



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

Основан в ноябре 2001 года

научно-
практический
журнал

том 23

2024

№ 2 (90)

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Михайлов П. В., Муравьев А. В., Тихомирова И. А.,
Осетров И. А.
Современный взгляд на роль перicyтов
в микроциркуляции

4

Mikhailov P. V., Muravev A. V., Tikhomirova I. A.,
Osetrov I. A.
Modern view on the role of pericytes
in the microcirculation

Оригинальные статьи (клинические исследования)

Original articles (clinical investigations)

Николенко В. Н., Мошкин А. С., Халилов М. А.,
Бочкарев А. Б., Ли Ч.
Оценка гемодинамических показателей на основе
результатов ультразвуковой доплерографии при
различных вариантах положения сосудов в области
бифуркации общих сонных артерий

15

Nikolenko V. N., Moshkin A. S., Khalilov M. A.,
Bochkarev A. B., Li Zh.
Assessment of hemodynamic parameters based on the
results of ultrasound Dopplerography in different variants
of the position of vessels in the area of bifurcation of the
common carotid arteries

Зайцева Ю. А., Бедров А. Я., Моисеев А. А.,
Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Попов Г. И.,
Мартыненко Г. И., Рыбаков Г. В., Хубулава Г. Г.
Роль предоперационного определения уровня D-димера
крови в оценке риска открытых реконструктивных
операций на аортоподвздошном сегменте
(статистическое исследование)

24

Zaitseva Yu. A., Bedrov A. Ya., Moiseev A. A.,
Kovalchuk Yu. P., Kadinskaia M. I., Popov G. I.,
Martynenko G. I., Rybakov G. V., Khubulava G. G.
The role of preoperative D-dimer blood level
in assessing the risk of open abdominal aortic surgery
(statistical study)

Карпович Ю. Л., Пронько Т. П.
Особенности жесткости артерий и вазомоторной
дисфункции эндотелия у пациентов с синдромом
гипермобильности суставов

30

Karpovich Yu. L., Pronko T. P.
Specific features of arterial stiffness and endothelial
vasomotor dysfunction in patients with joint
hypermobility syndrome

Андожская Ю. С., Новикова А. С.
Возможности хирургической коррекции осложненных
форм хронической венозной недостаточности
у больных, перенесших коронавирусную инфекцию

38

Andozhskaia Yu. S., Novikova A. S.
Possibilities of surgical correction of complicated
forms of chronic venous insufficiency in patients after
coronavirus infection

<p>Нечипуренко Н. И., Степанова Ю. И., Пашковская И. Д., Сидорович Р. Р. Прогнозирование развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов с разрывом артериальных аневризм</p>	<p>44</p>	<p>Nechipurenko N. I., Stepanova Yu. I., Pashkovskaya I. D., Sidorovich R. R. Predicting the development of delayed cerebral ischemia in patients with ruptured arterial aneurysms</p>
<p>Клычева М. М., Панова И. А., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Садов Р. И., Попова И. Г. Особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней преэклампсией</p>	<p>52</p>	<p>Klycheva M. M., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Sadov R. I., Popova I. G. Peculiarities of morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late preeclampsia</p>
<p>Кучай А. А., Липин А. Н., Курьянов П. С. Преимущества техники гибридной реваскуляризации при лечении протяженных окклюзий поверхностной бедренной артерии и многоуровневых поражений артерий нижних конечностей</p>	<p>60</p>	<p>Kuchay A. A., Lipin A. N., Kurianov P. S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries</p>
<p>Оригинальные статьи (экспериментальные исследования)</p>		<p>Original articles (experimental investigations)</p>
<p>Мелоян С. Г., Белякова А. А., Беркович А. Е., Гришачева Т. Г., Журавский С. Г., Чефу С. Г., Ивкин Д. Ю., Петрищев Н. Н. Моделирование окклюзии бедренной артерии кроликов высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком</p>	<p>67</p>	<p>Meloian S. G., Beliakova A. A., Berkovich A. E., Grishacheva T. G., Zhuravskii S. G., Chifu S. G., Ivkin D. Yu., Petrishchev N. N. Modeling of rabbit femoral artery occlusion by high-intensity focused ultrasound</p>
<p>Чхаидзе И. З. Половые различия реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной липополисахарид-индуцированной эндотоксинемии</p>	<p>74</p>	<p>Chkhaidze I. Z. Sex differences in skin microcirculatory vascular reactivity in experimental lipopolysaccharide-induced endotoxemia</p>
<p>Петросян А. Л. Влияние накопительного эффекта золедроновой кислоты на состояние микроциркуляции в пародонте крысы</p>	<p>84</p>	<p>Petrosyan A. L. Influence of the zoledronic acid accumulative effect on the microcirculation state in the rat periodontium</p>
<p>Лекции</p>		<p>Lectures</p>
<p>Баландин А. А., Тимганова Г. С., Баландина И. А. Гематоэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция)</p>	<p>90</p>	<p>Balandin A. A., Timganova G. S., Balandina I. A. Blood-brain barrier as guardian of brain youth (lecture)</p>
<p>Правила для авторов</p>	<p>97</p>	<p>Author guidelines</p>

Regional blood circulation and microcirculation

Editor-in-chief

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

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

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

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

N. A. Bubnova (Saint Petersburg, Russia),
M. M. Galagudza (Saint Petersburg, Russia),

V. I. Kozlov (Moscow, Russia),

A. V. Muravyov (Yaroslavl, Russia),

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

G. G. Hubulava (Saint Petersburg, Russia),

V. A. Tsyrlin (Saint Petersburg, Russia),

E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, Russia)

Editorial Board

V. V. Banin (Moscow, Russia),

E. R. Barantsevich (Saint Petersburg, Russia),

N. A. Belyakov (Saint Petersburg, Russia),

Alexander Brill (Birmingham, United Kingdom),

Jarle Vaage (Oslo, Norway),

A. Yu. Vasilyev (Moscow, Russia),

I. A. Vozniuk (Saint Petersburg, Russia),

A. V. Gavrilenko (Moscow, Russia),

I. P. Dudanov (Petrozavodsk, Russia),

K. V. Zhmerenetsky (Khabarovsk, Russia),

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 Шлякто 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 Брилли 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 Кошелёв В. Б. (Москва),

д. м. н., профессор Крупаткин А. И. (Москва),

д. м. н., профессор Лобов Г. И. (Санкт-Петербург),

д. м. н., профессор Маслов Л. Н. (Томск),

д. м. н., профессор Милоков 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: 16.05.2024 г. Формат: А4. Печать офсетная. Тираж 1000. Заказ № 197.

УДК 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14

П. В. МИХАЙЛОВ, А. В. МУРАВЬЕВ, И. А. ТИХОМИРОВА,
И. А. ОСЕТРОВ

Современный взгляд на роль перицитов в микроциркуляции

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1
E-mail: mpv.yar@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.24 г.; принята к печати 19.04.24 г.

Резюме

Перициты были обнаружены примерно 150 лет назад, и их название можно перевести, как обхватывающие клетки. Расположение перицитов на наружной стенке капилляров, наличие отростков и тесный контакт с соседними эндотелиальными клетками привели к предположению об их роли в регуляции капиллярного кровотока. За последние годы появилось большое количество публикаций, подтверждающих эту гипотезу. Более того, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что перициты являются многофункциональными клетками и играют заметную, а иногда и ключевую роль в таких процессах, как регуляция тканевого кровотока, функционирование гематоэнцефалического барьера, ангиогенез и ремоделирование сосудов, иммунные реакции. Показано участие перицитов в патогенезе ряда заболеваний и продемонстрирована потенциальная возможность использования их в качестве мишеней для терапевтических воздействий.

Ключевые слова: перициты, микроциркуляция, капиллярный кровоток, эндотелий, регуляция кровотока

Для цитирования: Михайлов П. В., Муравьев А. В., Тихомирова И. А., Осетров И. А. Современный взгляд на роль перицитов в микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):4–14. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14.

UDC 612.135

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14

P. V. MIKHAILOV, A. V. MURAVEV, I. A. TIKHOMIROVA,
I. A. OSETROV

Modern view on the role of pericytes in the microcirculation

Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia
108/1, Respublikanskaya str., Yaroslavl, Russia, 150000
E-mail: mpv.yar@yandex.ru

Received 22.02.24; accepted 19.04.24

Summary

Pericytes were discovered about 150 years ago and their name can be translated as enveloping cells. The location of pericytes on the outer wall of capillaries, the presence of appendages and close contact with neighboring endothelial cells of the capillaries resulted in the hypothesis of their participation in the capillary blood flow control. Over the last years, a large number of publications confirming this hypothesis have appeared. Moreover, the data accumulated to date indicate that pericytes are multifunctional cells and play a significant and sometimes key role in such processes as regulation of tissue blood flow, functioning of the blood-brain barrier, angiogenesis, vascular remodeling, and immune responses. The participation of pericytes in the pathogenesis of certain diseases has been shown and the potential for their use as targets for therapeutic effects has been demonstrated.

Keywords: pericytes, microcirculation, capillary blood flow, endothelium, blood flow regulation

For citation: Mikhailov P. V., Muravev A. V., Tikhomirova I. A., Osetrov I. A. Modern view on the role of pericytes in the microcirculation. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):4–14. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-4-14.

Введение

Микроциркуляция (МЦ) включает в себя мельчайшие кровеносные сосуды, выполняющие транспортную, обменную и регуляторную функции в системе кровообращения. Сильная зависимость объемного кровотока от диаметра сосуда лежит в основе регуляции тканевой перфузии, и традиционно ключевую роль в этом процессе отводили артериолам [1, 2]. Поскольку стенка артериол в отличие от капилляров со-

держит слой гладкомышечных клеток, то полагали, что активная регуляция кровотока возможна только на прекапиллярном уровне. Однако исследования последних десятилетий с использованием современных методов конфокальной и многофотонной визуализации трехмерных структур в сочетании с оптогенетическими инструментами и применением генетически закодированных репортеров существенно расширили наше представление о функции капилляров [3–5].

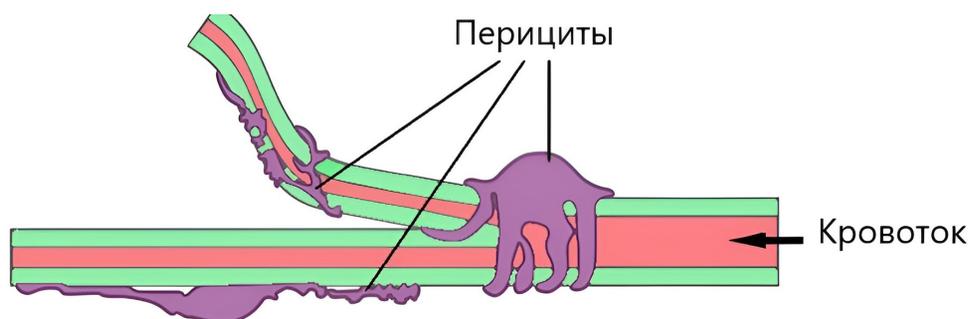


Рис. 1. Расположение перицитов на наружной поверхности микрососудов

Fig. 1. Location of pericytes on the outer surface of microvessels

Более столетия назад уже было известно, что капилляры могут быть окружены особым типом клеток, которые впервые были описаны французским ученым Шарлем-Мари Бенджамином Руже [6]. Позднее Карл Вильгельм Циммерман назвал их «клетками Руже» и ввел термин «перициты», чтобы указать на их близость к эндотелиальным клеткам [7]. В этих ранних работах с высокой детализацией и точностью была описана морфология перицитов и отмечено их структурное разнообразие. Было установлено, что в разных тканях перициты могут различаться по своему строению, пластичности, выполняемым функциям, и даже внутри одного органа можно выделить разные подтипы этих клеток [8]. Гетерогенность перицитов долгое время затрудняла понимание их функции в организме и до сих пор продолжает оставаться причиной разногласий [3, 9, 10]. Расположение перицитов на наружной поверхности эндотелиальных клеток и наличие у них отростков быстро привели к появлению гипотезы об их причастности к регуляции капиллярного кровотока [11]. Накопленные к настоящему времени данные показывают многофункциональность перицитов и их органоспецифичность: продемонстрирована способность перицитов к сокращению и возможность изменять диаметр капилляров, описана их связь с делением и дифференцировкой эндотелиальных клеток в процессе ангиогенеза и ремоделирования сосудов, показано их участие в контроле проницаемости капилляров и функционировании гематоэнцефалического барьера, кроме этого установлена их активная роль в обеспечении иммунных реакций [12–14]. Несмотря на большое число экспериментальных работ, посвященных исследованию функций перицитов, проблему нельзя считать полностью решенной, а экспоненциальный рост интереса к этому направлению сосудистой биологии за последние десятилетия и наличие противоречивых результатов требуют анализа накопившихся данных и их обсуждения.

