывали концентрацию, обеспечивающую 50 % максимального ответа артерий на агонист (EC₅₀, мкМ) и величину максимального ответа (E_{max}, %), а также площадь под кривой «концентрация-ответ» (AUC). Полученные данные подвергали нормализации перед статистической обработкой.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 8 с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а также метода нелинейной регрессии. Для представления полученных данных использовали среднее арифметическое (Mean), стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (SEM). Оценку статистической значимости проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия Даннета. Различия считали статистически значимыми для значений p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинические симптомы. В ходе исследования у крыс стока Вистар в контрольной и экспериментальной группах клинических симптомов не наблюдалось.

Инфекционная активность ВГ в тканях легких и брыжейки крыс. Результаты оценки инфекционного титра ВГ в тканях легких и брыжейки крыс через 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней после инфицирования представлены в табл. 1.

Спустя 1 день после инфицирования титр ВГ в тканях легких составлял 6,8 lg ЭИД₅₀/мл. Через 4 дня инфекционная активность вируса значительно снижалась и составляла 2,3 lg ЭИД₅₀/мл. На последующих временных интервалах (через 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней) в тканях легких, а также на протяжении всего периода исследования в тканях брыжейки инфекционная активность ВГ не регистрировалась.

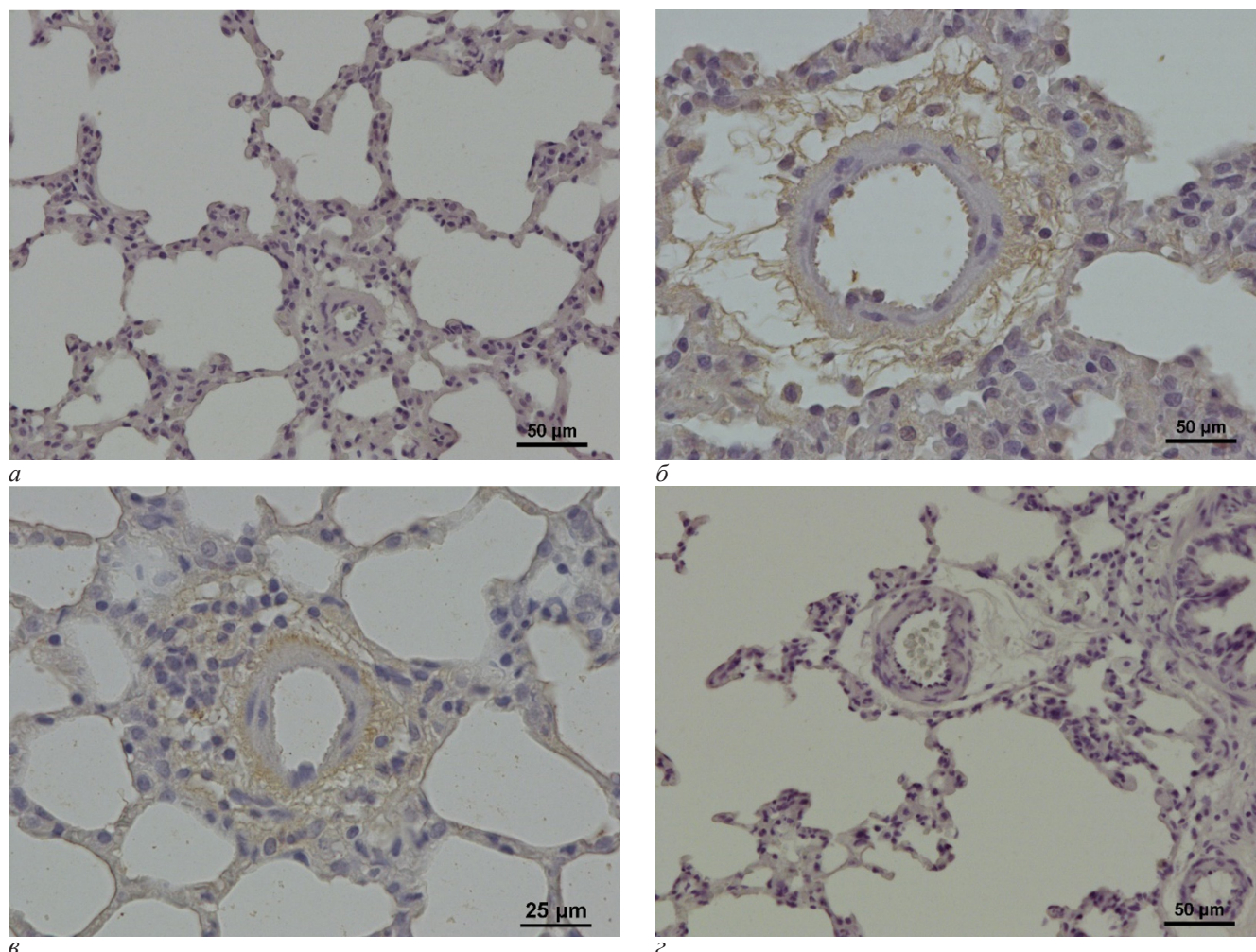


Рис. 1. Иммуногистохимический анализ локализации нуклеопротеина ВГ А в кровеносных сосудах легких крыс в контроле (а) и через 1 (б), 4 (в) и 7 дней (г) после инфицирования (ув. $\times 200$ для А, В, D; $\times 400$ для С)

Fig. 1. Immunohistochemical assay of nucleoprotein localization of IAV in the pulmonary blood vessels of control rats (a) and infected rats at 1 dpi (b), 4 dpi (c) and 7 dpi (d) (magnification $\times 200$ for A, B, D; $\times 400$ for C)

В тканях легких и брыжейки крыс контрольной группы ВГ не обнаруживали.

Детекция нуклеопротеина (НП) ВГ А в тканях и сосудах легких и брыжейки крыс. Для подтверждения репродукции вируса в кровеносных сосудах легких крыс проводили детекцию нуклеопротеина ВГ А. Как видно из рис. 1, НП обнаруживали только через 1 и 4 дня после инфицирования, что соответствует данным по изучению инфекционного титра ВГ в тканях легких (табл. 1). Также НП детектировали в мерцательном эпителии бронхиол и в альвеолах. Иммуногистохимическое исследование не выявило присутствие NP антигена вируса гриппа через 7 дней после инфицирования, а также на последующих временных сроках.

Исследование экспрессии eNOS в кровеносных сосудах брыжейки крыс, инфицированных ВГ А(H1N1) pdm09 в динамике. На рис. 2 представлена экспрессия eNOS через 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней после инфицирования.

Как видно из рис. 3, экспрессия eNOS была снижена на протяжении всего периода исследования. С целью количественного определения уровня экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс использовали отношение параметра суммарной интенсивности сигнала к площади заполнения (табл. 2, 3).

Как видно из данных табл. 2 уровень экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов на всем протяжении исследования был снижен по сравнению с контролем: через 1 день на 22,5 %, через 4 дня на 20,08 %, через 7 дней на 16,62 %, через 14 дней на 16,12 % и через 21 день на 13,35 % ($p < 0,05$).

Как видно из данных табл. 3, уровень экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов был снижен на 32,13 % через 30 дней и на 39,24 % через 60 дней ($p < 0,05$). Восстановление уровня экспрессии eNOS до контрольных значений наблюдалось только к 90-му дню после инфицирования.

На рис. 3 представлен уровень экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс, инфицированных ВГ в динамике.

Оценка вазомоторной активности артерий брыжейки крыс, инфицированных ВГ А(H1N1) pdm09. Для оценки эндотелий-зависимого расслабления артерий использовали вазодилататор ацетилхолин. В качестве вазоконстриктора использовали фенилэфрин. Показатели вазомоторной активности артерий брыжейки крыс, инфицированных ВГ А(H1N1) pdm09, в динамике представлены в табл. 4.

Так, максимальный ответ артерий брыжейки на фенилэфрин был увеличен по сравнению с контролем: на 29,77 % через 1 день после инфицирования

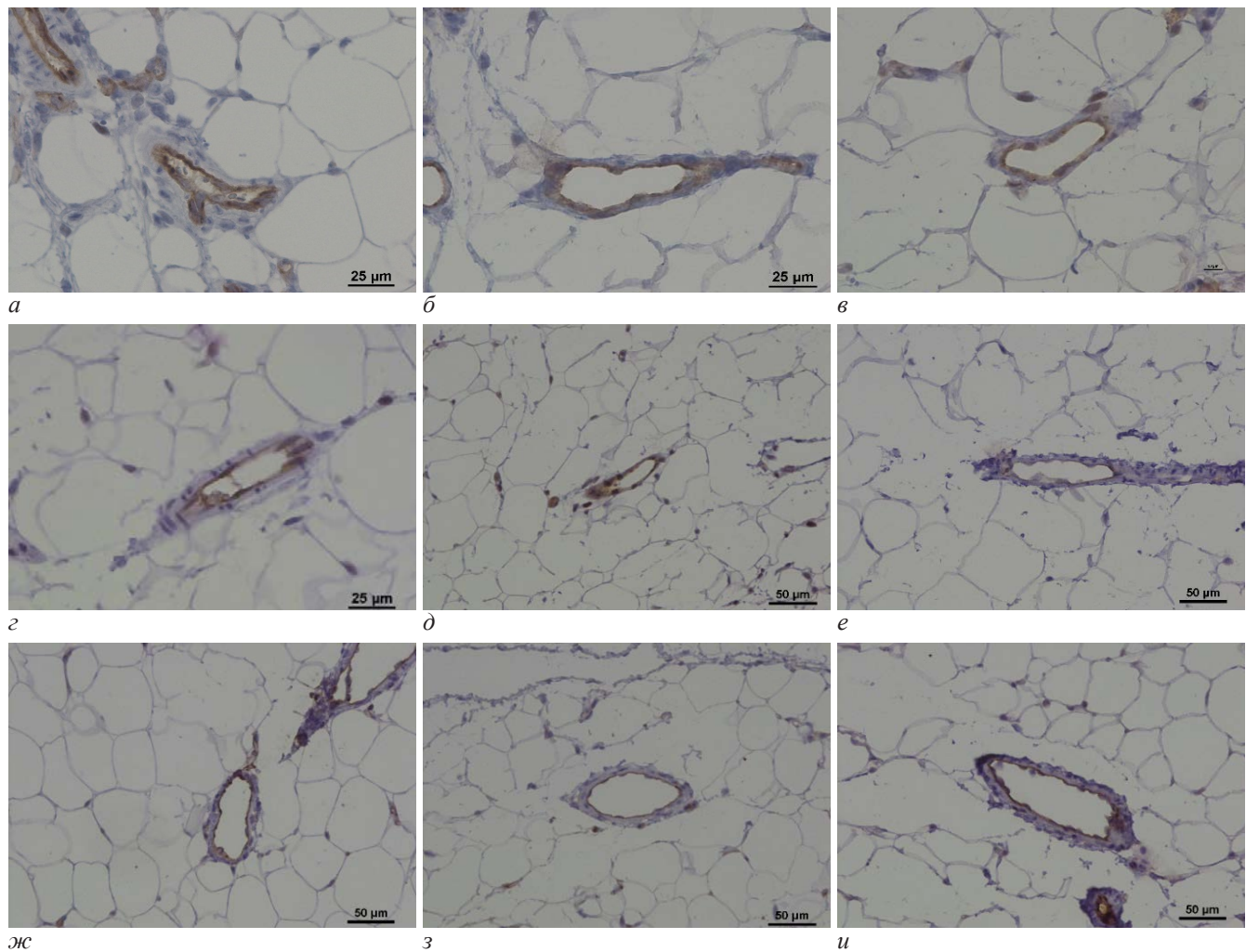


Рис. 2. Экспрессия eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс в контроле (а) и инфицированных ВГ A(H1N1) pdm09 через 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней после инфицирования (б–и) (ув. $\times 200$, $\times 400$; окрашивание гематоксилином и эозином)
Fig. 2. The eNOS expression in the mesenteric vascular endothelium of the control (a) and infected rats at 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 and 90 dpi (б–и) (magnification $\times 200$, $\times 400$; H&E staining)

Таблица 2

Уровень экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm09, через 1, 4, 7, 14 и 21 день (Mean $\pm$ SD, у. е.)