Структура и распределение перицитов в сосудах микроциркуляции

Перициты располагаются на наружной поверхности капилляров и своими отростками могут как обхватывать микрососуд, так и распространяться в продольном его направлении, переходя на область прекапиллярных артериол и посткапиллярных венул (рис. 1) [3, 15, 16]. Значительная часть границы между перицитами и эндотелием разделена базаль-

ной мембраной, благодаря которой эти типы клеток можно различить и идентифицировать с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Перициты имеют круглое ядро, эндоплазматическую сеть и относительно небольшой объем цитоплазмы. Ядро зрелых капиллярных перицитов приобретает дисковидную форму и состоит преимущественно из гетерохроматина. В цитоплазме располагаются митохондрии, эндоплазматический ретикулум, липосомы, диктиосомы, частицы гликогена и органеллы, продуцирующие белок [17].

В зависимости от особенностей сосудистого русла органа перициты могут иметь различную форму: от типично плоской и звездчатой в центральной нервной системе (ЦНС) до более округлой в почках [18]. Характерной особенностью капиллярных перицитов является наличие многочисленных цитоплазматических пальцеобразных отростков, которые содержат миофиламенты актина, миозина и тропомиозина [19]. Сома перицитов часто располагается в точках ветвления капилляров, от нее вдоль каждой сосудистой ветви распространяются первичные отростки. От первичных отростков в перпендикулярном направлении отходят вторичные, которые могут частично окружать капилляр и образовывать связи с эндотелиальными клетками [20].

На сегодняшний день известны три типа межклеточных соединений между перицитами и эндотелием: гнездовые, щелевые и при помощи адгезионных бляшек [21]. В областях, где отсутствует базальная мембрана, цитоплазматические удлинения перицитов встроены в эндотелиальные впячивания, включающие белок адгезивных контактов N-кадгерин или щелевые контакты при помощи гемиканалов коннексина 43 (CX43) (рис. 2). Этими механизмами обеспечивается прямая химическая связь между соседними клетками посредством диффузии питательных субстратов, метаболитов, вторичных мессенджеров, ионов и ряда других веществ [3]. Адгезионные бляшки представляют собой точки контакта между перицитами и эндотелием, посредством которых клетки скрепляются друг с другом и с внеклеточным матриксом, формируя актиновый цитоскелет. Эта связь осуществляется при участии фибронектина и интегринов. Адгезионные соединения мембранных белков придают микрососуду структурную стабильность и обеспечивают его целостность [22].

Наблюдаются существенные различия в плотности перицитов в разных органах. Наибольшую

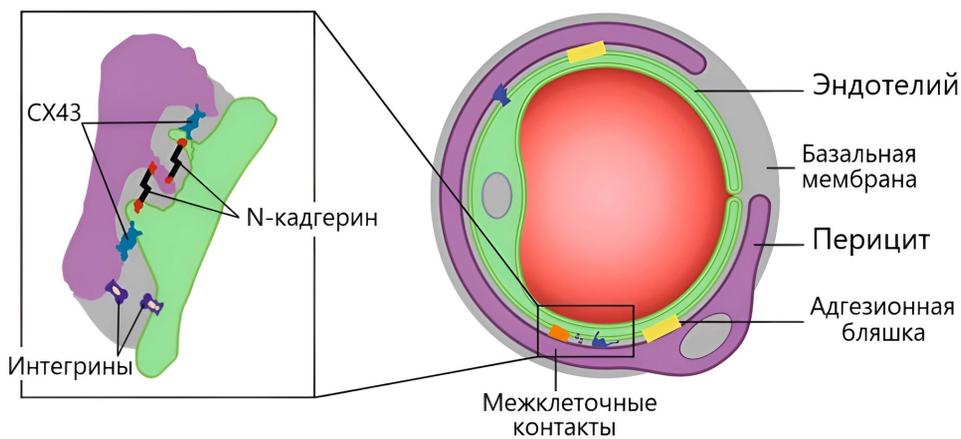


Рис. 2. Различные типы межклеточных соединений между пероцитами и эндотелием
 Fig. 2. Different types of intercellular connections between pericytes and endothelium

плотность отмечают в ЦНС и сетчатке, в них соотношение числа эндотелиальных клеток и пероцитов составляет 1:1 [23–25]. В почках и сердце соотношение этих типов клеток – 2,5:1, в легких – 8:1, печени и коже – 10:1, в скелетных мышцах – 100:1 [26–29]. Отсутствие пероцитов в определенном регионе микрососуда может привести к нарушению его целостности и расстройству функций. Например, пролиферативная ретинопатия устойчиво ассоциируется с пониженной плотностью пероцитов в микрососудах сетчатки [30, 31].

Биомаркеры пероцитов

Долгое время было невозможно точно отличить пероциты от других клеток сосудистой стенки. С появлением и развитием флуоресцентной и конфокальной микроскопии, а также генетических инструментов исследования было обнаружено более двух десятков молекулярных маркеров для идентификации пероцитов. Среди них β -рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), нейроглиальный антиген 2 (NG2), молекула адгезии клеток меланомы (CD146) и т. д. [31–33]. В нормальных условиях PDGFR β экспрессируется только в пероцитах, однако после травмирующих воздействий он может синтезироваться другими клетками и накапливаться вокруг мест повреждения [24, 34]. NG2 высвобождается клеточными компонентами стенок неоваскулярных структур, такими как кардиомиоциты в эмбриональном сердце, развивающиеся гладкомышечные клетки в крупных сосудах и пероциты в неоваскулярных микрососудах [35, 36]. В мозге мышей CD146 сначала экспрессируется на незрелых эндотелиальных клетках капилляров, непокрытых пероцитами. По мере созревания сосуда и развития пероцитарной сети CD146 экспрессируется только пероцитами и не обнаруживается в эндотелиальных клетках [37].

Недавно было обнаружено, что флуоресцентный краситель Ниссля NeuroTrace 500/525 специфически маркирует пероциты головного мозга и позволяет получать прижизненные оптические изображения этих клеток. Во многом благодаря этому методу удалось установить, что капиллярные пероциты представляют собой особую группу клеток с уникальными морфологическими, молекулярными и

функциональными характеристиками [33, 38]. К сожалению, в настоящее время не существует единого молекулярного маркера, который можно было бы использовать для идентификации всей популяции пероцитов. Специфичность и надежность используемых в настоящее время идентификаторов зависят от стадии развития клетки, патологической реакции, культуры *in vitro* и некоторых других факторов [39]. Поэтому для повышения точности распознавания пероцитов используют комбинацию двух или более специфических молекулярных маркеров [3].

Сократительная функция пероцитов

Поскольку в капиллярах отсутствуют гладкомышечные клетки, то долгое время считалось, что они не могут оказывать активного влияния на тканевую перфузию и вазомоторная регуляция осуществляется в основном артериолами [1, 2]. Однако данные исследований последних лет не подтверждают этого предположения [3, 40–42]. Было показано, что усиление коронарного кровотока, а также кровотока в скелетных мышцах не связаны с рекрутированием дополнительных капилляров [43, 44], а при реализации терморегуляторных реакций выраженное (на 35–80 %) повышение перфузии кожи сопровождалось весьма ограниченным (на 8–10 %) приростом числа функционирующих капилляров [45]. В этой ситуации значительные резервы перфузии, характерные для этих органов, вероятно, связаны с изменением просвета капилляров. В последние десятилетия возросло число экспериментальных работ, в которых обсуждается активное участие пероцитов в этом процессе. Стратегически выгодное расположение пероцитов, их строение и тот факт, что они могут покрывать до 90 % площади поверхности капилляров, позволяют рассматривать их как серьезных претендентов на роль регуляторов капиллярного кровотока [5, 46–48].

В недавних исследованиях установлено, что капиллярные пероциты имеют рецепторы к vasoактивным молекулам и своей сократительной активностью могут изменять просвет капилляров [18, 32, 49]. При этом сократительная способность пероцитов в разных сегментах капилляров может различаться. В большей мере ее демонстрируют клетки, находящиеся на крайних участках капилляра, приближен-

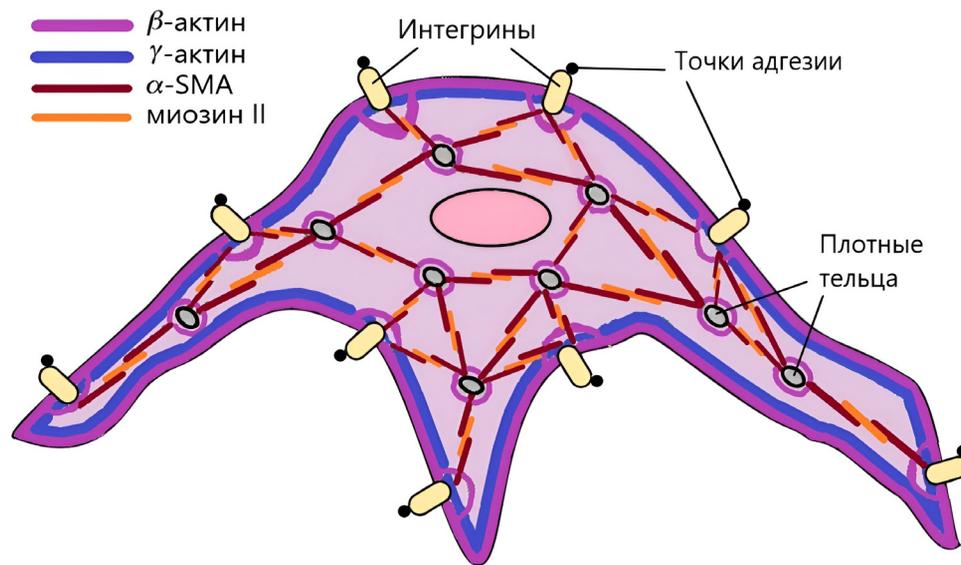


Рис. 3. Предполагаемая организация актиновых филаментов и миозина II в пероцитах
 Fig. 3. The proposed organization of actin filaments and myosin II in pericytes

ных к артериоле или венуле, следовательно, регуляция капиллярного кровотока может осуществляться в этих капиллярных сегментах [32].

В исследованиях с использованием просвечивающей электронной микроскопии было установлено наличие в пероцитах сети актиновых филаментов, окружающих фокальные точки адгезии в плазматической мембране, а также плотных телец в цитоплазме [50–52] (рис. 3). При этом цитоплазматические β -изоформы актина концентрируются вблизи мембраны и вокруг плотных телец, тогда как цитоплазматический актин γ -изоформы в основном локализуется в кортикальной области клетки. Предположительно, α -актин гладкомышечных клеток (α -SMA) вместе с нитями миозина располагается между фокальными точками адгезии и плотными тельцами, образуя сократительные структуры [53] (рис. 3).

Показано, что сужение капилляров происходит, когда уровень Ca^{2+} в пероцитах увеличивается, например, при действии норадреналина, фенилэфрина или эндотелина-1. Напротив, расширение капилляров наблюдается, когда уровень Ca^{2+} падает в ответ на аденозин или оксид азота (NO) [44–47, 54–56].

Реализация NO-зависимого регуляторного пути может запускаться, например, при прохождении эритроцитов через капилляры, просвет которых меньше размера клеток крови [57–59]. При тесном контакте создаются условия для экспрессии NO как эндотелиальными клетками в ответ на изменения сдвиговых условий, так и эритроцитами при их значительной деформации [57, 59–61]. Кроме этого, NO может позитивно изменять деформируемость самих эритроцитов, что в комплексе с вазодилатацией способствует их более эффективному прохождению через капилляры и снижению сопротивления кровотоку [56, 61–63].

Значительный функциональный диапазон реакций на вазоактивные стимулы позволяет отнести пероциты к основным регуляторам капиллярного кровотока во многих органах [3, 15, 16]. Показано, что электростимуляция капиллярных пероцитов сетчатки глаза вызвала сужение капилляров более чем

на 70 %, при этом уменьшение просвета капилляра происходило именно в месте его «обхвата» пероцитом [41]. Стимуляция капилляра на участке, свободном от пероцитов, не вызвала сосудистых ответов и не приводила к активации рядом расположенных пероцитов, что указывает на их самостоятельное, изолированное участие в регуляции диаметра капилляров при действии электрического стимула [41, 64].

В исследованиях дилатации микрососудов головного мозга с синхронной визуализацией артериол и капилляров было установлено, что капилляры расширяются раньше, чем питающая их артериола, и более выраженные изменения наблюдаются в участках, контактирующих с пероцитами, чем в зонах, свободных от них [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что расширение капилляров является активным управляемым процессом, а не пассивным ответом на повышение давления, вызванное расширением артериол. Таким образом, не только сужение капилляров, но и их расширение может быть опосредовано активностью пероцитов. Возможность увеличения диаметра капилляров в ответ на определенные вазоактивные стимулы подразумевает существование тонуса покоя, который, вероятно, устанавливается пероцитами [47].

При ишемических состояниях наблюдается уменьшение просвета капилляров, и в условиях патологии этот процесс может быть необратимым. В исследованиях микрососудов головного мозга, подвергшихся ишемии, отмечено длительное снижение капиллярного кровотока, которое связывают с гибелью пероцитов [65, 66]. Подобные события могут быть причиной повреждения нейронов при инсульте, что в свою очередь позволяет считать пероциты одной из потенциальных мишеней для действия лекарств, направленных на облегчение последствий инсульта [47].

Возраст-зависимые структурные изменения кожных капилляров, проявляющиеся в уменьшении их просвета, могут быть связаны с уменьшением площади покрытия пероцитами сосудистой стенки, а также

сокращением числа сосудов, покрытых перицитами. Это дестабилизирует капиллярный кровоток и может быть причиной возрастного снижения функциональных резервов тканей и органов [67].

Вклад перицитов в формирование гематоэнцефалического барьера

В исследованиях, посвященных формированию и функционированию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), перициты долгое время оставались незамеченными, но в последние годы выяснилось, что эти пристеночные клетки могут как напрямую, так и через посредников влиять на ГЭБ [68–75]. Наиболее надежный и устойчивый эндотелиальный барьер обнаруживается в сосудистых сетях ЦНС и сетчатки, для которых характерна высокая плотность перицитов. В ЦНС перициты контактируют с клетками микроглии, нейронами, эндотелиоцитами и астроцитами, которые вместе образуют так называемую функциональную нейрососудистую единицу [31, 68]. На уровне эндотелиальных соединений перициты участвуют в регуляции ГЭБ посредством прямого физического межклеточного контакта [68, 69]. Показано, что в совместных культурах с эндотелиоцитами и астроцитами присутствие перицитов усиливает защитное действие эндотелиального барьера по сравнению с монокультурой эндотелиальных клеток, а дефицит перицитов сопровождается нарушением барьерной функции сосуда [70, 71].

Влияние перицитов на целостность ГЭБ в значительной мере зависит от трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), однако в различных исследованиях описаны противоречивые эффекты этого цитокина. Имеются данные, что TGF- β способствует сохранению и укреплению ГЭБ посредством стабилизации структуры актиновых филаментов в эндотелиальных клетках [72, 73]. В других работах показано, что действие TGF- β приводит к разрушению ГЭБ, которое, предположительно, опосредовано ослаблением поддерживающей функции перицитов [74, 75]. Исследования, выполненные на совместных культурах эндотелиальных клеток и перицитов, показали, что последние регулируют барьерную функцию эндотелия как на пара-, так и на трансклеточном уровнях [70]. Эти данные подтверждаются результатами транскриптомного анализа генов и массивов цитокиновых протеомов, которые демонстрируют связь барьерной функции эндотелиальных клеток, индуцированной перицитами, со снижением профиля провоспалительных цитокинов и регуляторной ролью TGF- β [71].

Участие перицитов в ангиогенезе

До недавнего времени исследования процесса развития сосудов были сосредоточены почти исключительно на эндотелиальных клетках, которые считались основными участниками васкулогенеза и ангиогенеза [76]. Расширение существующих представлений о функциях перицитов в последние годы указывает на их активную роль в этих процессах. Вполне вероятно, что в формировании сосудистых сетей имеет место тонко скоординированное взаимо-

действие между перицитами и эндотелиальными клетками [77]. Особый интерес представляют ранние этапы развития сосудов, когда оба типа клеток, имея потенциально общее происхождение, проходят стадию дифференцировки [78–80]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что дифференцировка перицитов зависит от прямого контакта с эндотелием, следовательно, эндотелиальные клетки дифференцируются первыми и, вероятно, они начинают васкулогенез. Показано, что перициты оказывают влияние в более поздних стадиях развития сосудов – ремоделировании и созревании, при этом не исключено их участие и в васкулогенезе [4]. На сегодняшний день нет полной ясности в том, могут ли перициты дифференцироваться одновременно с появлением эндотелиальных клеток и участвовать в самых ранних стадиях формирования сосудов. Учитывая, что перициты образуют щелевые соединения с эндотелиальными клетками [81], возможно, что они могут обеспечивать иницирующие и/или усиливающие сигналы в процессе васкулогенеза [82]. Предполагается участие перицитов в проангиогенной сигнализации, включая синтез фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [83, 84]. Кроме этого, возможно, что перициты направляют рост эндотелиальных клеток, создавая туннельные нанотрубки на основе коллагена (Col-IV) [85]. На последующих этапах своего развития перициты, вероятно, переходят от непосредственного участия в структурном формировании новых сосудов к различным функциональным ролям, лежащим в основе гомеостаза и физиологии сосудов [3].

Важность изучения фундаментальных вопросов, касающихся разных стадий формирования сосудов и роли в них перицитов, обусловлена возможностью использования последних в качестве мишеней при лечении заболеваний, сопровождающихся серьезными сосудистыми расстройствами, например болезни Альцгеймера [86, 87] и диабетической ретинопатии [88].

Роль перицитов в регуляции иммунитета

Одной из первых реакций иммунной системы на повреждение или действие патогенного раздражителя является воспаление. Установлено, что перициты активно реагируют на провоспалительные стимулы, такие как интерферон гамма (IFN- γ), интерлейкин 1 бета (IL-1 β) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), секретируя разнообразные цитокины и хемокины [89, 90]. Например, перициты, активированные интерлейкином-17 (IL-17), продуцируют гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), тем самым повышают синтез нейтрофилов и их фагоцитарный потенциал [91]. Таким образом, перициты могут воспринимать провоспалительные сигналы, привлекать специализированные иммунные клетки к месту воспаления, усиливая защитные реакции. Так, на клеточной модели гнойного менингита показано, что перициты усиливают воспалительный каскад, генерируемый периваскулярными макрофагами, и способствуют прохождению нейтрофилов через эндотелиальный барьер. При этом проницаемость эндотелиального

барьера для малых молекул не изменялась, что позволяет предположить наличие высокоспецифичного механизма перицит-опосредованного перехода хемокинов [92]. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (experimental autoimmune encephalomyelitis – ЕАЕ) у взрослых мышей была продемонстрирована ключевая роль перицитов в контроле транспорта лейкоцитов в ЦНС. Показано, что при недостатке перицитов повышалась смертность животных от массивного притока иммунных клеток в мозг, а при лечении мышей антителами молекул клеточной адгезии (VCAM-1 и ICAM-1) наблюдалось снижение тяжести симптомов [93, 94]. Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция перицитов в сосудистой сети головного мозга может способствовать развитию нейровоспалительных заболеваний [95].

Таким образом, перициты являются важными компонентами иммунного ответа, они реагируют на различные воспалительные стимулы сложными секреторными реакциями, которые способствуют экспрессии множества провоспалительных и противовоспалительных молекул. Перекрестные взаимодействия перицитов с различными типами лейкоцитов и последующее высвобождение хемокинов и молекул адгезии способствуют транспорту иммунных клеток через стенки сосудов к местам воспаления. Дальнейшие исследования механизмов межклеточных взаимодействий и разработка средств, направленных на блокирование или ограничение перицит-зависимой миграции определенных типов лейкоцитов, могут стать многообещающей терапевтической стратегией для купирования воспаления [14].

Перициты при аллергической астме

В исследованиях последних лет была установлена центральная роль перицитов в ремоделировании дыхательных путей при аллергической астме [96, 97]. Было показано, что перициты способны отсоединяться от микроциркуляторного русла и скапливаться в субэпителиальной области в местах хронического воспаления. Для мигрировавших перицитов была характерна повышенная экспрессия α -SMA. Кроме этого, легочные перициты в присутствии TGF- β могут трансдифференцироваться в миофибробласты и формировать фибробластические очаги [97]. Миофибробласты, происходящие из перицитов, способны уклоняться от апоптоза, следовательно, можно предположить, что терапевтическое воздействие на переход перицит-миофибробласты может быть более эффективной тактикой лечения легочного фиброза, чем уничтожение активированных миофибробластов [98].

Роль перицитов в развитии раковых клеток

Большой интерес вызывает установление роли перицитов в опухолевом ангиогенезе, метастазировании, уклонении от иммунной системы хозяина и устойчивости к противораковой терапии [99]. Взаимодействие перицитов головного мозга с клетками глиобластомы повышало экспрессию противовоспалительных цитокинов TGF- β и IL-10, способствуя развитию иммуносупрессивной реакции и росту опухоли [100]. В качестве еще одного механизма, лежащего в основе про-

грессирования многих типов рака, рассматривается шаперон-опосредованная аутофагия (chaperon-mediated autophagy – CMA), которая может активироваться при контакте перицитов с раковыми клетками [101]. CMA позволяет клеткам глиобластомы противостоять окислительному стрессу, разрушать антионкогены и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [102]. Ингибирование CMA в раковых клетках снижает скорость их пролиферации и метастатическую способность, а также стимулирует иммунные реакции, специфичные для опухолевого антигена [103].

Противоречивость данных о перицитах

Мнение о первичной роли капиллярных перицитов в регуляции тканевого кровотока разделяют не все авторы. Так, в исследованиях микроциркуляторного русла головного мозга мышей показано, что только микрососуды, окруженные клетками с лентовидной морфологией, типичной для гладких мышц, проявляют активные вазомоторные реакции [9, 104]. При этом подчеркивается, что в сосудах диаметром менее 10 мкм наблюдается выраженная неоднородность сократительных свойств, связанная с разными типами пристеночных клеток. Сократительную активность проявляли сосуды, покрытые гладкомышечными клетками, тогда как в сосудах, покрытых перицитами, не наблюдалось вазомоторных реакций [104]. По мнению ряда авторов, спонтанные колебания Ca^{2+} в гладкомышечных клетках коррелировали с изменениями диаметра сосудов, в то время как колебания Ca^{2+} в перицитах не были связаны с просветом капилляров [9, 105, 106]. Важно отметить, что диаметр сосудов и/или порядок их ветвления, которые часто используют, чтобы различить артериолы и терминальные капилляры, не являются надежными детерминантами сократительной способности. Это связано с тем, что микрососуды диаметром менее 10 мкм с порядком ветвления от 1-го до 4-го окружены пристеночными клетками с неодинаковой экспрессией α -SMA и различными сократительными свойствами [9]. Терминальные прекапиллярные гладкомышечные клетки могут немного отличаться от артериолярных, демонстрируя более вытянутую кольцевидную морфологию и более низкие уровни экспрессии α -SMA [107, 108].

Возможными причинами противоречивости взглядов на сократительные способности перицитов могут быть вариации экспериментальных подходов и сложности распознавания различных типов пристеночных клеток сосудов *in vivo*, особенно при переходе между артериолами и капиллярами [109]. Перициты разнородны по своей морфологии, и не все из них могут экспрессировать весь комплекс маркеров, используемых для их идентификации [36]. Более того, экспрессия маркеров может варьироваться между различными органами, стадиями развития клеток и патологическими состояниями [110], а такие характеристики, как порядок ветвления и диаметр сосудов, не всегда являются достаточными и надежными критериями для различения капилляров и артериол. С этими методическими сложностями могут быть связаны неточности в идентификации перицитов

и ошибочное наделение их свойствами гладкомышечных клеток [9, 107, 108].