Table 2

The eNOS expression in the mesenteric vascular endothelium of the rats infected with the influenza A(H1N1)pdm09 virus at 1, 4, 7, 14 and 21 dpi (Mean $\pm$ SD, conventional units)

Экспрессия eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс, инфицированных ВГ A(H1N1)pdm09 (суммарная интенсивность сигнала/площадь заполнения)		
День	Контроль (n=5)	Инфицированные крысы (n=5)
1-й	806,57 $\pm$ 19,29	625,09 $\pm$ 120,7**
4-й		644,58 $\pm$ 99,62**
7-й		672,47 $\pm$ 95,19*
14-й		676,5 $\pm$ 77,84**
21-й		698,85 $\pm$ 24,34***

* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ по сравнению с контролем, критерий Даннета, 10 сосудов от каждого животного, $n=5$.

($p<0,05$), на 36,07 % через 4 дня ($p<0,001$), на 57,54 % через 7 дней ($p<0,001$), на 26,61 % через 21 день и на 46,75 % через 30 дней. Увеличение чувствительности артерий к вазоконстриктору наблюдалось через 7, 30 и 90 дней.

В свою очередь, максимальный ответ артерий брыжейки на ацетилхолин был резко снижен по сравнению с контролем: на 96,79 % через 1 день после инфицирования, на 74,1 % через 4 дня, на 77,94 % через 7 дней, на 81,33 % через 14 дней, на 108,82 % через

Уровень экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс, инфицированных ВГ A(H1N1)pdm09 через 30, 60 и 90 дней (Mean±SD, у. е.)

Table 3

The eNOS expression in the mesenteric vascular endothelium of the rats infected with the influenza A(H1N1)pdm09 virus at 30, 60 and 90 dpi (Mean±SD, conventional units)

Экспрессия eNOS в эндотелии кровеносных сосудов брыжейки крыс, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 (суммарная интенсивность сигнала/площадь заполнения)		
День	Контроль (n=5)	Инфицированные крысы (n=5)
30-й	757,48±29,63	514,09±178,3*
60-й	709,74±24,56	431,19±199,8*
90-й	680,45±19,88	677,74±11,07

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, критерий Манна–Уитни, 10 сосудов от каждого животного, $n=5$.

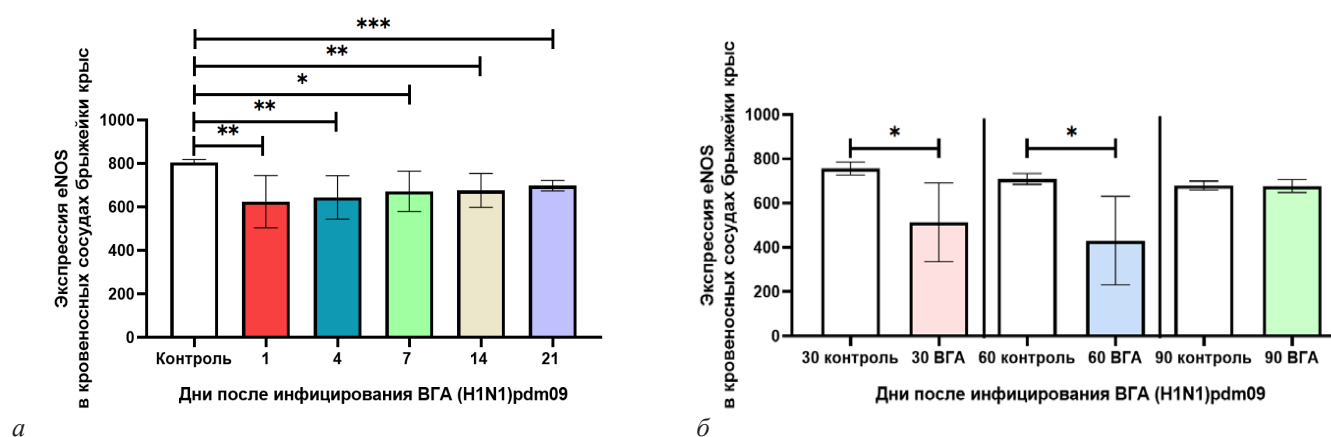


Рис. 3. Экспрессия eNOS в клетках эндотелия кровеносных сосудов брыжейки крыс, инфицированных ВГ A(H1N1)pdm09 (Mean±SD): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем, критерий Даннета для (а), критерий Манна–Уитни для (б), 10 сосудов от каждого животного, $n=5$

Fig. 3. The eNOS expression in the mesenteric vascular endothelial cells of the rats infected with the influenza A(H1N1)pdm09 virus (Mean±SD): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ compared with the control rats, Dunnett's test (a), Mann–Whitney U-test (b), 10 blood vessels of 5 rats in every group

21 день. Через 30 и 60 дней также регистрировали снижение максимального ответа, но несколько менее выраженное: на 16,15 % и 22,6 % соответственно. Увеличение чувствительности артерий к вазодилатору не регистрировали.

Результаты кумулятивного дозозависимого ответа артерий брыжейки крыс на вазоконстриктор и вазодилатор в динамике представлены на рис. 4.

На рис. 5 представлены данные по интегральному ответу артерий брыжейки крыс, инфицированных ВГ в динамике.

Как видно из рис. 5, интегральный ответ артерий на вазодилатор был значительно снижен на протяжении первых трех недель после инфицирования ($p < 0,05$). Также снижение интегрального ответа на ацетилхолин наблюдали через 60 дней ($p < 0,05$). В свою очередь, ответ артерий брыжейки инфицированных крыс на фенилэфрин был повышен в течение первых 4 дней, а также через 30 дней после инфицирования ($p < 0,05$).

Грипп представляет собой высококонтагиозную острую вирусную инфекцию, которая ежегодно вызывает от 3 до 5 миллионов случаев тяжелых респираторных заболеваний, из которых до 650 тысяч заканчиваются летальным исходом [1]. Инфицируя преимущественно клетки респираторного тракта, вирусы гриппа также могут инфицировать клет-

ки эндотелия кровеносных сосудов [10–12], что приводит к активации или дисфункции эндотелия [31, 32].

Следует отметить, что активация и дисфункция эндотелия представляют собой близкие, но не тождественные понятия [33]. Так, активация эндотелия характеризуется изменением фенотипа клеток в результате повышения экспрессии генов, кодирующих провоспалительные, вазоконстрикторные и протромбогенные эндотелиальные факторы [32–34]. Активация эндотелия при гриппе может возникать как при непосредственном внедрении вируса в клетку, так и в ответ на высокие концентрации некоторых провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1) в кровеносном русле [31, 32, 35].

В свою очередь, ДЭ характеризуется стойким изменением структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящим к нарушению сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [33, 36]. Одним из наиболее важных последствий ДЭ является снижение синтеза и/или биодоступности оксида азота (за счет снижения активности eNOS), который не только является самым мощным эндогенным вазодилатором, но также обладает антимикробным, противовоспалительным, антиатерогенным, антипролиферативным и антиагрегантным действием [37–40].

Таблица 4

Показатели вазомоторной активности артерий брыжейки крыс, инфицированных ВГ А(H1N1)pdm09 (Mean±SEM)

Table 4

Vasomotor activity of the mesenteric arteries of the rats infected with the influenza A(H1N1)pdm09 virus (Mean±SEM)

Агонист	Фенилэфрин (ФЭ)		Ацетилхолин (АХ)	
Параметр	Log EC ₅₀ , М	E _{max} , %	Log EC ₅₀ , М	E _{max} , %
<i>Контрольная группа</i>				
1–21-й день	–6,00±0,04	84,66±1,68	–6,71±0,18	100,98±0,73
30-й день	–5,73±0,04	122,63±6,22	–6,25±0,07	94,56±1,29
60-й день	–5,87±0,04	111,35±9,95	–6,16±0,08	97,52±1,29
90-й день	–5,89±0,03	127,18±5,58	–5,93±0,10	48,36±8,59
<i>Опытная группа</i>				
1-й день	–6,39±0,10	114,43±8,33*	–6,32±0,19	4,19±7,83 ****
4-й день	–6,26±0,13	120,73±8,82 ***	4,19±7,83	26,98±9,15 ****
7-й день	–5,69±0,10 *	142,20±12,37 **	–6,10±0,23	23,04±8,50 ****
14-й день	–5,76±0,13	114,68±16,28	–6,26±0,28	19,65±7,13 ****
21-й день	–5,91±0,16	111,27±5,62 **	–6,25±0,58	–7,84±7,75 ****
30-й день	–6,01±0,06 **	169,38±11,39 **	–6,37±0,08	78,41±6,24 *
60-й день	–5,63±0,13	114,92±14,69	–6,05±0,09	70,92±6,10 **
90-й день	–6,10±0,07 *	112,21±8,31	–5,98±0,15	35,54±7,45

Примечание: logEC₅₀ – концентрация агониста, обеспечивающая 50 % от максимального ответа; E_{max}, % – величина ответа при максимальной концентрации агониста. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, **** – p<0,0001 по сравнению с контролем, критерий Даннета для сравнения показателей в опытных группах с одним контролем (1–21 день), критерий Манна–Уитни для сравнения двух групп между собой через 30, 60 и 90 дней, 3 сосуда от каждого животного, n=5.

ДЭ одновременно рассматривают как одно из основных неспецифических звеньев патогенеза как и фактор риска развития различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая атеросклероз, гипертонию, гипертрофическую кардиомиопатию, ишемический инсульт и другие патологии [19–22].

В настоящем исследовании изучали длительность системного влияния вируса гриппа А/Санкт-Петербург/48/16 (H1N1)pdm09 на кровеносные сосуды брыжейки крыс линии Вистар через 1, 4, 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней.