Исследования последних лет показали, что морфология капиллярных перicyтов, вероятно, более разнообразна, чем распространенное представление о них как об однотипных пристеночных клетках сосудов [3–5]. В зависимости от расположения в микрососудистой сети у перicyтов обнаруживаются разные структурные особенности, например длинные отростки, распространяющиеся по эндотелиальным клеткам вдоль капилляров [107]. Действительно, продольное расположение отростков, по-видимому, конструктивно не подходит для приложения радиальных сил, способных вызвать изменение диаметра капилляра. Высказано предположение, что такая архитектура перicyтов позволяет им формировать сеть для восприятия и передачи сигналов между нервными и сосудистыми компартментами, что подтверждается наличием щелевых контактов между перicyтами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками [106, 111, 112]. При переходе к сосудам большего диаметра перicyты могут обхватывать сегменты сосудов, покрывая почти всю аблюминальную поверхность [113]. Представлено несколько линий доказательств, что при подобной морфологии и способности экспрессировать α -SMA перicyты могут регулировать кровотоки путем своего сокращения и расслабления [9, 18, 114–117]. Возможно, структурная гетерогенность перicyтов может быть обусловлена их локализацией в микроциркуляторном русле подобно эндотелиальным клеткам, которые могут различаться в сосудах разных типов (артериолы, капилляры или вены), иметь разную архитектуру (непрерывные, фенестрированные или прерывистые) и обладать тканеспецифичными свойствами [118].

Заключение

Таким образом, данные литературы демонстрируют глубокую вовлеченность перicyтов во многие физиологические и патологические процессы в организме. Показано участие перicyтов в регуляции капиллярного кровотока, функционировании гематоэнцефалического барьера, ангиогенезе и ремоделировании сосудов. Кроме этого, установлена заметная роль перicyтов в развитии иммунных реакций и в патогенезе ряда заболеваний, что подтверждает мультипотентность и многофункциональность этого типа клеток.

Перспективы дальнейшего исследования перicyтов

В настоящее время изучение функций перicyтов вызывает большой интерес у исследователей, о чем свидетельствует экспоненциальный рост числа работ по этой проблеме за последние десятилетия. Отчасти этому способствовало внедрение новых высокотехнологичных методов исследования и появление многочисленных доказательств прямого или опосредованного участия перicyтов во многих физиологических процессах. Несмотря на очевидный прогресс в этой области, остаются определенные сложности с точной идентификацией пристеночных клеток со-

судов, поэтому важным шагом представляется поиск надежных молекулярных маркеров перicyтов.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на изучение механизмов взаимодействия перicyтов с другими клетками, участвующими в контроле тканевого кровотока и проницаемости капилляров. На сегодняшний день известны основные участники этого регуляторного процесса, но вклад каждого типа клеток в слаженную систему управления микрососудистыми реакциями, а также механизмы межклеточной коммуникации еще предстоит выяснить. Особую актуальность представляет изучение органоспецифической функции перicyтов в нормальных условиях и при различных патологических состояниях, поскольку накопленные на сегодняшний день данные демонстрируют большой потенциал перicyтов как мишеней для терапевтических воздействий.

Финансирование / Financing

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00120. / This research was supported by the grant from the Russian Scientific Fond N22-15-00120.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 79–85. [Kozlov VI. Histophysiology of the microcirculation system. Regional blood circulation and microcirculation. 2003;2(4):79-85. (in Russ.)].
2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 216 с. [Kupriyanov VV, Karaganov YaL, Kozlov VI. Microcirculatory bed. Moscow, Medicine, 1975:216. (in Russ.)].
3. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*. 2011;21(2):193-215. Doi: 10.1016/j.devcel.2011.07.001.
4. Payne LB, Hoque M, Houk C, Darden J, Chappell JC. Pericytes in Vascular Development. *Curr Tissue Microenviron Rep*. 2020;1(3):143-154. Doi: 10.1007/s43152-020-00014-9.
5. Longden TA, Zhao G, Hariharan A, Lederer WJ. Pericytes and the Control of Blood Flow in Brain and Heart. *Annu Rev Physiol*. 2023;85:137-164. Doi: 10.1146/annurev-physiol-031522-034807.
6. Rouget C. Memoire sur le developpement, la structures et les proprietes des capillaires sanguins et lymphatiques. *Archs Physiol Norm Pathol*. 1873;5:603-633.
7. Zimmermann KW. Der feinere Bau der Blutcapillaren. *Z Anat Entwicklungsgesch*. 1923;68(1):29-109.
8. Birbrair A. Pericyte biology: development, homeostasis, and disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1109:1-3. Doi: 10.1007/978-3-030-02601-1_1.
9. Hill RA, Tong L, Yuan P, Murikinati S, Gupta S, Grutzendler J. Regional Blood Flow in the Normal and Ischemic Brain Is Controlled by Arteriolar Smooth Muscle Cell Contractility and Not by Capillary Pericytes. *Neuron*. 2015;87(1):95-110. Doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.001.
10. Abdelazim H, Payne LB, Nolan K. Pericyte heterogeneity identified by 3D ultrastructural analysis of the microves-

- sel wall. Front Physiol.* 2022;13:1016382. Doi: 10.3389/fphys.2022.1016382.
11. Krogh A. A contribution to the physiology of the capillaries. Nobel Lecture. 1920. Available at: <https://www.nobel-prize.org/prizes/medicine/1920/krogh/lecture/>
 12. Meijer MEM, van Dijk CG, Kramann R, Verhaar MC, Cheng C. Implementation of Pericytes in Vascular Regeneration Strategies. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022;28(1):1-21. Doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0229.
 13. Craig DJ, James AW, Wang Y, Tavian M, Crisan M, Péault BM. Blood Vessel Resident Human Stem Cells in Health and Disease. *STEM CELLS Transl Med.* 2022;11(1):35-43. Doi: 10.1093/stcltm/szab001.
 14. Dabravolski SA, Andreeva ER, Eremin II, Markin AM, Nadelyaeva II, Orekhov AN, Melnichenko AA. The Role of Pericytes in Regulation of Innate and Adaptive Immunity. *Biomedicines.* 2023;11(2):600. Doi: 10.3390/biomedicines11020600.
 15. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic, BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci.* 2016;19(6):771-783. Doi: 10.1038/nn.4288
 16. Winkler EA, Rutledge WC, Kalani MYS, Rolston JD. Pericytes Regulate Cerebral Blood Flow and Neuronal Health at a Capillary Level. *Neurosurgery.* 2017;81(5):N37-N38. Doi: 10.1093/neuros/nyx457.
 17. Bababeygy SR, Cheshier SH, Hou LC, Higgins DM, Weissman IL, Tse VC. Hematopoietic stem cell-derived pericytic cells in brain tumor angio-architecture. *Stem Cells Dev.* 2008;17(1):11-18. Doi: 10.1089/scd.2007.0117.
 18. Hartmann DA, Berthiaume AA, Grant RI, Harrill SA, Koski T, Tieu T, McDowell KP, Faino AV, Kelly AL, Shih AY. Brain capillary pericytes exert a substantial but slow influence on blood flow. *Nat Neurosci.* 2021;24(5):633-645. Doi: 10.1038/s41593-020-00793-2.
 19. Hashitani H., Mitsui R. Role of Pericytes in the Initiation and Propagation of Spontaneous Activity in the Microvasculature. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1124:329-356. Doi: 10.1007/978-981-13-5895-1_14.
 20. Petrova TV, Karpanen T, Norrmén C, Mellor R, Tamakoshi T, Finegold D, Ferrell R, Kerjaschki D, Mortimer P, Ylä-Herttua S, Miura N, Alitalo K. Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med.* 2004;10(9):974-981. Doi: 10.1038/nm1094.
 21. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic, BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat Neurosci.* 2011;14(11):1398-1405. Doi: 10.1038/nn.2946.
 22. Nakamura K, Kamouchi M, Arimura K, Nishimura A, Kuroda J, Ishitsuka K, Tokami H, Sugimori H, Ago T, Kitazono T. Extracellular acidification activates cAMP responsive element binding protein via Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1-mediated Ca²⁺ oscillation in central nervous system pericytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(11):2670-2677. Doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254946.
 23. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, He L, Norlin J, Lindblom P, Strittmatter K, Johansson BR, Betsholtz C. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature.* 2010;468(7323):557-561. Doi: 10.1038/nature09522.
 24. Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, Singh I, LaRue B, Deane R, Zlokovic BV. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron.* 2010;68(3):409-427. Doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.043.
 25. Zhang ZS, Zhou HN, He SS, Xue MY, Li T, Liu LM. Research advances in pericyte function and their roles in diseases. *Chin J Traumatol.* 2020;23(2):89-95. Doi: 10.1016/j.cjte.2020.02.006.
 26. Nees S, Weiss DR, Senftl A. Isolation, bulk cultivation, and characterization of coronary microvascular pericytes: the second most frequent myocardial cell type in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(1):H69-H84. Doi: 10.1152/ajpheart.00359.2011.
 27. Hellerbrand C. Hepatic stellate cells the pericytes in the liver. *Pflügers Archiv.* 2013;465(6):775-778. Doi: 10.1007/s00424-012-1209-5.
 28. Diaz-Flores L, Gutierrez R, Madrid JF. Pericytes. Morphofunction, interactions and pathology in a quiescent and activated mesenchymal cell niche. *Histol Histopathol.* 2009;24(7):909-969. Doi: 10.14670/HH-24.909.
 29. Rudziak P, Ellis CG, Kowalewska PM. Role and molecular mechanisms of pericytes in regulation of leukocyte diapedesis in inflamed tissues. *Mediat Inflamm.* 2019;4123605. Doi: 10.1155/2019/4123605.
 30. Enge M, Bjarnegård M, Gerhardt H, Gustafsson E, Kalén M, Asker N, Hammes HP, Shani M, Fässler R, Betsholtz C. Endothelium-specific platelet-derived growth factor-B ablation mimics diabetic retinopathy. *EMBO J.* 2002;21(16):4307-4316. Doi: 10.1093/emboj/cdf418.
 31. Santos GSP, Magno LAV, Romano-Silva MA, Mintz A, Birbrair A. Pericyte plasticity in the brain. *Neurosci Bull.* 2019;35(3):551-560. Doi: 10.1007/s12264-018-0296-5.
 32. Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histol Histopathol.* 2021;36(6):633-643. Doi: 10.14670/HH-18-314.
 33. Naranjo O, Osborne O, Torices S, Toborek M. In vivo targeting of the neurovascular unit: challenges and advancements. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(7):2131-2146. Doi: 10.1007/s10571-021-01113-3.
 34. Kyyriäinen J, Ekolle Nnode-Ekane X, Pitkänen A. Dynamics of PDGFRβ expression in different cell types after brain injury. *Glia.* 2017;65(2):322-341. Doi: 10.1002/glia.23094.
 35. Özerdem U, Grako KA, Dahlin-Huppe K, Monosov E, Stallcup WB. NG2 proteoglycan is expressed exclusively by mural cells during vascular morphogenesis. *Dev Dyn.* 2001;222(2):218-227. Doi: 10.1002/dvdy.1200.
 36. Stallcup WB. The NG2 Proteoglycan in Pericyte Biology. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1109:5-19. Doi: 10.1007/978-3-030-02601-1_2.
 37. Chen J, Luo Y, Hui H, Cai T, Huang H, Yang F, Yan X. CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(36):7622-e7631. Doi: 10.1073/pnas.1710848114.
 38. Damisah EC, Hill RA, Tong L, Murray KN, Grutzendler J. A fluoro-Nissl dye identifies pericytes as distinct vascular mural cells during in vivo brain imaging. *Nat Neurosci.* 2017;20(7):1023-1032. Doi: 10.1038/nn.4564.
 39. Fu J, Liang H, Yuan P, Wei Z, Zhong P. Brain pericyte biology: from physiopathological mechanisms to potential therapeutic applications in ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1267785. Doi: 10.3389/fncel.2023.1267785.
 40. Cai C, Fordsmann JC, Jensen SH, Gesslein B, Lonstrup M, Hald BO, Zambach SA, Brodin B, Lauritzen MJ. Stimulation-induced increases in cerebral blood flow and local capillary vasoconstriction depend on conducted vascular responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(25):E5796-E5804. Doi: 10.1073/pnas.1707702115.
 41. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature.* 2006;443(7112):700-704. Doi: 10.1038/nature05193.
 42. Fernandez-Klett F, Offenhauser N, Dirnagl U, Priller J, Lindauer U. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(51):22290-22295. Doi: 10.1073/pnas.1011321108.