Изучение инфекционной активности ВГ в тканях легких и брыжейки животных показало, что активная репродукция вируса наблюдалась на протяжении первых 96 ч и только в тканях легких. Так, инфекционный титр вируса в гомогенатах легких крыс через 1 день после инфицирования составил 6,8 lg ЭИД₅₀/мл и снижался через 4 дня до 2,3 lg ЭИД₅₀/мл. С целью подтвердить репродукцию ВГ в тканях и кровеносных сосудах легких и брыжейки проводили иммуногистохимическое исследование с детекцией нуклеопротеина ВГ А. Так, нуклеопротеин вируса локализовался в мерцательном эпителии бронхиол и в альвеолах, а также в эндотелии кровеносных сосудов на протяжении первых 96 ч после инфицирования, что коррелирует с данными по оценке инфекционного титра ВГ в тканях легких животных. На всех последующих временных интервалах (через 7, 14, 21, 30, 60 и 90 дней) инфекционный титр вируса в тканях легких крыс не определялся. Таким образом,

ВГ А(H1N1)pdm09 элиминируется из организма крыс через 7 дней после инфицирования, что, в целом, согласуется с данными литературы [41, 42].

Изучение уровня экспрессии eNOS в клетках эндотелия кровеносных сосудов брыжейки позволило выявить снижение экспрессии данного эндотелиального фермента на протяжении 60 дней после инфицирования. Так, экспрессия eNOS была снижена на 13–22 % на протяжении 21 дня после инфицирования, тогда как через 30 и 60 дней экспрессия снижалась на 32 и 39 % соответственно. Нормализация уровня экспрессии eNOS наблюдалась лишь через 90 дней после инфицирования.

Снижение уровня экспрессии eNOS в эндотелии кровеносных сосудов при гриппе может возникать вследствие следующих причин:

1) **прямое цитопатическое действие вируса.** Вирусы гриппа А способны инфицировать клетки эндотелия, вызывая изменение морфологии, снижение метаболизма клеток, а также индуцируя процессы апоптоза [13, 42–44]. Также было показано, что вирус А(H1N1)pdm09 непосредственно вызывает значительное снижение экспрессии eNOS в культуре клеток EA.hy926 в течение 72 ч после инфицирования [15];

2) **оксидативный стресс.** Известно, что при гриппе наблюдается повышение продукции активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) [45]. Незначительное повышение концентрации свободных радикалов позволяет усилить иммунный ответ, однако при

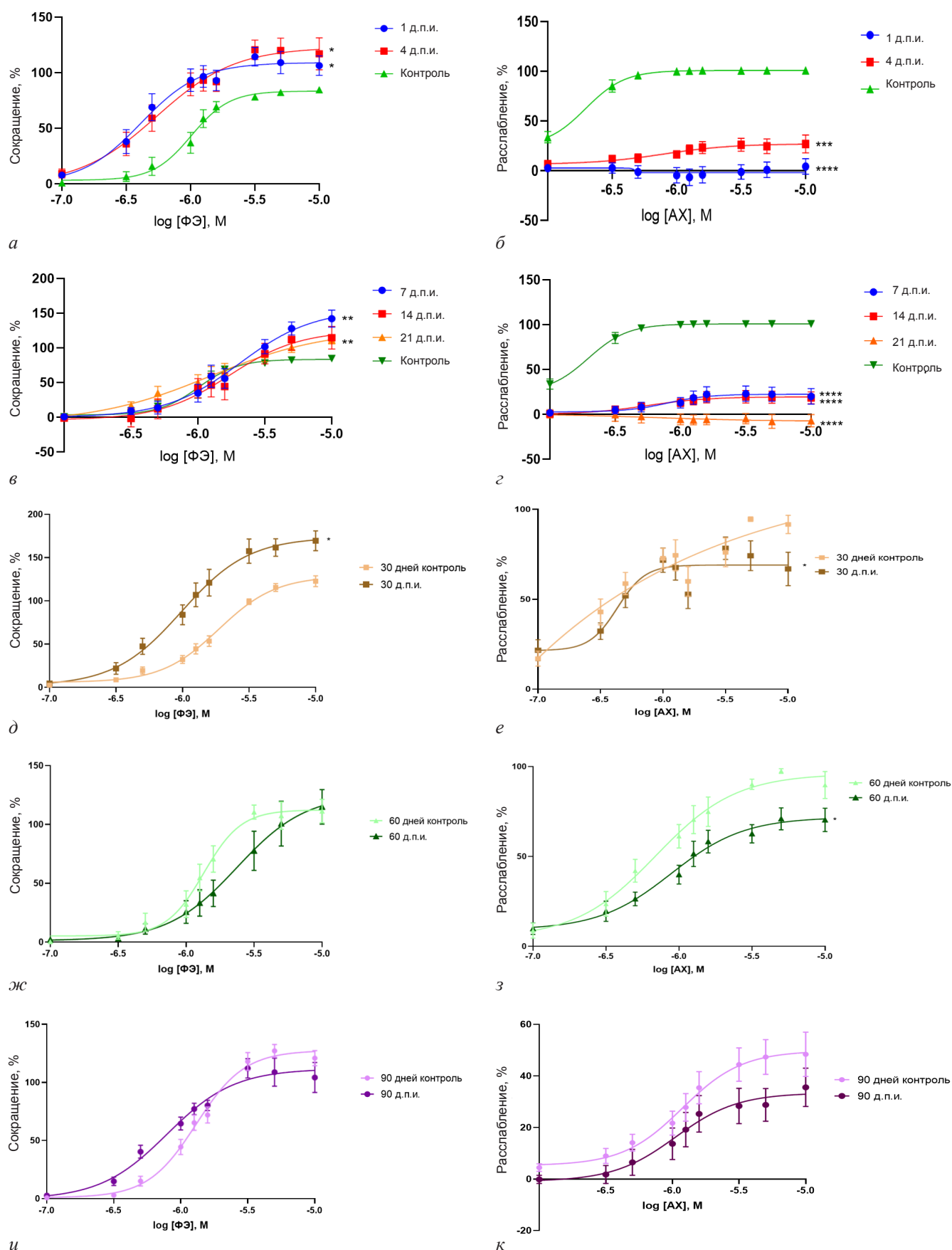


Рис. 4. Дозозависимые кривые «концентрация-ответ» артерий брыжейки крыс, инфицированных ВГ A(H1N1)pdm09 (Mean±SEM): * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ по сравнению с контролем, критерий Даннега для $a-g$; критерий Манна-Уитни для $д-к$, $n=5$; $a, в, д, ж, и$ – фенилэфрин-зависимое сокращение; $б, г, е, з, к$ – ацетилхолин-зависимое расслабление

Fig. 4. Dose-dependent concentration-response curves of mesenteric arteries of the rats infected with the influenza A(H1N1)pdm09 virus (Mean±SEM): * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, **** – $p < 0.0001$ compared with control group, Dunnett's test for single control group compared with rats at 1, 4, 7, 14 and 21 dpi, Mann-Whitney U-test for comparison of groups at 30, 60 and 90 dpi, 3 blood vessels of 5 rats in every group); $a, в, д, ж, и$ – phenylephrine-dependent vasoconstriction; $б, г, е, з, к$ – acetylcholine-dependent vasorelaxation

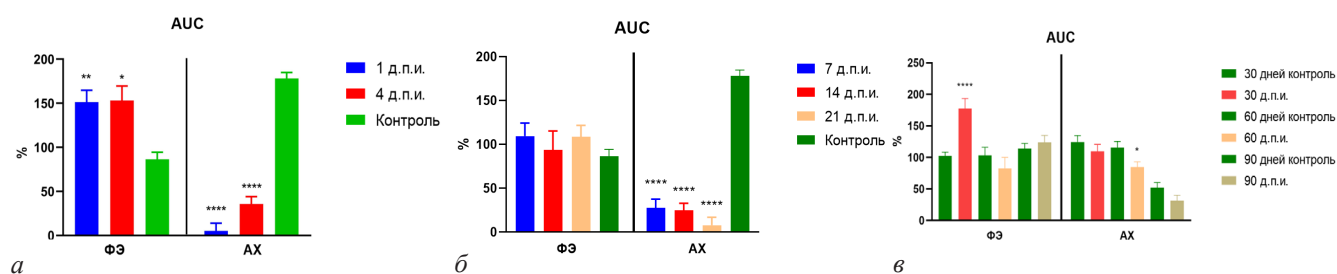


Рис. 5. Интегральный ответ артерий брыжейки крыс, инфицированных ВГ A(H1N1)pdm09 через 1–4 дня (а), 7–21 день (б), 30–90 дней (в) (Mean±SEM): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$ по сравнению с контролем, критерий Даннета для а и б, критерий Манна – Уитни для в, $n = 5$

Fig. 5. Integral response of mesenteric arteries of the rats infected with the influenza A(H1N1)pdm09 virus at 1–4 dpi (a), 7–21 dpi (b), and 30–90 dpi (c) (Mean±SEM): * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$ compared with control, Dunnett's test for a and b, Kruskal – Wallis test for c, 3 blood vessels of 5 rats in every group

чрезмерной продукции наблюдается патологическая активация эндотелия [46]. Так, супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot -}$) способен связываться и инактивировать NO, а также проникать в клетки эндотелия и окислять наиболее важный кофактор для eNOS – тетрагидробиоптерин (BH_4) [47]. Именно снижение биодоступности тетрагидробиоптерина расценивают как одну из наиболее важных причин разобщения eNOS. В результате данного патологического процесса происходит переключение ферментной активности eNOS на выработку супероксид анион-радикала [47, 48]. Таким образом, возникает «порочный круг», усиливающий патологическую активацию эндотелия и способствуя индукции эндотелиальной дисфункции [49].

Другой возможной причиной столь длительной дисрегуляции экспрессии eNOS является молекулярная мимикрия между белками вируса гриппа и клетки-хозяина. Так, было показано, что в составе всех белков ВГ найдены фрагменты аминокислотных последовательностей с высокой степенью гомологии фрагментам в составе различных белков системы гемостаза. Так, в составе четырех белков исследуемого ВГ (НА, М1, NS2 и PB1) имеются фрагменты мимикрирующие различные фрагменты в составе eNOS [50].

Изучение вазомоторной активности артерий брыжейки инфицированных животных выявило существенные изменения в ответе сосудов как на фенилэфрин, так и на ацетилхолин. Так, максимальный ответ артерий на ФЭ в течение первых 30 дней после инфицирования был увеличен на 26–57 % по сравнению с контролем. Это также является косвенным свидетельством развития дисфункции эндотелия, не способного адекватно компенсировать сократительную стимуляцию и предотвращать вазоспазм. Увеличение чувствительности артерий к ФЭ наблюдалось через 7, 30 и 90 дней, что свидетельствует о длительных изменениях, присутствующих в пути активации ФЭ-зависимой вазоконстрикции.

В свою очередь, максимальный ответ артерий брыжейки на АХ был снижен на 74–108 % на протяжении 21 дня и снижен на 16–26 % через 30 и 60 дней после инфицирования, соответственно. При этом чувствительность артерий к ацетилхолину не изменялась. Стоит отметить, что через 21 день после инфекции регистрировали отрицательный ответ на вазодилатор, что говорит об инверсии ответа, в результате чего ацетилхолин вместо вазодилатации

вызывает вазоконстрикцию. Регистрируемые отрицательные значения ответа артерий на ацетилхолин могут наблюдаться при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, атеросклероз и острый коронарный синдром [51, 52]. По всей видимости, именно через 21 день после инфицирования наблюдаются наиболее существенные изменения вазомоторной активности сосудов.

Необходимо отметить, что снижение интенсивности ответа артерий на воздействие вазодилатора ацетилхолина на 30 % следует рассматривать как легкую форму ДЭ, а снижение на 60 % и более – как тяжелую форму ДЭ [53]. Полученные в ходе исследования данные, указывают на то, что ВГ A(H1N1)pdm09 способен вызывать тяжелую форму ДЭ на протяжении 21 дня после инфицирования.

Заключение

Таким образом, при экспериментальной инфекции, вызванной ВГ A(H1N1)pdm09 у крыс линии Вистар, наблюдается длительная ДЭ, которая характеризуется снижением экспрессии eNOS в клетках эндотелия микрососудов брыжейки на протяжении 60 дней после инфицирования, а также снижением ответа микрососудов брыжейки на вазодилатор и повышением ответа на вазоконстриктор на протяжении 60 и 30 дней, соответственно.

Регистрируемые изменения со стороны функциональной активности микрососудов брыжейки инфицированных крыс возникают в отсутствие вируса гриппа в тканях и сосудах брыжейки, а также на фоне полной элиминации вируса из легких животных к 7 дню после заражения.

Следует отметить, что столь длительная ДЭ при гриппе может стать причиной или усугубить течение уже имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Статья написана на основе диссертационного исследования Марченко Владимира Александровича (работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2022 г.).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства Здравоохранения (тема № 223012300007-6 «Роль вирусов гриппа в развитии дисфункции эндотелия кровеносных сосудов»). / This research was supported by the state assignment of the Ministry of Health of Russia (registration number: 223012300007-6 «The role of influenza viruses in the development of endothelial dysfunction of blood vessels»).

Литература / References

1. Office WHOEMR. Global Influenza Strategy 2019-2030 / *Wkly Epidemiol Monit* 2019.
2. Barber H. A case of influenzal myocarditis. *Clin J*. 1947; 76(5):181-183.
3. Lyon E. Modern viewpoints on cardiovascular disturbances in influenza. *Acta Medica Orientalia*. 1952;11(2-3):25-34.
4. Сергеев Н.В. Поражения сердечно-сосудистой системы при гриппе // *Вестн. Академии мед. наук СССР*. – 1962. – Т. 17, № 2. – С. 15–22. [Sergeev NV, Leites FL. *Vestnik Akademii Meditsinskikh Nauk SSSR*. 1962;17(2):15-22. (in Russ.)].
5. Gilbert CR, Vipul K, Baram M. Novel H1N1 influenza A viral infection complicated by alveolar hemorrhage. *Respir Care*. 2010;55(5):623-625.
6. Эсауленко Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В. и др. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных субтипов // *Вестн. НовГУ*. – 2013. – Т. 1, № 71. – С. 93–97. [Esaulenko EV, Stukolkin KO, Dunaeva NV, Grigor'eva IV, Bondar ES, Pozdnikova MG. Rare symptoms (diarrhea, meningism, hemorrhagic syndrome) in patients with different influenza virus subtypes. *Vestnik NovSU*. 2013;1(71):93-97. (In Russ.)].
7. Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(4):432-442. Doi: 10.1038/cmi.2016.1.
8. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьяныч О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий // *Пульмонология*. – 2010. – № 1. – С. 5–11. [Chuchalin AG, Chernyaev AL, Zairatyants OV, Kelly EI, Rogov KA, Mikhaleva LM, Trusov AE, Samsonova MV, Chartorizhskaya NN. Pathological anatomy of the lungs in influenza A (H1N1) (autopsy data). *Pulmonology*. 2010;(1):5-11. (In Russ.)]. Doi: 10.18093/0869-0189-2010-1-5-11.
9. Сулима Д.Л., Карев В.Е., Жданов К.В. Гипертоксический грипп // *Журн. инфектол.* – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 75–79. [Sulima DL, Karev VE, Zhdanov KV. Hypertoxic flu. *J Infectology*. 2010;2(1):75-79. (In Russ.)]. Doi: 10.22625/2072-6732-2010-2-1-75-79.
10. Zeng H, Goldsmith CS, Maines TR, Belser JA, Gustin KM, Pekosz A, Zaki SR, Katz JM, Tumpey TM. Tropism and infectivity of influenza virus, including highly pathogenic avian H5N1 virus, in ferret tracheal differentiated primary epithelial cell cultures. *J Virol*. 2013;87(5):2597-2607. Doi: 10.1128/JVI.02885-12.
11. Abe Y, Smith CW, Katkin JP, Thurmon LM, Xu X, Mendoza LH, Ballantyne CM. Endothelial alpha 2,6-linked sialic acid inhibits VCAM-1-dependent adhesion under flow conditions. *J Immunol*. 1999;163(5):2867-2876.
12. Cioffi DL, Pandey S, Alvare DF, Cioffi EA. Terminal sialic acids are an important determinant of pulmonary endothelial barrier integrity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012; 302(10):L1067-L1077. Doi: 10.1152/ajplung.00190.2011.
13. Zhang S, Wu Y, Xuan Z, Chen X, Zhang J, Ge D, Wang X. Screening differential miRNAs responsible for permeability increase in HUVECs infected with influenza A virus. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186477. Doi: 10.1371/journal.pone.0186477.
14. Sumikoshi M, Hashimoto K, Kawasaki Y, Sakuma H, Suzutani T, Suzuki H, Hosoya M. Human influenza virus infection and apoptosis induction in human vascular endothelial cells. *J Med Virol*. 2008;80(6):1072-1078. Doi: 10.1002/jmv.21185.
15. Марченко В.А., Барашкова С.В., Зелинская И.А. и др. Экспрессия эндотелиальных факторов в клетках эндотелия человека при инфекции, вызванной вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 (Orthomyxoviridae; Alphainfluenza-virus) // *Вопр. вирусол.* – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 198–210. [Marchenko VA, Barashkova SV, Zelinskaya IA, Toropova YG, Ramsay ES, Zhilinskaya IN. Modulation of endothelial factors activity in human endothelial cells in influenza A(H1N1)pdm09 virus infection. *Probl. Virol*. 2021;66(3):198-210. (In Russ.)]. Doi: 10.36233/0507-4088-48.
16. Азаренок А.А., Еропкина Е.М., Прочуханова А.Р. и др. Воздействие вирусов гриппа А и их поверхностных белков на метаболизм клеток эндотелия кровеносных сосудов человека // *Вопр. вирусол.* – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 25–27. [Azarenok AA, Eropkina EM, Prochukhanova AR, Shaldzhyan AA, Kozlova NM, Kozeletskaya KN, Zhilinskaya IN. The influenza viruses and their surface proteins impact on the metabolism of human blood vessel endothelial cells. *Probl. Virol*. 2013;58(3):25-27. (In Russ.)].
17. Marchenko V, Mukhametdinova D, Amosova I, Lioznov D, Zhilinskaya I. Influenza A(H1N1)pdm09 Virus Alters Expression of Endothelial Factors in Pulmonary Vascular Endothelium in Rats. *Viruses*. 2022;14(11):2518. Doi: 10.3390/v14112518.
18. Marchenko V, Zelinskaya I, Toropova Y, Shmakova T, Podyacheva E, Lioznov D, Zhilinskaya IN. Influenza A Virus Causes Histopathological Changes and Impairment in Functional Activity of Blood Vessels in Different Vascular Beds. *Viruses*. 2022;14(2):396. Doi: 10.3390/v14020396.
19. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;(3):291-308. Doi: 10.5339/gcsp.2014.43.
20. Hadi HA, Carr CS, Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(3):183-198.
21. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. Doi: 10.3389/fmed.2021.798958
22. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019843047. Doi: 10.1177/2048004019843047.
23. van Asten L, Harmsen CN, Stoeldraijer L, Klinkenberg D, Teirlinck AC, de Lange MMA, Meijer A, van de Kasstele J, van Gageldonk-Laféber AB, van den Hof S, van der Hoek W. Excess Deaths during Influenza and Coronavirus Disease and Infection-Fatality Rate for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(2):411-420. Doi: 10.3201/eid2702.202999.
24. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве / Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Брико Н.И., Вязовиченко Ю.В. // *Туберкулез и болезни легких*. – 2020. – Т. 98, № 3. – С. 6–12. [Saltykova TS, Zhigarlovskiy BA, Briko NI, Vязovichenko YuV. Epidemiological parallels of community-acquired pneumonia, influenza and ARVI in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(3):6-12. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-3-6-12.