43. Poole DC, Copp SW, Hirai DM, Musch TI. Dynamics of muscle microcirculatory and blood-myocyte O₂ flux during contractions. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;202(3):293-310. Doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02246.x.
44. Tomanek RJ. The coronary capillary bed and its role in blood flow and oxygen delivery: A review. *Anat Rec (Hoboken)*. 2022;305(11):3199-3211. Doi: 10.1002/ar.24951.
45. Михайлов П.В., Остроумов Р.С., Тихомирова И.А. и др. Исследование микроциркуляции и реологии крови у лиц с разным уровнем максимального потребления кислорода // Физиол. человека. – 2022. – Т. 48, № 4. – С. 93–102. [Mikhailov PV, Ostroumov RS, Tikhomirova IA, Muraviev AV, Osetrov IA. Investigation of microcirculation and rheology of blood in individuals with different levels of maximum oxygen consumption *Human physiol*. 2022;48(4):93-102. (in Russ.)]. Doi: 10.31857/S0131164622040075.
46. Hamilton NB, Attwell D, Hall CN. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: A component of neurovascular coupling in health and disease. *Front in Neuroenergetics*. 2010;2:1-14. Doi: 10.3389/fnene.2010.00005.
47. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature*. 2014;508:55-60. Doi: 10.1038/nature13165.
48. Almaça J, Weitz J, Rodriguez-Diaz R, Pereira E, Caicedo A. The pericyte of the pancreatic islet regulates capillary diameter and local blood flow. *Cell Metabolism*. 2018;27(3):630-644.e4. Doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.016.
49. Burdyga T, Borysova L. Ca(2+) signalling in pericytes. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1109:95-109. Doi: 10.1007/978-3-030-02601-1_8.
50. Herman IM, D'Amore PA. Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. *J Cell Biol*. 1985;101(1):43-52. Doi: 10.1083/jcb.101.1.43.
51. DeNofrio D, Hoock TC, Herman IM. Functional sorting of actin isoforms in microvascular pericytes. *J Cell Biol*. 1989;109(1):191-202. Doi: 10.1083/jcb.109.1.191.
52. Le Beux YJ, Willemot J. Actin- and myosin-like filaments in rat brain pericytes. *Anat Rec*. 1978;190(4):811-826. Doi: 10.1002/ar.1091900404.
53. Erdener ŞE, Küreli G, Dalkara T. Contractile apparatus in CNS capillary pericytes. *Neurophotonics*. 2022;9(2):021904. Doi: 10.1117/1.NPh.9.2.021904.
54. Korpisalo P, Hytönen JP, Laitinen JT, Laidinen S, Parviainen H, Karvinen H, Siponen J, Marjomäki V, Vajanto I, Rissanen TT, Ylä-Herttuala S. Capillary enlargement, not sprouting angiogenesis, determines beneficial therapeutic effects and side effects of angiogenic gene therapy. *Eur Heart J*. 2011;32:1664-1672. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq433.
55. Methner C, Mishra A, Golgotiu K, Li Y, Wei W, Yanez ND, Zlokovic B, Wang RK, Alkayed NJ, Kaul S, Iliff JJ. Pericyte constriction underlies capillary derecruitment during hyperemia in the setting of arterial stenosis. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*. 2019;317:H255-H263. Doi: 10.1152/ajpheart.00097.2019.
56. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Koch F, Werner A, Eder-Negrin P, Diéguez-Hurtado R, Adams RH, Baba HA, Schmidt H, Schuh K, Skryabin BV, Movahedi K, Schweda F, Kuhn M. Endothelial C-type natriuretic peptide acts on Pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure. *Circulation*. 2018;138(5):494-508. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033383.
57. Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, Sprague RS. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology (Bethesda)*. 2009;107-116. Doi: 10.1152/physiol.00038.2008.
58. Jaferzadeh K, Moon I, Bardyn M, Prudent M, Tissot JD, Rappaz B, Javidi B, Turcatti G, Marquet P. Quantification of stored red blood cell fluctuations by time-lapse holographic cell imaging. *Biomed Opt Express*. 2018;9(10):4714-4729. Doi: 10.1364/BOE.9.004714.
59. Premont RT, Reynolds JD, Zhang R, Stamler JS. Role of Nitric Oxide Carried by Hemoglobin in Cardiovascular Physiology: Developments on a Three-Gas Respiratory Cycle. *Circ Res*. 2020;126(1):129-158. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315626.
60. Ulker P, Sati L, Celik-Ozenci C, Meiselman HJ, Baskurt OK. Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes. *Biorheology*. 2009;46(2):121-132. Doi: 10.3233/BIR-2009-0532.
61. Kleinbongard P, Keymel S, Kelm M. New functional aspects of the L-arginine-nitric oxide metabolism within the circulating blood. *Thromb Haemost*. 2007;98(5):970-974.
62. Zhao Y, Wang X, Noviana M, Hou M. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018;50(7):621-634. Doi: 10.1093/abbs/gmy055.
63. Муравьев А.В. Роль газовых медиаторов (CO, NO и H₂S) в регуляции кровообращения: анализ участия микрореологии клеток крови // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 91–99. [Muravyov AV. The role of gas mediators (CO, NO and H₂S) in the regulation of blood circulation: analysis of the participation of microreology of blood cells. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(1):91-99. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-91-99.
64. Attrill E, Ramsay C, Ross R, Richards S, Sutherland B A, Keske M A, Eringa E, Premilovac D. Metabolicvascular coupling in skeletal muscle: A potential role for capillary pericytes? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(3):520-528. Doi: 10.1111/1440-1681.13208.
65. Hauck EF, Apostel S, Hoffmann JF, Heimann A, Kemp-ski O. Capillary flow and diameter changes during reperfusion after global cerebral ischemia studied by intravital video microscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(4):383-391. Doi: 10.1097/00004647-200404000-00003.
66. Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, Can A, Topalkara K, Dalkara T. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med*. 2009;15(9):1031-1037. Doi: 10.1038/nm.2022.
67. Fukada K, Kajiya K. Age-related structural alterations of skeletal muscles and associated capillaries. *Angiogenesis*. 2020;23(2):79-82. Doi: 10.1007/s10456-020-09705-1.
68. Sá-Pereira I, Brites D, Brito MA. Neurovascular unit: a focus on pericytes. *Mol Neurobiol*. 2012;45(2):327-47. Doi: 10.1007/s12035-012-8244-2.
69. Cardoso FL, Brites D, Brito MA. Looking at the blood-brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. *Brain Res Rev*. 2010;64(2):328-363. Doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.05.003.
70. Al Ahmad A, Taboada CB, Gassmann M, Ogunshola OO. Astrocytes and pericytes differentially modulate blood-brain barrier characteristics during development and hypoxic insult. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(2):693-705. Doi: 10.1038/jcbfm.2010.148.
71. Kurmann L, Okoniewski M, Ogunshola OO, Leeners B, Imthurn B, Dubey RK. Transcriptomic Analysis of Human Brain-Microvascular Endothelial Response to -Pericytes: Cell Orientation Defines Barrier Function. *Cells*. 2021;10(4):963. Doi: 10.3390/cells10040963.
72. Dohgu S, Takata F, Yamauchi A, Nakagawa S, Egawa T, Naito M, Tsuruo T, Sawada Y, Niwa M, Kataoka Y. Brain pericytes contribute to the induction and up-regulation of

- blood-brain barrier functions through transforming growth factor-beta production. *Brain Res.* 2005;1038(2):208-215. Doi: 10.1016/j.brainres.2005.01.027.
73. Shen W, Li S, Chung SH, Zhu L, Stayt J, Su T, Couraud PO, Romero IA, Weksler B, Gillies MC. Tyrosine phosphorylation of VE-cadherin and claudin-5 is associated with TGF- β 1-induced permeability of centrally derived vascular endothelium. *Eur J Cell Biol.* 2011;90(4):323-332. Doi: 10.1016/j.ejcb.2010.10.013.
74. Atis M, Akcan U, Altunsu D, Ayvaz E, Uğur Yılmaz C, Sarıkaya D, Temizyürek A, Ahışhalı B, Girouard H, Kaya M. Targeting the blood-brain barrier disruption in hypertension by ALK5/TGF-B type I receptor inhibitor SB-431542 and dynamin inhibitor dynasore. *Brain Res.* 2022;1794:148071. Doi: 10.1016/j.brainres.2022.148071.
75. Schumacher L, Slimani R, Zizmare L, Ehlers J, Kleine Borgmann F, Fitzgerald JC, Fallier-Becker P, Beckmann A, Grijfmer A, Meier C, El-Ayoubi A, Devraj K, Mittelbronn M, Trautwein C, Naumann U. TGF-Beta Modulates the Integrity of the Blood Brain Barrier In Vitro, and Is Associated with Metabolic Alterations in Pericytes. *Biomedicines.* 2023;11(1):214. Doi: 10.3390/biomedicines11010214.
76. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res.* 2005;97(6):512-523. Doi: 10.1161/01.RES.0000182903.16652.d7.
77. Sinha S, Santoro MM. New models to study vascular mural cell embryonic origin: implications in vascular diseases. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):481-491. Doi: 10.1093/cvr/cvy005.
78. Yamazaki T, Nalbandian A, Uchida Y, Li W, Arnold TD, Kubota Y, Yamamoto S, Ema M, Mukouyama YS. Tissue myeloid progenitors differentiate into pericytes through TGF-beta signaling in developing skin vasculature. *Cell Rep.* 2017;18(12):2991-3004. Doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.069.
79. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):21. Doi: 10.1186/s12929-018-0423-7.
80. Brandt MM, van Dijk CGM, Maringanti R, Chrifi I, Kramann R, Verhaar MC, Duncker DJ, Mokry M, Cheng C. Transcriptome analysis reveals microvascular endothelial cell-dependent pericyte differentiation. *Sci Rep.* 2019;9(1):15586. Doi: 10.1038/s41598-019-51838-x.
81. Durham JT, Dulmovits BM, Cronk SM, Sheets AR, Herman IM. Pericyte chemomechanics and the angiogenic switch: insights into the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(6):3441-3459. Doi: 10.1167/iovs.14-13945.
82. Iruela-Arispe ML, Davis GE. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation. *Dev Cell.* 2009;16(2):222-231. Doi: 10.1016/j.devcel.2009.01.013.
83. Cao R, Xue Y, Hedlund EM, Zhong Z, Tritsaris K, Ton-delli B, Lucchini F, Zhu Z, Dissing S, Cao Y. VEGFR1-mediated pericyte ablation links VEGF and PlGF to cancer-associated retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(2):856-861. Doi: 10.1073/pnas.0911661107.
84. Eilken HM, Diéguez-Hurtado R, Schmidt I, Nakayama M, Jeong HW, ArfH, Adams S, Ferrara N, Adams RH. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1. *Nat Commun.* 2017;8(1):1574. Doi: 10.1038/s41467-017-01738-3.
85. Errede M, Mangieri D, Longo G, Girolamo F, de Trizio I, Vimercati A, Serio G, Frei K, Perris R, Virgintino D. Tunneling nanotubes evoke pericyte/endothelial communication during normal and tumoral angiogenesis. *Fluids Barriers CNS.* 2018;15(1):28. Doi: 10.1186/s12987-018-0114-5.
86. Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, Ma Q, Winkler EA, Ramanathan A, Zlokovic BV. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun.* 2013;4:2932. Doi: 10.1038/ncomms3932.
87. Park DY, Lee J, Kim J, Kim K, Hong S, Han S, Kubota Y, Augustin HG, Ding L, Kim JW, Kim H, He Y, Adams RH, Koh GY. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun.* 2017;8:15296. Doi: 10.1038/ncomms15296.
88. Kisler K, Nelson AR, Rege SV, Ramanathan A, Wang Y, Ahuja A, Lazic D, Tsai PS, Zhao Z, Zhou Y, Boas DA, Sakadžić S, Zlokovic BV. Pericyte degeneration leads to neurovascular uncoupling and limits oxygen supply to brain. *Nat Neurosci.* 2017;20(3):406-416. Doi: 10.1038/nn.4489.
89. Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, Álvarez-Vallina L, Sanz L. Lipopolysaccharide Activates Toll-like Receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B Signaling Pathway and Proinflammatory Response in Human Pericytes. *J Biol Chem.* 2014;289(4):2457-2468. Doi: 10.1074/jbc.M113.521161.
90. Stark K, Eckart A, Haidari S, Tirniceriu A, Lorenz M, von Brühl M-L, Gärtner F, Khandoga AG, Legate KR, Pless R, Hepper I, Lauber K, Walzog B, Massberg S. Capillary and arteriolar pericytes attract innate leukocytes exiting through venules and 'instruct' them with pattern-recognition and motility programs. *Nat Immunol.* 2013;14(1):41-51. Doi: 10.1038/ni.2477.
91. Liu R, Lauridsen HM, Amezquita RA, Pierce RW, Jane-Wit D, Fang C, Pellowe AS, Kirkiles-Smith NC, Gonzalez AL, Pober JS. IL-17 Promotes Neutrophil-Mediated Immunity by Activating Microvascular Pericytes and Not Endothelium. *J Immunol.* 2016;197(6):2400-2408. Doi: 10.4049/jimmunol.1600138.
92. Gil E, Venturini C, Stirling D, Turner C, Tezera LB, Ercoli G, Baker T, Best K, Brown JS, Noursadeghi M. Pericyte derived chemokines amplify neutrophil recruitment across the cerebrovascular endothelial barrier. *Front Immunol.* 2022;13:935798. Doi: 10.3389/fimmu.2022.935798.
93. Török O, Schreiner B, Schaffénrath J, Tsai H-C, Maheshwari U, Stifter SA, Welsh C, Amorim A, Sridhar S, Utz SG, Mildenerger W, Nassiri S, Delorenzi M, Aguzzi A, Han MH, Greter M, Becher B, Keller A. Pericytes regulate vascular immune homeostasis in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(10):e2016587118. Doi: 10.1073/pnas.2016587118.
94. Ulusoy C, Sekerdag E, Yilmaz V, Yilmaz AB, Atak D, Vural A, Kucukali CI, Karaaslan Z, Kurtuncu M, Gursoy-Ozdemir Y, Tüzün E. Impact of autoimmune demyelinating brain disease sera on pericyte survival. *Arch Neuropsychiatry.* 2020;58(2):83-86. Doi: 10.29399/npa.27350.
95. Schmitt BM, Laschke MW, Rössler OG, Huang W, Scheller A, Menger MD, Ampofo E. Nerve/glia antigen (NG) 2 is a crucial regulator of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2018;1865(1):57-66. Doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.09.019.
96. Hough K, Curtiss ML, Blain TJ, Liu R-M, Trevor J, Deshane JS, Thannickal VJ. Airway Remodeling in Asthma. *Front Med.* 2020;7:191. Doi: 10.3389/fmed.2020.00191.
97. Johnson JR, Folestad E, Rowley JE, Noll EM, Walker SA, Lloyd CM, Rankin SM, Pietras K, Eriksson U, Fuxe J. Pericytes contribute to airway remodeling in a mouse model of chronic allergic asthma. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2015;308(7):L658-L671. Doi: 10.1152/ajplung.00286.2014.
98. Yamaguchi M, Hirai S, Tanaka Y, Sumi T, Tada M, Takahashi H, Watanabe A, Sakuma Y. Pericyte-myofibroblast transition in the human lung. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;528(2):269-275. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.091.
99. Picoli CC, Gonçalves B, Santos GS, Rocha BG, Costa AC, Resende RR, Birbrair A. Pericytes cross-talks within the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1876(2):188608. Doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188608.