25. Azambuja MI. Spanish flu and early 20th-century expansion of a coronary heart disease-prone subpopulation. *Tex Heart Inst J*. 2004;31(1):14-21.
26. Марченко В.А., Барашикова С.В., Зелинская И.А. и др. Моделирование гриппозной инфекции у половозрелых крыс стока Wistar // *Вопр. вирусол.* – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 155-166. [Marchenko VA, Barashkova SV, Zelinskaya IA, Toropova YG, Sorokin EV, Zhilinskaya IN. Modeling influenza virus infection in mature Wistar rats. *Probl. Virol*. 2020;65(3):159-166. (In Russ.)]. Doi: 10.36233/0507-4088-48.
27. Reed LJ, Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am J Epidemiol*. 1938;27:493-497.
28. Taylor CR, Levenson RM. Quantification of immunohistochemistry-issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. *Histopathology* 2006;49(4):411-424. Doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02513.x.
29. Pourageaud F, De Mey JG. Structural properties of rat mesenteric small arteries after 4-wk exposure to elevated or reduced blood flow. *Am J Physiol*. 1997;273(4):H1699-H1706. Doi: 10.1152/ajpheart.1997.273.4.H169.
30. Nyvad J, Mazur A, Postnov DD et al. Intravital investigation of rat mesenteric small artery tone and blood flow. *J Physiol*. 2017;595(15):5037-5053. Doi:10.1113/JP274604.
31. Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*. 2013;4(6):537-542. Doi: 10.4161/viru.25779.
32. Short KR, Kuiken T, Van Riel D. Role of Endothelial Cells in the Pathogenesis of Influenza in Humans. *J Infect Dis*. 2019;220(11):1859-1860. Doi: 10.1093/infdis/jiz349.
33. 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, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger Anesthesiol Resusc.* 2020;17(2):76-84. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
34. Hunt BJ, Jurd KM. Endothelial cell activation. A central pathophysiological process. *BMJ*. 1998;316(7141):1328-1329. Doi: 10.1136/bmj.316.7141.1328.
35. Pober JS. Activation and injury of endothelial cells by cytokines. *Pathol Biol (Paris)*. 1998;46(3):159-163.
36. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-175. Doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc.
37. Levine AB, Punihaole D, Levine TB. Characterization of the role of nitric oxide and its clinical applications. *Cardiology*. 2012;122(1):55-68. Doi: 10.1159/000338150.
38. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res*. 2018;119:7-12. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.
39. De Groote MA, Fang FC. NO inhibitions: antimicrobial properties of nitric oxide. *Clin Infect Dis*. 1995;21(Suppl 2):S162-S165. Doi: 10.1093/clinids/21.supplement_2.s162.
40. Minuz P, Lechi C, Gaino S et al. Oxidized LDL and reduction of the antiaggregating activity of nitric oxide derived from endothelial cells. *Thromb Haemost*. 1995;74(4):1175-1179.
41. Daniels MJ, Selgrade MK, Doerfler D, Gilmour MI. Kinetic profile of influenza virus infection in three rat strains. *Comp Med*. 2003;53(3):293-298.
42. Ibanes JD, Morgan KT, Bursleson GR. Histopathological Changes in the Upper Respiratory Tract of F344 Rats Following Infection with a Rat-adapted Influenza Virus. *Vet Pathol*. 1996;33(4):412-418. Doi: 10.1177/030098589603300407.
43. Sumikoshi M, Hashimoto K, Kawasaki Y et al. Human influenza virus infection and apoptosis induction in human vascular endothelial cells. *J Med Virol*. 2008;80(6):1072-1078. Doi: 10.1002/jmv.21185.
44. Жилинская И.Н., Азаренок А.А., Ильинская Е.В. и др. Репродукция вируса гриппа в клетках эндотелия кровеносных сосудов человека // *Вопр. вирусол.* – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 20–23. [Zhilinskaya IN, Azarenok AA, Ilynskaya EV, Prochukhanova AR, Vorobyev SL, Sorokin EV, Tsareva TR. Reproduction of influenza virus in the endothelial cells of human blood vessels (In Russ.)].
45. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect*. 2017;19(12):580-586. Doi: 10.1016/j.micinf.2017.08.008.
46. Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications. *Trends Cardiovasc Med*. 2014;24(4):165-169. Doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.001.
47. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):C1424-C1437. Doi: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424.
48. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br J Pharmacol*. 2011;164(2):213-223. Doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01196.x.
49. Janaszak-Jasiecka A, Ploska A, Wierońska JM et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell Mol Biol Lett*. 2023;28(1):21. Doi: 10.1186/s11658-023-00423-2.
50. Жилинская И.Н., Марченко В.А., Харченко Е.П. Сравнение фрагментов, мимикрирующих белки системы гемостаза человека, в белках вирусов гриппа А/H1N1 и коронавирусов // *Мол. генетика, микробиол. и вирусол.* – 2022. – Т. 40, № 4. – С. 43–46. [Zhilinskaya IN, Marchenko VA, Kharchenko EP. Comparison of fragments in human hemostatic proteins that mimics fragments in proteins of A/H1N1 viruses and coronaviruses. *Mol Gen Microbiol Virol*. 2022;40(4):43-46. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/mol-gen20224004143.
51. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, Jinnouchi H, Tsujita K. Role of acetylcholine spasm provocation test as a pathophysiological assessment in nonobstructive coronary artery disease. *Cardiovasc Interv Ther*. 2021;36(1):39-51. Doi: 10.1007/s12928-020-00720-z.
52. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1990;81(2):491-497. Doi:10.1161/01.cir.81.2.491.
53. Daiber A, Xia N, Steven S et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):187. Doi: 10.3390/ijms20010187.

Информация об авторах:

Марченко Владимир Александрович – канд. мед. наук, научный сотрудник отдела биотехнологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, ассистент кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vmarcenco@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6870-3157.

Зелинская Ирина Александровна – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irina.selinskaja@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1971-3444.

Торопова Яна Геннадьевна – д-р биол. наук, зав. научно-исследовательской лабораторией биопротезирования и кардиопротекции Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yana.toropova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1629-7868.

Мухаметдинова Дарья Владимировна – лаборант-исследователь научно-исследовательской группы экспериментальной патоморфологии Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mukh.dv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7109-1187.

Галагуза Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Лиюнов Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, зав. кафедрой инфекционных болезней ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Жилинская Ирина Николаевна – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева», профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: irina@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0002-0084-1323.

Authors information

Marchenko Vladimir A. – Candidate (Ph.D.) of Medical Sciences, Researcher, Biotechnology Department, Smorodintsev Re-

search Institute of Influenza, Assistant, Medical Microbiology Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vmarcenco@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6870-3157.

Zelinskaya Irina A. – Researcher, Research Laboratory of Bioprosthetics and Cardiac Protection, Center for Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: irina.selinskaja@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1971-3444.

Toropova Yana G. – Sc. D. (Biology), Head, Research Laboratory of Bioprosthetics and Cardiac Protection, Center for Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yana.toropova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1629-7868.

Mukhametdinova Darya V. – Research Assistan, Experimental Pathomorphology Group, Center for Experimental Biomodeling, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mukh.dv@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7109-1187.

Galagudza Michael M. – MD, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Experimental Medicine, of Almazov National Medical Research Institute, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagoudza@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5129-9944.

Lioznov Dmitry A. – MD, Professor, Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head, Department of Infectious Diseases, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Zhilinskaya Irina N. – Sc. D. (Biology), Leading Researcher, Biotechnology Department, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Professor, Medical Microbiology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia, e-mail: irina@influenza.spb.ru, ORCID: 0000-0002-0084-1323.

К. П. МОИСЕЕВ¹, А. С. СУЛТАЕВ², А. В. КЕБРЯКОВ³,
Т. Х. ГАМЗАТОВ³, А. В. СВЕТЛИКОВ³

Клинический случай успешного хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы локтевой артерии как проявление синдрома гипотенарного молотка (hypothenar hammer syndrome) у пациента молодого возраста

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 «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия
194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4

E-mail: m.konstantin.97@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.05.23 г.; принята к печати 31.08.23 г.

Резюме

Представлен случай успешного хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы левой локтевой артерии на фоне синдрома молотка (hypothenar hammer syndrome (HHS) у пациента молодого возраста. Больной И., 22 года, поступил в клинику сосудистой хирургии с жалобами на пульсирующее болезненное образование на ладонной поверхности левой кисти. Из анамнеза известно, что пациент перенес посттравматический тромбофлебит ствола и притоков большой подкожной вены правой голени с неполной реканализацией просвета неизвестной давности, страдает варикозной болезнью обеих нижних конечностей, диагнозы подтверждены данными ультразвукового исследования. Пациенту было проведено обследование, по результатам которого выявлено аневризматическое расширение левой локтевой артерии в области кисти с максимальным диаметром 6,5 мм, определены показания к хирургическому лечению. 09.02.2023 г. выполнено хирургическое вмешательство: резекция аневризмы с протезированием локтевой артерии реверсированной аутовеной. Клинический интерес наблюдения заключается в редкой встречаемости данного синдрома среди пациентов, технической сложности выполнения операции ввиду анатомических особенностей расположения аневризмы, а также использования микрохирургической техники в ходе оперативного пособия. Использование ангиографического контроля позволило своевременно устранить выраженный вазоспазм, развившийся сразу после пуска кровотока по реконструированному участку артериального русла. Результатом вмешательства стало полное купирование болевого синдрома и ощущения пульсации в левой кисти в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: синдром гипотенарного молотка, HHS (hypothenar hammer syndrome), ангиография, аневризма локтевой артерии

Для цитирования: Моисеев К. П., Султаев А. С., Гамзатов Т. Х., Светликов А. В. Клинический случай успешного хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы локтевой артерии как проявление синдрома гипотенарного молотка (hypothenar hammer syndrome) у пациента молодого возраста. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-87-94.

K. P. MOISEEV¹, A. S. SULTAYEV², A. V. KEBRIAKOV³,
T. Kh. GAMZATOV³, A. V. SVETLIKOV³

A clinical case of successful surgical treatment of a post-traumatic false aneurysm of the ulnar artery as a manifestation of hypothenar hammer syndrome in a young patient

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

³ North-Western district scientific and clinical center named after L. G. Sokolov Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

4, Kultury str., Saint Petersburg, Russia, 194291

E-mail: m.konstantin.97@mail.ru

Received 27.05.23; accepted 31.08.23

Summary

We present a case of a successful surgical treatment of posttraumatic false aneurysm of the left ulnar artery in a young patient with hypothenar hammer syndrome (HHS). Patient I., 22 years old, was admitted to the Clinic of Vascular Surgery with complaints of a throbbing painful mass on the palmar surface of the left hand. The patient was known to have a posttraumatic thrombophlebitis of the trunk and tributaries of the great saphenous vein of the right shin with incomplete recanalization of the lumen of unknown age and also he suffers from varicose veins of both lower limbs. The diagnoses were confirmed by ultrasound examination. The patient was examined and the results revealed an aneurysmal dilatation of the left ulnar artery in the wrist with a maximal diameter of 6.5 mm, the indication for surgical treatment were determined. On February 09, 2023, a surgical intervention was performed: aneurysm resection followed by ulnar artery replacement with a reversed autologous vein. The clinical interest of the observation lies in the rare occurrence of this syndrome among patients, technical complexity of the operation due to anatomical features of the aneurysm location, as well as the use of microsurgical techniques during surgical treatment. The use of angiographic control made it possible to timely eliminate the pronounced vasospasm that developed immediately after starting the blood flow through the reconstructed section of the arterial bed. The result of the intervention was a complete relief of pain and pulsation in the left hand in the early postoperative period.

Keywords: HHS (hypothenar hammer syndrome), angiography, ulnar artery aneurysm

For citation: Moiseev K. P., Sultayev A. S., Gamzatov T. K., Svetlikov A. V. A clinical case of successful surgical treatment of a post-traumatic false aneurysm of the ulnar artery as a manifestation of hypothenar hammer syndrome in a young patient. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(4):87–94. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-87-94.

Введение

В структуре заболеваемости аневризм периферических артерий на аневризмы верхней конечности приходится до 34 %. Из этого числа аневризмы лучевой и локтевой артерии встречаются одинаково, по 3,55 % [1]. С внедрением в клиническую практику малоинвазивных методов диагностики и лечения, требующих артериального доступа через сосуды верхних конечностей, частота встречаемости аневризм этой локализации, согласно разным клиническим наблюдениям, значительно возросла. В исследовании Falk P.S. при анализе 12500 пациентов, которым было выполнено ЧКВ (черезкожное коронарное вмешательство), процент выявленных псевдоаневризм только лучевой артерии составил 0,05 % [2]. Напротив, клинических случаев аневризм локтевой артерии, как истинных, так и ложных, описано не так много, по данным S. M. McNHugh – менее 150 исследований [3].

Синдром гипотенарного молотка, или hypothenar hammer syndrome (HHS), – редко встречающийся в клинической практике синдром, заключающийся в развитии ишемии пальцев руки вследствие тромбоза

за или аневризмы локтевой артерии, возникающей на фоне повторяющейся тупой травмы в уязвимой части ладонной поверхности кисти, в дистальной зоне локтевого канала Гийона. Отсутствие своевременного лечения данного синдрома может привести к микроэмболизации в общие межпальцевые артерии, что влечет за собой прогрессирующий некроз дистальных фаланг пальцев, риск развития гангрены кисти. Другим немаловажным патофизиологическим и патогенетическим фактором является формирование аневризмы в области дистального сегмента локтевой артерии и поверхностной ладонной дуги, которая может повлечь за собой разрыв с последующим жизнеугрожающим артериальным кровотечением или дистальную эмболизацию [4].

В нашей статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения пациента с ложной аневризматической формой синдрома гипотенарного молотка.

Описание клинического случая

Больной И., 22 года, поступил в ангиохирургическое отделение в феврале 2023 г. с жалобами на

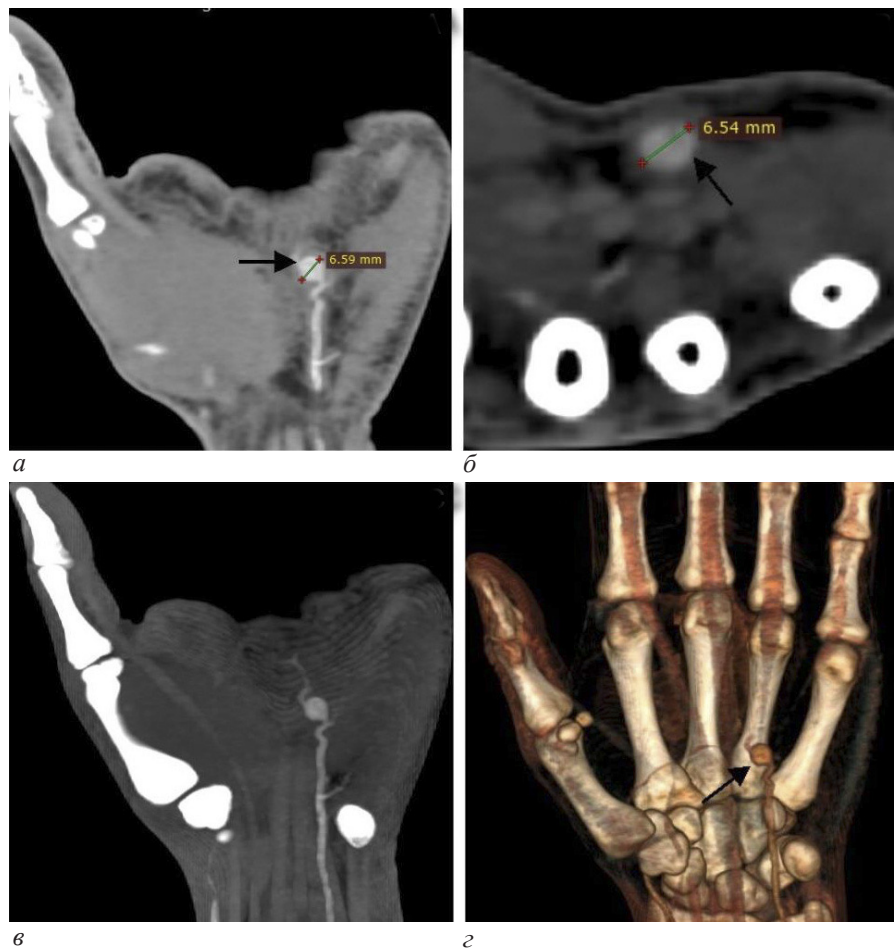


Рис. 1. Данные МСКТ-ангиографии с контрастированием (а, б, в): аневризма левой локтевой артерии (отмечена черной стрелкой); аневризма на 3D-реконструкции (г)

Fig. 1. MSCT angiography with contrast (a, б, в): the left ulnar artery aneurysm (marked with a black arrow); aneurysm on 3D reconstruction (г)

наличие болезненного пульсирующего образования на ладонной поверхности левой кисти. Со слов пациента, появление данного образования начал отмечать около 6 месяцев назад, связывал его появление с возможной травмой, полученной во время занятия спортом (в течение последних нескольких лет занимался смешанными единоборствами и часто принимал удары в область ладоней). Пациент обратился к хирургу по месту жительства. Амбулаторно выполнена МСКТ-ангиография артерий левой верхней конечности в октябре 2022г, по данным которой было обнаружено мешотчатое аневризматическое расширение локтевой артерии в зоне перехода в поверхностную ладонную дугу, с максимальными размерами аневризматического мешка $6,8 \times 5,8 \times 6,7$ мм (рис. 1).

В анамнезе у пациента имеются перенесенные эпизоды тромбоза притоков большой подкожной вены на правой нижней конечности, вероятнее всего, посттравматической этиологии (частые удары ногами во время занятий спортом), что подтверждено результатами УЗИ вен нижних конечностей: признаки перенесенного локального тромбоза (до 1 см) одного из передних притоков БПВ в нижней трети правой голени в виде изоэхогенных пристеночных тромботических масс с реканализацией просвета до 50–60 %. По поводу тромбоза за медицинской помощью не обращался. Данных за нарушения ритма, инфаркт миокарда, инсульт, а также операции на

сосудах в анамнезе нет. Лекарственные препараты на постоянной основе не принимал. Из вредных привычек отмечал только курение по полпачки в день в течение последних 2 лет.

Объективно при осмотре левой верхней конечности кожный покров физиологической окраски, теплый при пальпации, активные и пассивные движения в локтевом, лучезапястном, пястно-фаланговых суставах сохранены в полном объеме. Тактильная чувствительность в левой кисти сохранена. На ладонной поверхности левой кисти определяется пульсирующее округлое образование диаметром до 1 см, умеренно болезненное при пальпации, пульсация локтевой артерии проксимальнее и дистальнее образования сохранена, не ослаблена. Аускультативно систолический шум в зонах пульсаций артерий не выслушивается. Тест Аллена положительный. Трофических изменений в области левой кисти не отмечается.

Данные лабораторных исследований (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, липидограмма) в пределах референсных значений. Исходя из жалоб пациента, результатов физикального осмотра и инструментальных исследований, принято решение о необходимости реконструктивного ангиохирургического вмешательства. Учитывая веретенообразный анатомический вариант аневризмы, принято решение

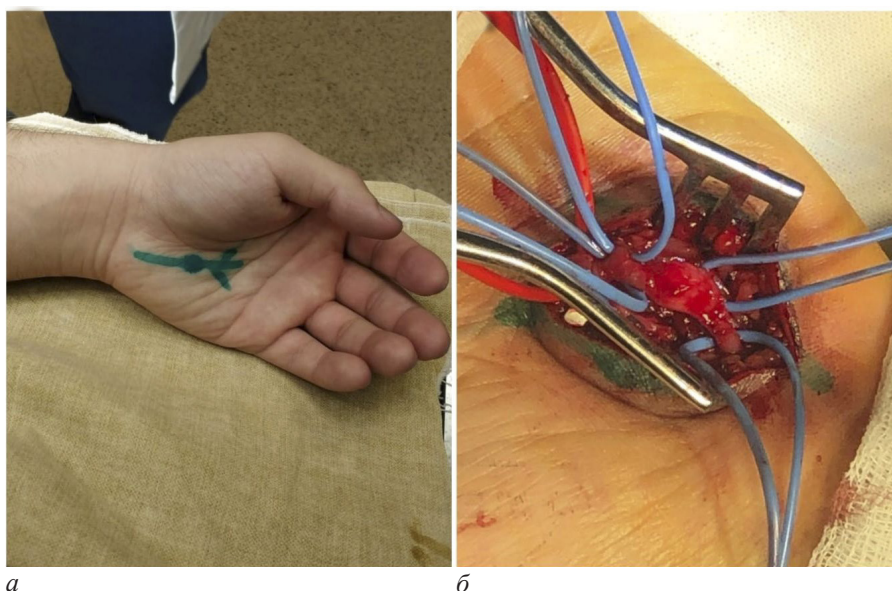


Рис. 2. Фотография разметки доступа к аневризме локтевой артерии (а); выделенная аневризма дистального отдела локтевой артерии (б)
Fig. 2. The photograph of the access markings for the ulnar artery aneurysm (a); the aneurysm of the distal ulnar artery (b)

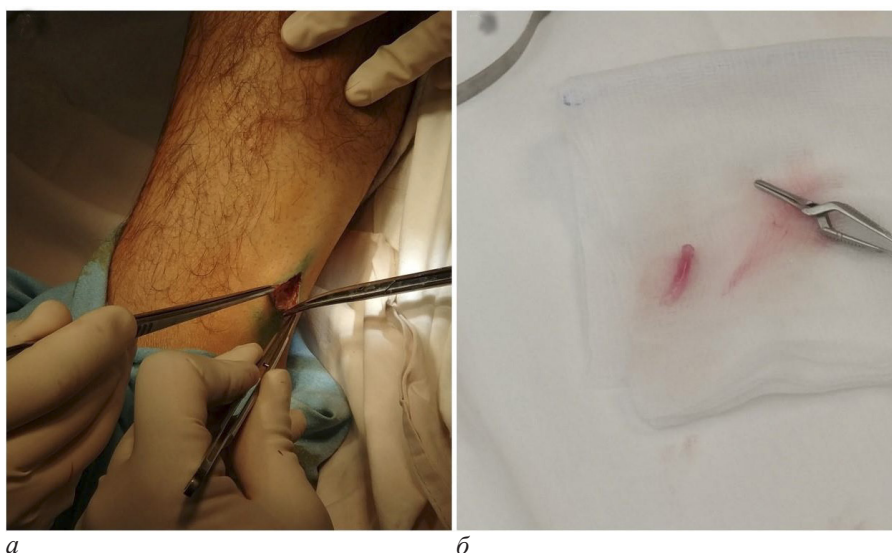


Рис. 3. Фотография доступа к малой подкожной вене (а); внешний вид аутовенозного кондуита (б)
Fig. 3. The photograph of access to the small saphenous vein (a); appearance of the autovenous conduit (b)

отказаться от попытки эндоваскулярной эмболизации в пользу резекции аневризмы с протезированием реверсированным аутовенозным кондуитом. Пациенту было выполнено предоперационное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, в качестве аутовенозного материала был выбран ствол малой подкожной вены в нижней трети левой голени. Хирургическое лечение проводилось с использованием бинокляров с увеличительной мощностью 2,5×.

Хирургическое лечение. Под сочетанной анестезией (ЭТН (эндотрахеальный наркоз) + проводниковая анестезия) на ладонной поверхности левой кисти был выполнен продольный разрез в проекции локтевой артерии (рис. 2, а). Аневризма локтевой артерии выделена без технических трудностей, проксимальная и дистальная шейки аневризмы взяты на сосудистые турникеты. При ревизии определяется аневризмати-

ческое расширение локтевой артерии до 7 мм в диаметре (рис. 2, б).

Локтевая артерия проксимальнее аневризматического расширения, а также поверхностная ладонная дуга – с удовлетворительной пульсацией. По задней поверхности левой голени в нижней трети выделен и забран участок ствола МПВ для использования в качестве кондуита (рис. 3).

После системной гепаринизации (5000 ЕД гепарина) приводящие и отводящие участки локтевой артерии, а также ее ветви пережаты атравматичными сосудистыми зажимами типа «бульдог». Аневризматический мешок резецирован в пределах неизменной сосудистой стенки с отступом по несколько миллиметров проксимально и дистально от границ аневризмы (рис. 4).