100. Valdor R, García-Bernal D, Bueno C, Ródenas M, Moraleda J M, Macian F, Martínez S. Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells. *Oncotarget*. 2017;8(40):68614-68626. Doi: 10.18632/oncotarget.19804.
101. Kirchner P, Bourdenx M, Madrigal-Matute J, Tiano S, Diaz A, Bartholdy BA, Will B, Cuervo AM. Proteome-wide analysis of chaperone-mediated autophagy targeting motifs. *PLoS Biol*. 2019;17(5):e3000301. Doi: 10.1371/journal.pbio.3000301.
102. Arias E, Cuervo AM. Pros and Cons of Chaperone-Mediated Autophagy in Cancer Biology. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(1):53-66. Doi: 10.1016/j.tem.2019.09.007.
103. Molina ML, García-Bernal D, Martínez S, Valdor R. Autophagy in the Immunosuppressive Perivascular Microenvironment of Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):102. Doi: 10.3390/cancers12010102.
104. Grutzendler J, Nedergaard M. Cellular control of brain capillary blood flow: in vivo imaging veritas. *Trends Neurosci*. 2019;42(8):528-536. Doi: 10.1016/j.tins.2019.05.009.
105. Kornfield TE, Newman EA. Regulation of blood flow in the retinal trilaminar vascular network. *J Neurosci*. 2014;34(34):11504-11513. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1971-14.2014.
106. Borysova L, Wray S, Eisner D, Burdyga T. How calcium signals in myocytes and pericytes are integrated across in situ microvascular networks and control microvascular tone. *Cell Calcium*. 2013;54(3):163-174. Doi: 10.1016/j.ceca.2013.06.001.
107. Grant RI, Hartmann DA, Underly RG, Berthiaume AA, Bhat NR, Shih AY. Organizational hierarchy and structural diversity of microvascular pericytes in adult mouse cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(3):411-425. Doi: 10.1177/0271678X17732229.
108. Vanlandewijck M, He L, Mäe MA, Andrae J, Ando K, Del Gaudio F, Nahar K, Lebouvier T, Laviña B, Gouveia L, Sun Y, Raschperger E, Räsänen M, Zarb Y, Mochizuki N, Keller A, Lendahl U, Betsholtz C. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature*. 2018;554(7693):475-480. Doi: 10.1038/nature25739.
109. Vates GE, Takano T, Zlokovic B, Nedergaard M. Pericyte constriction after stroke: the jury is still out. *Nat Med*. 2010;16(9):959. Doi: 10.1038/nm0910-959.
110. Baek SH, Maiorino E, Kim H, Glass K, Raby BA, Yuan K. Single Cell Transcriptomic Analysis Reveals Organ Specific Pericyte Markers and Identities. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:876591. Doi: 10.3389/fcvm.2022.876591.
111. Kovacs-Oller T, Ivanova E, Bianchimano P, Sagdullaev BT. The pericyte connectome: spatial precision of neurovascular coupling is driven by selective connectivity maps of pericytes and endothelial cells and is disrupted in diabetes. *Cell Discov*. 2020;6:39. Doi: 10.1038/s41421-020-0180-0.
112. Payne L, Tewari BP, Dunkenberger L, Bond S, Savelli A, Darden J, Zhao H, Willi C, Kanodia R, Gude R, Powell MD, Oestreich KJ, Sontheimer H, Dal-Pra S, Chappell JC. Pericyte progenitor coupling to the emerging endothelium during vasculogenesis via connexin 43. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022;42(4):e96-e114. Doi: 10.1161/ATVBAHA.121.317324.
113. Ivanova E, Corona C, Eleftheriou CG, Bianchimano P, Sagdullaev BT. Retina-specific targeting of pericytes reveals structural diversity and enables control of capillary blood flow. *J Comp Neurol*. 2021;529(6):1121-1134. Doi: 10.1002/cne.25011.
114. Gonzales AL, Klug NR, Moshkforoush A, Lee JC, Lee FK, Shui B, Tsoukias NM, Kotlikoff MI, Hill-Eubanks D, Nelson MT. Contractile pericytes determine the direction of blood flow at capillary junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(43):27022-27033. Doi: 10.1073/pnas.1922755117.
115. Grubb S, Lauritzen M, Aalkjær C. Brain capillary pericytes and neurovascular coupling. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2021;254:110893. Doi: 10.1016/j.cbpa.2020.110893.
116. Biesecker KR, Srienc AI, Shimoda AM, Agarwal A, Bergles DE, Kofuji P, Newman EA. Glial Cell Calcium Signaling Mediates Capillary Regulation of Blood Flow in the Retina. *J Neurosci*. 2016;36(36):9435-9445. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1782-16.2016.
117. Rungta RL, Chaigneau E, Osmanski BF, Charpak S. Vascular Compartmentalization of Functional Hyperemia from the Synapse to the Pia. *Neuron*. 2018;99(2):362-375.e4. Doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.012.
118. Potente M, Makinen T. Vascular heterogeneity and specialization in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(8):477-494. Doi: 10.1038/nrm.2017.36.

Информация об авторах

Михайлов Павел Валентинович – д-р биол. наук, доцент кафедры спортивных дисциплин, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: mpv.yar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1491-3882.

Муравьев Алексей Васильевич – д-р биол. наук, профессор кафедры медико-биологических основ спорта, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: alexei.47@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5502-9164.

Тихомирова Ирина Александровна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой медицины, биологии, теории и методики обучения биологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru ORCID: 0000-0001-9521-4017.

Осетров Игорь Александрович – канд. биол. наук, доцент кафедры спортивных дисциплин, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского», г. Ярославль, Россия, e-mail: igos@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3269-2262.

Authors information

Mikhailov Pavel V. – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Sports Disciplines, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: mpv.yar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1491-3882.

Muravev Aleksei V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Medical and Biological Foundations of Sports, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: alexei.47@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5502-9164.

Tikhomirova Irina A. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head, Department of Medicine, Biology, Theory and Methods of Teaching Biology, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: tikhom-irina@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9521-4017.

Osetrov Igor A. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Sports Disciplines, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: igos@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3269-2262.

В. Н. НИКОЛЕНКО^{1,2}, А. С. МОШКИН³, М. А. ХАЛИЛОВ³,
А. Б. БОЧКАРЕВ³, Ч. ЛИ¹

Оценка гемодинамических показателей на основе результатов ультразвуковой доплерографии при различных вариантах положения сосудов в области бифуркации общих сонных артерий

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия
119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

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

E-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.09.23 г.; принята к печати 22.12.23 г.

Резюме

Введение. Ультразвуковая визуализация позволяет изучать влияние топографо-анатомической вариабельности магистральных сосудов шеи на гемодинамические показатели в области бифуркации общей сонной артерии (ОСА). **Цель** – оценить значимость изменений гемодинамических показателей на уровне магистральных артерий вблизи бифуркации общей сонной артерии при различных вариантах взаимного положения сосудов по результатам ультразвуковой доплерографии. **Материал и методы.** Обследованы 865 добровольцев с использованием SonoAce R7 и Logiq F6. Результаты обобщались, систематизировались и обрабатывались в электронных таблицах Microsoft Excel 2007, подвергались статистическому анализу. Среди участников выделено 5 основных вариантов взаимного положения сосудов: А – типичное; Б – наружная сонная артерия (НСА) располагается вентрально; В – латеральное положение наружной сонной артерии; Г – расхождение или пересечение сонных артерий вблизи бифуркации; Д – совместное медиальное отклонение обеих сонных артерий. **Результаты.** Всего оценены 1730 сосудистых комплексов. Наименьшая величина диаметра наружных сонных артерий была отмечена в группах А и Б – 3,10 мм. Наибольшее значение диаметра внутренних сонных артерий (ВСА) было в группе Д – 4,20 мм, в группе Б – 4,10 мм. Диаметр общих сонных артерий в группах А и Б составил – 5,50 мм, в группах Г и Д – 5,60 мм, а в группе В – 5,70 мм. Объемная скорость кровотока имела большие значения в группе Д. Наименьшие показатели объемной скорости кровотока, отмечены в группе А, для общих сонных и внутренних сонных артерий – в группе Г. **Выводы.** Наименьшая средняя и медианная величина диаметра наружных сонных артерий была отмечена при типах А и Б. Наибольшее значение медианы диаметра внутренних сонных артерий было в группе Д (4,20 мм). Медианное значение диаметра общих сонных артерий было максимальным в группе В (5,70 мм). Представленные результаты наблюдения демонстрируют влияние анатомической вариации на морфометрические и функциональные характеристики сосудистого русла, отражающиеся в изменении расчетной объемной скорости кровотока.

Ключевые слова: анатомическая вариация, сонные артерии, гемодинамика

Для цитирования: Николенко В. Н., Мошкин А. С., Халилов М. А., Бочкарев А. Б., Ли Ч. Оценка гемодинамических показателей на основе результатов ультразвуковой доплерографии при различных вариантах положения сосудов в области бифуркации общих сонных артерий. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024; 23(2): 15–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-15-23.