Последовательно сформированы проксимальный и дистальный анастомозы между реверсированным

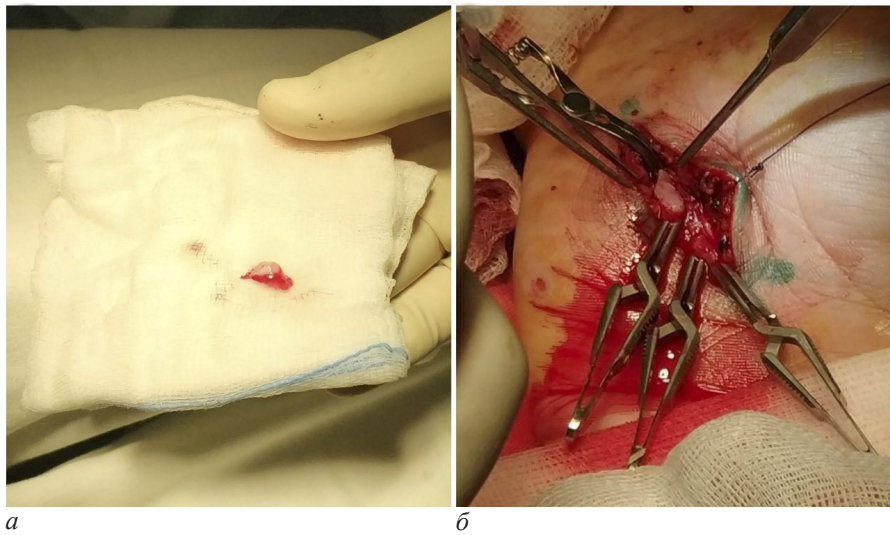


Рис. 4. Фотография резецированной аневризмы дистального сегмента локтевой артерии (а); сохраненная задняя стенка локтевой артерии с притоками (б)

Fig. 4. The photograph of the resected aneurysm of the distal segment of the ulnar artery (a); preserved posterior wall of the ulnar artery with tributaries (b)

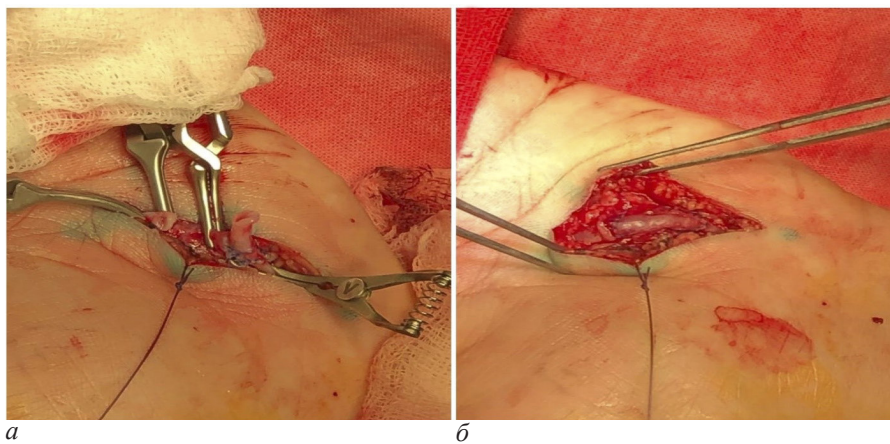


Рис. 5. Фотография сформированного проксимального анастомоза по типу «конец в конец» аутовенозного кондуита с локтевой артерией (а); внешний вид зоны сосудистой реконструкции (б)

Fig. 5. Photograph of the formed proximal end-to-end anastomosis of the autovenous conduit with the ulnar artery (a); external view of the vascular reconstruction zone (b)

аутовенозным кондуитом и локтевой артерией отдельными узловыми швами нитью Prolen 7,0 по типу «конец в конец» (рис. 5).

Пуск кровотока с соблюдением противоэмболического алгоритма. Пальпаторно пульсация приводящего сегмента локтевой артерии, а также аутовенозного кондуита отчетливая, в проекции отводящего сегмента локтевой артерии – ослаблена. Выполнена интраоперационная ангиография – аутовенозный протез проходим, однако отмечались локальные сужения просвета в зоне перенесенного реконструктивного вмешательства, вероятно, за счет вазоспазма (рис. 6, а). Пациенту внутривенно было введено 2 миллилитра 2 % раствора папаверина в разведении 0,9 % физиологическим раствором NaCl до 20 мл. При отсроченной контрольной ангиографии (через 15 минут после введения Папаверина) резидуальные стенозы полностью разрешились (рис. 6, б).

Послойный шов раны. Для профилактики травматизации зоны протезирования пациенту на область лучезапястного сустава была наложена иммобилизирующая гипсовая лангета.

Послеоперационный период протекал без осложнений со стороны послеоперационной раны и общего состояния. Сразу после перенесенного хирургического вмешательства пациент отметил купирование болевого синдрома, а также ощущения пульсации в левой кисти. В послеоперационном периоде пациент получал стандартную консервативную терапию в объеме НПВС, парентеральных антикоагулянтов (Клексан 0,4 мл 1 раз в день подкожно). При контрольном ультразвуковом исследовании зоны протезирования через 6 дней после операции признаков стенозирования просвета, аневризматической трансформации стенки сосуда, а также изменения характера кровотока в области перенесенного вмешательства не обнаружено. По всем артериям регистрируется трехфазный кровоток с удовлетворительными скоростными характеристиками. Отмечено расширение аутовенозного кондуита до 4,3 мм, а также приводящего (3,2 мм) и отводящего (2,9 мм) участков локтевой артерии.

На 6-е сутки после оперативного лечения пациент был выписан из стационара в удовлетворительном



Рис. 6. Данные интраоперационной прямой ангиографии зоны сосудистой реконструкции до введения спазмолитика (а); после введения спазмолитика (б)

Fig. 6. Data of intraoperative direct angiography of the vascular reconstruction zone before spasmolytic administration (a); the same zone after spasmolytic administration (b)

состоянии. Рекомендован отказ от курения, ограничение физической нагрузки на левую верхнюю конечность в течение 3 месяцев после оперативного лечения, продолжить иммобилизацию лучезапястного сустава в течение 3 недель, выполнить контрольное ультразвуковое исследование артерий левой верхней конечности через 1 месяц с последующей консультацией сосудистого хирурга.

Обсуждение

По зарубежным данным, частота встречаемости HNS в группах риска может достигать 14 %. Среди пациентов отмечено преобладание мужского пола над женским, а пик заболеваемости приходится на средний возраст: 40–50 лет [5].

HNS-синдром относят к профессиональному заболеванию, поскольку было выяснено, что травматизация локтевой артерии чаще возникала у пациентов при работе с инструментами (молотками, кувалдами, отвертками, перфораторами), а также при видах физической активности, когда гипотенарная часть ладони использовалась для толкания, сдавливания или как ударная поверхность, например, у работников тяжелой промышленности, автомехаников (рис. 7). Однако имеются данные клинических случаев возникновения HNS у спортсменов (теннисистов), а также описаны случаи идиопатического HNS, посттравматического HNS у детей младенческого возраста [6, 7]. На развитие заболевания могут влиять такие факторы, как табакокурение, заболевания соединительной ткани, например фиброзно-мышечная дисплазия [8].

В классическом варианте, описанном многими авторами, травматизация локтевой артерии происходит в дистальной зоне локтевого канала, у места прилегания поверхностной локтевой артерии к крючковидной кости [8]. Травма этой зоны приводит к повреждению интимы локтевой артерии с инициированием рефлекторного вазоспазма, выработке вазоактивных компонентов эндотелия, стимулирующих агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, а снижение концентрации эластических волокон в со-

судистой стенке приводит к ее податливости и впоследствии – формированию аневризмы.

Важной особенностью HNS является его стертое клиническое течение, в большинстве случаев синдром может протекать бессимптомно [9]. В частности, это связано с компенсацией кровотока вследствие анатомической вариации ветвления поверхностной и глубокой ладонной дуги.

Вариабельность клинических проявлений напрямую зависит от степени прогрессирования патологического процесса. Пациенты с тромботическим поражением и признаками ишемии могут предъявлять жалобы на чувство онемения, похолодания, синюшности дистальных фаланг пальцев, непереносимости холода пораженной конечности [10, 11]. Вследствие длительного прогрессирования заболевания с развитием дистальной эмболизации пальцевых артерий могут формироваться трофические язвенные дефекты на пальцах рук. При аневризматической форме HNS рост аневризмы за счет компрессии локтевого нерва может провоцировать развитие неврологической симптоматики: у пациентов наблюдается чувство онемения, болевой синдром в проекции пульсирующего образования с иррадиацией в пальцы [12].

Диагностический алгоритм включает физикальное обследование, при котором на пораженной конечности можно определить наличие пульсирующего образования в проекции локтевой артерии, болезненности при пальпации, снижения амплитуды или отсутствие пульсации локтевой артерии дистальнее образования, бледность, цианоз, трофические дефекты дистальных фаланг пальцев (2–5 пальцев) [11]. Используемый рутинно на практике при HNS тест Аллена не всегда является достоверным методом диагностики нарушения перфузии кисти, поскольку может сопровождаться ложноположительными результатами, поэтому предпочтение отдается инструментальным исследованиям: ультразвуковому дуплексному сканированию, магнитно-резонансной или компьютерной томографии, прямой рентгеноконтрастной ангиографии, которые позволяют обеспечить адекватную визуализацию объема поражения сосудистой сети, а также дифференцировать диагноз, исключая наличие неврологической нозологии (например, синдрома запястного канала), первичной васкулопатии (болезни Рейно), опухолей [9, 11, 13].

Вопрос выбора лечебной тактики у пациентов с HNS на сегодняшний день требует индивидуального рассмотрения, ввиду отсутствия крупных, проспективных, сравнительных исследований [8, 14]. У пациентов с невыраженной ишемией и хорошим коллатеральным кровотоком без вазоспазма В. Р. Swofford, Н. G. Hui-Chou рекомендуют ограничиться коррекцией образа жизни в виде отказа от курения, ограничения воздействия травматического фактора, исключения переохлаждения пораженной верхней конечности, возможно также назначение антиагрегантной терапии [8, 9, 15]. В случае развития вазоспазма с тромботическим поражением отдается предпочтение использованию периферических

вазодилататоров, блокаторов кальциевых каналов, препаратов простагландина E1, пентоксифиллина, антиагрегантов и антикоагулянтов [8, 11].

Внедрение в практику эндоваскулярных методов лечения позволило активно применять тромболитическую терапию с доказанной безопасной эффективностью у пациентов с наличием острого тромботического процесса при данном синдроме. В систематическом обзоре Philipp Jud et al. было отмечено, что после проведенного тромболитического ангиографического улучшения наблюдалось у 67,4 % пациентов, а клиническое – у 79,1 % [16].

Хирургическое лечение при ННС показано в двух случаях: при медикаментозно некомпенсированной прогрессирующей ишемии с наличием трофических нарушений и при наличии аневризматического расширения [11]. Объем оперативного пособия может включать в себя резекцию тромбированного участка или аневризмы без последующего протезирования (проводят лигирование локтевой артерии или ушивание культей артерий анастомозом «конец в конец») или с последующим протезированием венозным, артериальным аутооттрансплантатом по типу «конец в конец». [4] Применение грудной симпатэктоми при ННС по данным, представленным R. S. M. Dethmers et al., не показало высокую эффективность в устранении симптомов ишемии у пациентов и сопровождалось побочными эффектами в виде рефлекторного потоотделения, сухости рук [17].