V. N. NIKOLENKO^{1, 2}, A. S. MOSHKIN³, M. A. KHALILOV³,
A. B. BOCHKAREV³, Zh. LI¹

Assessment of hemodynamic parameters based on the results of ultrasound Dopplerography in different variants of the position of vessels in the area of bifurcation of the common carotid arteries

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

8, p. 2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119992

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

³ Turgenev Oryol State University, Orel, Russia

95, Komsomolskaya str., Orel, Russia, 302026

Received 10.09.23; accepted 22.12.23

Summary

Introduction. Ultrasound imaging allows us to study the influence of topographic and anatomical variability of the main vessels of the neck on hemodynamic parameters in the area of bifurcation of the common carotid artery (CCA). **Aim.** To assess the significance of changes in hemodynamic parameters on the damage of the main arteries near the bifurcation of the common carotid artery in different variants of the mutual position of vessels according to the results of ultrasound Dopplerography. **Materials and methods.** 865 volunteers were examined using SonoAce R7 and Logiq F6. The results were summarized, systematized and processed in Microsoft Excel 2007 spreadsheets and subjected to statistical analysis. Among the participants, 5 main variants of the mutual position of the vessels were identified: А – typical; Б – the external carotid artery (ECA) is located ventrally; В – the lateral position of the external carotid artery; Г – divergence or intersection of the carotid arteries near bifurcation; Д – joint medial deviation of both carotid arteries. **Results.** A total of 1730 vascular complexes were evaluated. The smallest diameter of the external carotid arteries was observed in groups А and В – 3.10 mm. The largest value of the diameter of the internal carotid arteries (ICA) was in group Д – 4.20 mm and in group В – 4.10 mm. The diameter of the common carotid arteries in groups А and В was 5.50 mm, in groups Д and Д – 5.60 mm, and in group В – 5.70 mm. The volume velocity of blood flow had higher values in group Д. The lowest indicators of volumetric blood flow velocity were noted in group А, for common carotid and internal carotid arteries – in group Г. **Conclusions.** The smallest average and median diameter of the external carotid arteries was observed in types А and В. The highest median diameter of the internal carotid arteries was in group Д (4.20 mm). The median value of the diameter of the common carotid arteries was the maximum in group В (5.70 mm). The presented observation results demonstrate the effect of anatomical variation on the morphometric and functional characteristics of the vascular bed, reflecting the change in the calculated volumetric velocity of blood flow.

Keywords: anatomical variation, carotid arteries, hemodynamics

For citation: Nikolenko V. N., Moshkin A. S., Khalilov M. A., Bochkarev A. B., Li Zh. Assessment of hemodynamic parameters based on the results of ultrasound Dopplerography in different variants of the position of vessels in the area of bifurcation of the common carotid arteries. 2024;23(2):15–23. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-15-23.

Введение

Магистральные сосуды обладают выраженной анатомической изменчивостью, обусловленной множеством факторов [1, 2]. Одни из наиболее сложных биомеханических взаимодействий определяются между позвоночником и магистральными артериями шеи [3]. Одной из клинически актуальных задач является оценка гемодинамических изменений и факторов, влияющих на их развитие [4–6]. Современные диагностические методы позволяют прижизненно получать детализированную информацию о состоянии сосудистых магистралей и их морфологической структуре [7, 8]. Совершенствование внутрисосудистых и малоинвазивных хирургических вмешательств опираются на подробные диагностические сведения [9–11]. Высокая детализация и качество диагностических изображений позволяют своевременно выявлять жизнеугрожающие осложнения [12]. Одним из широко распространенных, эффективных, безопасных методов, доступных в клинической прак-

тике для детализированной оценки анатомии сосудистых и мягкотканых структур, является метод ультразвуковой визуализации [13]. Ультразвуковая визуализация позволяет изучать влияние топографо-анатомической вариабельности магистральных сосудов шеи на гемодинамические показатели в области бифуркации общей сонной артерии.

Цель – оценить значимость изменений гемодинамических показателей на уровне магистральных артерий вблизи бифуркации общей сонной артерии при различных вариантах взаимного положения сосудов по результатам ультразвуковой доплерографии.

Материал и методы исследования

Изучение артерий шеи проводили амбулаторно по стандартной методике с использованием ультразвуковых сканеров SonoAce R7 и Logiq F6, оснащенных мультисекторными цифровыми линейными датчиками с рабочими частотами 5–12 МГц. В исследовании участвовали 865 добровольцев, со сред-

Диаметры ОСА, ВСА и НСА при различных вариантах взаимного положения сосудов в области бифуркации общей сонной артерии среди всех участников

Table 1

The diameters of the CCA, ICA and ECA in different variants of the relative position of vessels in the area of bifurcation of the common carotid artery among all participants

Тип взаимного положения сосудов	Статистический показатель	Диаметр ОСА, мм	Диаметр ВСА, мм	Диаметр НСА, мм
А	M±m	5,60±0,61	4,05±0,42	3,15±0,35
	Me	5,50	4,00	3,10
	Q1-Q3	5,00-6,00	3,70-4,40	2,80-3,40
	σ	1,17	0,54	0,44
	CV, %	20,87	13,29	13,90
Б	M±m	5,62±0,61	4,10±0,44	3,14±0,35
	Me	5,50	4,10	3,10
	Q1-Q3	5,10-6,10	3,70-4,50	2,80-3,40
	σ	0,78	0,56	0,44
	CV, %	13,93	13,53	14,15
В	M±m	5,74±0,62	4,08±0,42	3,22±0,34
	Me	5,70	4,00	3,20
	Q1-Q3	5,20-6,30	3,70-4,40	2,90-3,50
	σ	0,76	0,53	0,44
	CV, %	13,27	12,93	13,55
Г	M±m	5,61±0,53	4,17±0,44	3,23±0,38
	Me	5,60	4,00	3,20
	Q1-Q3	5,20-5,93	3,80-4,40	2,90-3,50
	σ	0,68	0,58	0,49
	CV, %	12,04	13,96	15,20
Д	M±m	5,68±0,54	4,23±0,43	3,22±0,39
	Me	5,60	4,20	3,20
	Q1-Q3	5,20-6,10	3,90-4,60	2,90-3,60
	σ	0,71	0,54	0,49
	CV, %	12,45	12,75	15,22

ним возрастом 56,9±10,4 лет (от 18 до 88 лет). Нами было обследовано 569 женщин и 296 мужчин. Всего в результате проведенного обследования пациентов были получены данные о 1730 сосудистых комплексах. Среди женщин проанализировано 1138 сосудов, у мужчин – 592.

Для дифференциации типов взаимного положения сосудов в области бифуркации общей сонной артерии были выделены 5 основных вариантов:

А – типичное взаимное положение сосудов с изначальным медианным положением наружной сонной артерии;

Б – вариант, при котором наружная сонная артерия располагается вентральнее внутренней сонной артерии;

В – характеризуется латеральным положением наружной сонной артерии относительно внутренней сонной;

Г – вариант с расхождением или пересечением сонных артерий вблизи бифуркации;

Д – случаи совместного медиального отклонения обеих сонных артерий дистальнее бифуркации.

Для каждого сосудистого комплекса определили тип взаимного отношения сосудов в области бифуркации общей сонной артерии, проводили оценку показателей гемодинамики в режиме импульсно-волновой доплерографии. Полученные результаты обобщались, систематизировались и обрабатывались в электронных таблицах Microsoft Excel 2007, а последующие сведения подвергались статистическому анализу в IBM SPSS Statistics 20. Выполнялся расчет среднего значения и ошибки среднего (M±m), медианы (Me), первого, третьего квартилей распределения результатов [Q1-Q3], стандартного отклонения (σ), коэффициента вариации (CV, %). Анализируемые значения имели признаки нормального распределения, демонстрировали высокую степень достоверности при оценке по одновыборочному t-критерию Стьюдента, значение P<0,05.

Средняя скорость кровотока на уровне ОСА, ВСА и НСА при различных вариантах взаимного положения сосудов в области бифуркации общей сонной артерии среди всех участников

Table 2

The average blood flow rate at the level of CCA, ICA and ECA with different variants of the relative position of vessels in the area of bifurcation of the common carotid artery among all participants

Тип взаимного положения сосудов	Статистический показатель	Средн. Скор. ОСА, см/с	Средн. Скор. ВСА, см/с	Средн. Скор. НСА, см/с
А	M±m	25,89±6,49	32,53±9,14	29,16±8,90
	Me	25,28	31,14	27,40
	Q1-Q3	19,95-30,53	23,96-38-73	21,36-35,39
	σ	8,53	13,10	12,24
	CV, %	32,95	40,25	41,99
Б	M±m	25,80±6,59	32,99±8,85	29,68±9,20
	Me	25,26	31,50	28,43
	Q1-Q3	20,34-30,29	25,63-39,55	21,64-36,54
	σ	8,75	11,75	11,70
	CV, %	33,90	35,62	39,41
В	M±m	24,75±6,13	31,23±8,42	30,53±9,06
	Me	23,88	29,73	29,81
	Q1-Q3	19,49-29,15	23,23-38,05	22,47-36,33
	σ	8,13	10,89	11,72
	CV, %	32,86	34,85	38,39
Г	M±m	24,77±6,90	28,13±8,62	27,80±8,48
	Me	23,34	26,56	27,28
	Q1-Q3	19,12-30,50	20,20-35,62	19,96-34,55
	σ	8,73	11,00	11,07
	CV, %	35,24	39,10	39,84
Д	M±m	26,33±6,39	30,62±7,38	30,73±9,28
	Me	25,39	29,53	30,26
	Q1-Q3	21,17-31,28	23,98-35,83	21,42-37,73
	σ	8,00	9,47	11,74
	CV, %	30,38	30,93	38,21

Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемые данные в наблюдении оценивались комплексно, без уточнения стороны визуализации и пола участников наблюдения. При расчете и последующей оценке объемной скорости кровотока существенную роль играет величина диаметра изучаемых сосудов. Общие сведения о результатах морфометрии артерий в исследовании представлены в табл. 1.

В результате анализа было отмечено, что в большинстве случаев коэффициент вариации составлял 12–14 % с несколько большими значениями в группе Д для наружных сонных артерий – 15,22 % и для ОСА в группе А – 20,87 %.

Наименьшая средняя и медианная величина диаметра наружных сонных артерий была отмечена в группах А и Б (Me – 3,10 мм), в остальных группах медианное значение составило 3,20 мм.

Наибольшее медианное значение внутренних сонных артерий было зарегистрировано в группе

Д – 4,20 мм, в группе Б – 4,10 мм, а в остальных случаях – 4,00 мм.

Медианное значение полученных данных для диаметра общих сонных артерий в группах А и Б составило 5,50 мм, в группах Г и Д – 5,60 мм, а в группе В имело максимальное значение – 5,70 мм.

Следующим этапом комплексного анализа гемодинамических показателей было вычисление средней скорости кровотока (табл. 2) и объемной скорости кровотока (табл. 3).

Представленные результаты расчета средней скорости кровотока различались слабо при сравнении данных для каждого сосуда в группах с вариацией результатов CV – 30–40 %.

Изменения данных объемной скорости кровотока демонстрировали наибольшие значения для всех сосудов в группе Д. Результаты, близкие к максимальным значениям, были получены для внутренних сонных артерий в группе Б, для наружных сонных артерий – в группе В.

Объемная скорость кровотока на уровне ОСА, ВСА и НСА при различных вариантах взаимного положения сосудов в области бифуркации общей сонной артерии среди всех участников

Table 3

Volumetric blood flow velocity at the level of CCA, ICA and ECA with different variants of the relative position of vessels in the area of bifurcation of the common carotid artery among all participants

Тип взаимного положения сосудов	Статистический показатель	Объемная скорость ОСА, мл/мин	Объемная скорость ВСА, мл/мин	Объемная скорость НСА, мл/мин
А	M±m	370,91±94,00	247,09±69,27	138,02±51,44
	Me	356,58	233,01	126,44
	Q1-Q3	289,10-445,41	188,53-289,61	89,6-169,97
	σ	120,86	92,84	71,59
	CV, %	32,58	37,57	51,87
Б	M±m	375,04±96,41	257,08±70,29	139,10±50,90
	Me	359,98	245,07	130,03
	Q1-Q3	293,06-446,19	194,04-306,88	90,63-173,45
	σ	127,91	91,23	67,21
	CV, %	34,11	35,49	48,32
В	M±m	379,79±99,18	243,80±69,29	150,86±53,16
	Me	356,79	229,11	144,77
	Q1-Q3	291,78-441,85	181,11-291,52	101,17-185,11
	σ	145,63	99,01	69,83
	CV, %	38,34	40,61	46,29
Г	M±m	358,33±95,39	231,03±78,10	136,68±46,82
	Me	341,36	217,51	138,19
	Q1-Q3	278,20-417,67	151,85-282,97	87,08-167,09
	σ	123,70	103,63	62,00
	CV, %	34,52	44,86	45,36
Д	M±m	395,54±91,36	257,89±68,82	152,10±55,49
	Me	379,43	244,89	147,92
	Q1-Q3	321,10-446,10	207,38-298,79	102,34-189,96
	σ	129,85	91,33	71,25
	CV, %	32,91	35,42	46,84

Наименьшие показатели объемной скорости кровотока на уровне наружных сонных артерий были отмечены в группе А, для общих сонных и внутренних сонных артерий – в группе Г.