Вопрос приоритета использования венозного или артериального трансплантата на сегодняшний день обсуждается. В исследовании M. P. Carr et al., направленном на изучение проходимости венозных аутооттрансплантатов в течение 10-летнего периода, было отмечено, что 14 из 18 венозных трансплантатов (78 %) были окклюзированы по результатам контрольного дуплексного сканирования [18]. Ранние окклюзии в первые 12–18 месяцев связаны с неоинтимальной гиперплазией, которая является реакцией венозного интерпозиционного трансплантата на тангенциальное напряжение и низкое напряжение сдвига [17]. В более ранних исследованиях, представленных B. L. Ferris, при выборке из 19 пациентов с венозной реконструкцией за двухлетний период наблюдения частота проходимости аутовенозных трансплантатов составила 84 % [19]. Лучшие результаты проходимости показали артериальные кондуиты. В систематическом обзоре, представленном D. L. Masden et al., у всех 19 пациентов с ранее выполненной реконструкцией дистального сегмента локтевой артерии проходимость используемых артериальных трансплантатов составила 100 % за 18-месячный период наблюдения. Предпочтение отдавалось использованию латеральной артерии, огибающей бедренную кость, и нижней глубокой эпигастральной артерии. Забор артериальных кондуитов является более сложной в техническом плане манипуляцией, сопровождающейся дополнительной травматизацией и требующей хороших знаний топографической анатомии, ввиду чего предпочтение в выборе аутооттрансплантата в большинстве случаев отдается венозным кондуитам [20].



Рис. 7. Данные рентгенконтрастной МСКТ-ангиографии с 3D-реконструкцией аневризмы локтевой артерии с указанием механизма травмы локтевой артерии. Внешний травматический фактор (белая стрелка) смещает локтевую артерию (желтая стрелка) по направлению к крючковидной кости (красная стрелка)

Fig. 7. The X-ray contrast MSCT angiography data with 3D-reconstruction of ulnar artery aneurysm showing the mechanism of ulnar artery injury. The external traumatic factor (white arrow) displaces the ulnar artery (yellow arrow) towards the hook bone (red arrow)

Закключение

Несмотря на увеличение числа публикаций, посвященных синдрому гипотенарного молотка за последние десятилетия, число встречаемых больных в рутинной практике сосудистого хирурга ограничивается несколькими казуистическими случаями за весь практический опыт. Низкая частота встречаемости тромботического подтипа ННС, по-видимому, связана с хорошей компенсацией кровотока в кисти за счет ветвей лучевой артерии.

На сегодняшний день не существует единой тактики диагностического алгоритма, консервативного и оперативного лечения пациентов с ННС. Открытое хирургическое вмешательство остается предпочтительным методом коррекции ННС на настоящий момент ввиду доступности, дешевизны и хороших отдаленных результатов.

Вследствие активного внедрения в хирургическую практику эндоваскулярных методов лечения остается обсуждаемым вопрос об их эффективности при ННС. Ранее описанных клинических случаев использования эндоваскулярного лечения в литературе не встречается. Однако многие авторы отмечают, что из-за дороговизны данного метода предпочтение следует отдавать открытому оперативному пособию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Клиническая ангиология: Руководство / под ред. А.В. Покровского. В 2 томах. Т. 2. – М.: Медицина, 2004. – 888 с. [Clinical Angiology: Manual / ed. by A.V. Pokrovsky. In two volumes. Vol. 2. Moscow, Meditsina, 2004:888. (in Russ.)].

2. Falk PS, Scuderi PE, Sherertz RJ, Motsinger SM. Infected radial artery pseudoaneurysms occurring after percutaneous cannulation. *Chest*. 1992;101(2):490-495. Doi: 10.1378/chest.101.2.490.
3. Safeek RH, O'Toole A, Furtado WR, Wilhemi BJ, Choo JH. Isolated Ulnar Artery Injury: Indications for and Timing of Operative Intervention. *Eplasty*. 2022;22:e37.
4. Cotroneo A, Barillà D, Armient F, Martinelli GL, Diena M. Distal Ulnar Artery Aneurysm Repair by End-to-End Technique: A Case Report. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:367.e15-367.e17. Doi: 10.1016/j.avsg.2017.07.025.
5. Orrapin S, Arworn S, Wisetborisut A. Unusual Cases of Hypothenar Hammer Syndrome. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(3):262-264. Doi: 10.3400/avd.cr.15-00053.
6. Odajima R, Nishimoto S, Kawai K, Ishise H, Kakibuchi M. A traumatic ulnar artery aneurysm in an infant. *J Sure Case Rep*. 2021;(4):rjab098. Doi: 10.1093/jscr/rjab098.
7. Abdulla KA, Kamal DM, Mathew KP. Idiopathic true ulnar artery aneurysm. 2021;81:105821. Doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105821.
8. Hui-Chou HG, McClinton MA. Current Options for Treatment of Hypothenar Hammer Syndrome. *Hand Clin*. 2015;31(1):53-62. Doi: 10.1016/j.hcl.2014.09.005.
9. Ravari H, Johari HG, Rajabnejad A. Hypothenar Hammer Syndrome: Surgical Approach in Patients Presenting with Ulnar Artery Aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2018;50:284-287. Doi: 10.1016/j.avsg.2017.11.047.
10. Onur-Beyaz M, Demir I, Can-Ata E. Upper extremity arterial aneurysms: Etiology, management, and outcome. *Cir Cir*. 2022;90(4):481-486. Doi: 10.24875/ciru.21000068.
11. Moradi A, Hajian A. Presentation of the hypothenar hammer syndrome as a low incidence aneurysmal disorder of the ulnar artery. *Int J Surg Case Rep*. 2021;85:106200. Doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106200.
12. de Queiroz MMM, Pereira LP, Picanço CG, Luna RC, Costa FS, Silveira CRS. Síndrome do martelo hipotenar: relato de caso e revisão da literatura. *Hypothenar Hammer Syndrome: Case Report and Literature Review. Revista Brasileira de Ortopedia*. 2013;48(1):104-107. Doi: 10.1016/j.rbo.2012.10.004.
13. Kumar Y, Hooda K, Lo L, Karol I. Ulnar artery aneurysm and hypothenar hammer syndrome. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015211444. Doi: 10.1136/bcr-2015-211444.
14. Zhang F, Weerakkody Y, Tosenovsky P. Hypothenar hammer syndrome in an office worker. *J Med Imag Radiat Oncol*. 2017;61(6):774-776. Doi: 10.1111/1754-9485.12651.
15. Swofford BP, Swofford DP. Management of Hypothenar Hammer Syndrome A Case Report. *Am J Case Rep*. 2018;19:150-152. Doi: 10.12659/ajcr.906849.
16. Jud P, Pregartner G, Berghold A, Riefel P, Muster V, Gütl K, Brodmann M, Hafner F. Endovascular Thrombolysis in Hypothenar Hammer Syndrome: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:745776. Doi: 10.3389/fcvm.2021.745776.
17. Dethmers RSM, Houpt P. Surgical management of hypothenar and thenar hammer syndromes: a retrospective study of 31 instances in 28 patients. *J Hand Surg Br*. 2005;30(4):419-423. Doi: 10.1016/j.jhsb.2005.02.013.

18. Carr MP, Becker GW, Taljanovic MS, McCurdy WE. Hypothenar hammer syndrome: Case report and literature review. *Radiol Case Rep*. 2019;14(7):868-871. Doi: 10.1016/j.radcr.2019.04.015.

19. Ferris BL, Taylor LM, Oyama K, McLafferty RB, Edwards JM, Moneta GL, Porter JM. Hypothenar hammer syndrome: Proposed etiology. *J Vasc Surg*. 2000;31(1):104-113. Doi: 10.1016/s0741-5214(00)70072-3.

20. Masden DL, Seruya M, Higgins JP. A Systematic Review of the Outcomes of Distal Upper Extremity Bypass Surgery With Arterial and Venous Conduits. *J Hand Surg*. 2012;37(11):2362-2367. Doi: 10.1016/j.jhsa.2012.07.028.

Информация об авторах

Моисеев Константин Павлович – ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: m.konstantin.97@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9083-9675.

Султаев Ахмед Саламбекович – ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sultaev.a@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1506-1768.

Кебрияков Алексей Владимирович – сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kebriaakov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8307-3453.

Гамзатов Темирлан Хизриевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tgamzatov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3251-7103.

Светликов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, зав. отделением сосудистой и эндоваскулярной хирургии, ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: asvetlikov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8652-8778.

Authors information

Moiseev Konstantin P. – Intern, Attending Physician, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Scientific Research Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: m.konstantin.97@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9083-9675.

Sultayev Akhmed S. – Intern, Attending Physician, Department of Cardiovascular Surgery, North-western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sultaev.a@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1506-1768.

Kebriaakov Aleksei V. – cardiovascular surgeon, Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kebriaakov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8307-3453.

Gamzatov Temirlan K. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Cardiovascular Surgeon, Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tgamzatov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3251-7103.

Svetlikov Aleksei V. – MD, Head, Department of Vascular and Endovascular Surgery, Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: asvetlikov@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8652-8778.

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/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **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:

Jiang R-S, Zhang L, Yang H., Zhou M-Y, Deng Ch-Yu, Wu W. Signalling pathway of U46619-induced vascular smooth muscle contraction in mouse coronary artery. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021;48(7):996-1006. Doi: 10.1111/1440-1681.13502.

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. – Т. 1, № 1. – С. 5–9. [Korotkevich AA, Kokov AN. Hybrid technology of beam diagnostics in the diagnosis of coronary heart disease: current opportunities and prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;1(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17802/2306-1278-2015-1-5-9.

ВНИМАНИЕ! В списке литературы следует приводить всех авторов публикации!

Сведения об авторах

Необходимо указать полные сведения о каждом авторе на русском и английском языке (ФИО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, e-mail).

5. Соответствие нормам этики. Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, что все пациенты и добровольцы, участвовавшие в научном и клиническом исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, которое должны хранить автор(-ы) статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

6. Сопроводительные документы. При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf).

К сопроводительным документам относятся:

1) письмо-направление от учреждения (на официальном бланке). Письмо предоставляется с места работы автора, заверяется печатью и подписью руководителя организации. Для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо. Документ должен содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

2) письмо-согласие, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю(ем) передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов «Название статьи» в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Регионарное кровообращение и микроциркуляция», включая электронную версию журнала».

7. Авторские права. Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим:

1) авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2) авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде, со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3) авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.microcirc.ru>.

Тел/факс (812) 338-70-69 • e-mail: microcirculation@yandex.ru

15371 – индекс в каталоге «Роспечать»
42410 – индекс в каталоге «Пресса России»

Главный редактор – д-р мед. наук, профессор **Т. Д. Власов**
Зам. главного редактора – д-р мед. наук, профессор **В. И. Амосов**
Научный редактор – д-р мед. наук, профессор **С. Н. Тульцева**
Ответственный секретарь – канд. биол. наук **В. А. Пугач**

Верстка – А. А. Чиркова
Корректор – К. В. Кривоносилова

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*
Corrector – *K. V. Krivonosikova*

Editorial board address: 6-8, Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022