Статистический анализ был продолжен сравнением попарно групп участников наблюдения с учетом диагностированного типа взаимного отношения сосудов в области бифуркации общей сонной артерии. Общие сведения о значении p при расчете t -критерия Стьюдента представлены в табл. 4.

При сравнении групп парами не было отмечено статистически значимых показателей p для объемной и средней скорости кровотока среди всех изучаемых сосудов.

Сравнение диаметра общих сонных артерий демонстрировало статистически значимые различия величин для пар групп: А–В, Б–В со значениями p 0,026–0,027.

Диаметры внутренних сонных артерий статистически значимо различались для пар групп: А–Д,

Б–Д, В–Д со значениями p 0,001–0,025. Сравнение диаметров наружных сонных артерий демонстрировало значимые различия для пар групп: А–В, Б–В со значениями p 0,01–0,017.

Изучение анатомической вариации магистральных артерий проводится с использованием различных методов прижизненной визуализации с применением компьютерной и магнитно-резонансной томографии [9, 14], ультразвуковой визуализации [15]. При анализе секционного материала магистральных артерий шеи и головы исследователи сосредоточены на вариативности строения, физических характеристиках сосудов [1, 2], описывая их развитие и возрастную изменчивость. В частности, вопрос индивидуальной изменчивости магистральных артерий остается актуальным в настоящее время, в том числе при совершенствовании методов эндоваскулярной хирургии [16].

Кроме описательных характеристик положения сосудов анализ вариантной анатомии сонных артерий

Значения p при расчете t -критерия Стьюдента при оценке статистической значимости различий между группами участников в наблюдении

Table 4

The p values when calculating the Student's t -test when evaluating the statistical significance of differences between groups of participants in the observation

Изучаемый показатель	Сравниваемые пары групп наблюдения									
	А-Б	А-В	А-Г	А-Д	Б-В	Б-Г	Б-Д	В-Г	В-Д	Г-Д
Диаметр ОСА	0,800	0,026*	0,954	0,343	0,027*	0,915	0,415	0,140	0,440	0,491
Средн. Скор. ОСА	0,799	0,107	0,394	0,430	0,080	0,336	0,539	0,987	0,075	0,215
Объемная скорость ОСА	0,563	0,760	0,226	0,681	0,635	0,277	0,150	0,193	0,318	0,055
Диаметр ВСА	0,121	0,425	0,103	0,001*	0,595	0,360	0,025*	0,242	0,012*	0,457
Средн. Скор. ВСА	0,799	0,107	0,394	0,430	0,080	0,336	0,539	0,987	0,075	0,215
Объемная скорость ВСА	0,563	0,760	0,226	0,681	0,635	0,277	0,150	0,193	0,318	0,055
Диаметр НСА	0,676	0,017*	0,168	0,141	0,010*	0,126	0,100	0,863	0,976	0,901
Средн. Скор. НСА	0,799	0,107	0,394	0,430	0,080	0,336	0,539	0,987	0,075	0,215
Объемная скорость НСА	0,563	0,760	0,226	0,681	0,635	0,277	0,150	0,193	0,318	0,055

* – статистически значимые различия с $p < 0,05$.

проводился с оценкой их взаимного отношения с учетом угловых характеристик [17, 18], оказывающих значительное влияние на успешность проведения хирургических вмешательств. Оценка морфометрических параметров сосудов при патоморфологических исследованиях позволяет эффективно оценивать множество характеристик бифуркации общей сонной артерии [19], но фактические данные измерений существенно отличаются от результатов прижизненного анализа.

Многие авторы активно используют прижизненную диагностику при персонифицированной адаптации хирургического лечения пациентов, планировании оперативных доступов и при выборе оптимальных способов эндоваскулярных вмешательств [10, 11, 20]. Монографии, посвященные вопросам ультразвуковой ангиологии, содержат сведения о диаметрах магистральных артерий без дифференциации на вариативность строения сосудистого русла и регионарных особенностей среди населения [21, 22]. Научные работы, описывающие гемодинамические изменения в области бифуркации сонных артерий, отражают физические процессы изучаемой области [5, 6, 21, 23, 24]. Публикации, посвященные описанию клинических случаев и прижизненной диагностике, сдержанно отражают вариативность показателей гемодинамики [7, 9, 20, 25], но раскрывают важные особенности хирургического лечения.

В своей работе мы на основе опыта предыдущих исследований и с учетом работ схожей тематики уточняем один из вопросов индивидуальной изменчивости магистральных артерий шеи в связи с различными вариантами их взаимного положения. Представленная нами классификация взаимного положения сосудов проста для интерпретации и практического использования, включает в себя пять наиболее распространенных вариантов.

Наименьший средний диаметр общих сонных артерий был отмечен для типа А – $5,60 \pm 0,61$ мм,

наибольший для типа В – $5,74 \pm 0,62$ мм. Для внутренних сонных артерий наименьший диаметр был отмечен для типа А – $4,05 \pm 0,42$ мм, при этом наибольший диаметр был отмечен при типе Д – $4,23 \pm 0,43$ мм. Средний диаметр наружной сонной артерии в нашем наблюдении был подвержен наименьшей вариативности с минимальным значением при типе Б – $3,14 \pm 0,35$ мм и наибольшим значением для типа Г – $3,23 \pm 0,38$ мм.

Средняя скорость кровотока рассчитывалась с учетом максимальной и минимальной скорости кровотока и индексов гемодинамики, она необходима для вычисления объемной скорости кровотока для каждого сосуда. Наименьшая средняя скорость кровотока на уровне общей сонной артерии была отмечена для типа В – $24,75 \pm 6,13$ см/мин, наибольшее значение было выявлено при типе Д – $26,33 \pm 6,39$ см/с. При оценке средней скорости кровотока на уровне внутренней сонной артерии было отмечено, что наименьшее значение показателя было для типа Г – $28,13 \pm 8,62$ см/с, наибольшее значение показателя зарегистрировано при типе Б – $32,99 \pm 8,85$ см/с.

Объемная скорость кровотока является наиболее важным показателем для оценки состоятельности церебральной гемодинамики. Наибольшее значение объемной скорости кровотока было получено на уровне общей сонной артерии для типа Д – $395,54 \pm 91,36$ мл/мин, а наименьший средний результат при типе Г – $358,33 \pm 95,39$ мл/мин. На уровне внутренней сонной артерии средние показатели объемной скорости кровотока оказались близки для типов Б и Д – $257,08$ – $257,89$ мл/мин, а наименьшее значение отмечено для типа Г – $231,03 \pm 78,10$ мл/мин. При оценке объемной скорости кровотока на уровне наружной сонной артерии наибольший показатель был выявлен при типе Д – $152,10 \pm 55,49$ мл/мин, наименьший результат при типе Г – $136,68 \pm 46,82$ мл/мин.

Непосредственно в клинической практике важна индивидуальная вариативность сосудистого русла,

которая оказывает значительное влияние на физические характеристики кровотока, детальный анализ его возможен с использованием современных методов моделирования и математического анализа [8, 24]. Локальные изменения гемодинамики являются важным фактором, влияющим на сосудистую стенку в широком диапазоне физических характеристик [2, 4, 6].

С развитием информационных технологий накопление объективных данных об анатомической изменчивости при доступных клинических методах исследований позволяет разрабатывать более современные средства обработки и анализа диагностических данных [23, 25, 26]. Представленные в нашем наблюдении результаты позволяют совершенствовать средства обработки клинической информации, опираясь на закономерности освещенных разновидностей анатомической вариации.

Выводы

Объемная скорость кровотока является одним из наиболее объективных показателей, отражающих эффективность работы магистральных сосудов. В большинстве случаев морфометрические параметры сосудов имели схожие диапазоны вариации до 15 %. Для общей сонной артерии при типе А взаимного положения сосудов CV составил 20,87 %. Наименьшая средняя и медианная величина диаметра наружных сонных артерий была отмечена при типах А и Б взаимного положения сосудов. Наибольшее значение медианы диаметра внутренних сонных артерий было отмечено в группе Д – 4,20 мм. Медианное значение диаметра общих сонных артерий было максимальным в группе В – 5,70 мм. Результаты расчета средней скорости кровотока, при сравнении данных для каждого сосуда, имели показатель CV 30–40 %. Изменения данных объемной скорости кровотока демонстрировали наибольшие значения для всех сосудов в группе Д. Наименьшие показатели объемной скорости кровотока на уровне наружных сонных артерий были отмечены в группе А, для общих сонных и внутренних сонных артерий – в группе Г.

Представленные результаты наблюдения демонстрируют влияние анатомической вариации на морфометрические и функциональные характеристики сосудистого русла, отражающиеся в изменении расчетной объемной скорости кровотока.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол

№ 25 от 16 ноября 2022 г.). Подробная информация содержится в Правилах для авторов. / The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when necessary. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Turgenev Orel State University (Protocol № 25, November 16, 2022). Please refer to the Authors' Guidelines for detailed information.

Литература / References

1. Николенко В.Н., Фомкина О.А., Гладиллин Ю.А. Анатомия внутричерепных артерий вертебробазиллярной системы. – М.: Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 2014. – 108 с. [Nikolenko VN, Fomkina OA, Gladilin YuA. Anatomy of intracranial arteries of the vertebrobasilar system. Moscow, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2014:108. (In Russ.)].
2. Николенко В.Н., Фомкина О.А. Деформационно-прочностные параметры артерий головного мозга во II периоде зрелого возраста // Сеченовский вестн. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 41–46. [Nikolenko VN, Fomkina OA. Deformation-strength parameters of arteries of the brain in the II period of mature age. Sechenov Med J. 2019;10(1):41-46. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/22187332.2019.1.41-46.
3. Zhandarov K, Blinova E, Ogarev E, Sheptulin D, Terekhina E, Telpukhov V, Vasil'ev Y, Nelipa M, Kytko O, Chilikov V, Panyushkin P, Drakina O, Meilanova R, Mirontsev A, Shimanovsky D, Bogoyavlenskaya T, Dydykin S, Nikolenko V, Kashtanov A, Aliev V, Kireeva N, Enina Y. Intervertebral Canals and Intracanal Ligaments as New Terms in Terminologia anatomica. *Diagnostics*. 2023;13(17):2809. Doi: 10.3390/diagnostics13172809.
4. Довгьялло Ю.В. Возрастная изменчивость величины просвета внутренних сонных артерий // Морфол. альманах им. В. Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 30–34. [Dovgyallo YuV. Age variability of the lumen of the internal carotid arteries. *Morphol Almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2021;19(3):30-34. (In Russ.)].
5. Доль А.В., Иванов Д.В., Бахметьев А.С. и др. Численное исследование влияния стеноза внутренних сонных артерий на гемодинамику артерий виллизиевого круга // Рос. журн. биомех. – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 356–368. [Dol AV, Ivanov DV, Bakhmetyev AS, Kireev SI, Maistrenko DN, Gudz AA. Influence of the internal carotid arteries stenosis on the hemodynamics of the circle of Willis communicating arteries: a numerical study. *Russ J Biomech*. 2021;25(4):356-368. (In Russ.)]. Doi: 10.15593/RZhBiomeh/2021.4.01.
6. Гавриленко А.В., Николенко В.Н., Аль-Юсеф Н.Н. и др. Корреляция между морфологическими и биомеханическими особенностями и атеросклерозом сонных артерий // Наука и инновации в мед. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 160–163. [Gavrilenko AV, Nikolenko VN, Al-Yusef NN, Zharikova TS, Bulatova LR, Li Zhi. Correlation between morphological and biomechanical features and carotid atherosclerosis. *Sci Innov Med*. 2022;7(3):160-163. (In Russ.)]. Doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-160-163.
7. Результаты хирургического и консервативного лечения пациентов с асимптомной патологической извитостью внутренних сонных артерий / Батрашов В.А., Юдаев С.С., Землянов А.В., Марынич А.А. // Вестн. Нац. мед.-хир. центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 38–41. [Batrashov VA, Yudaev SS, Zemlyanov AV, Marynich AA. Evaluation of surgical intervention and conservative treatment in asymptomatic patients with pathologi-

cal tortuosity of internal carotid arteries. *Bull National Med Surg Center Pirogov*. 2022;17(3):38-41. (In Russ.]. Doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_38.

8. Структура нестационарного течения в пространственно-извитой модели общей сонной артерии со стенозом: численное исследование / Гатаулин Я.А., Зайцев Д.К., Смирнов Е.М., Юхнев А.Д. // *Росс. журн. биомех.* – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 69–78. [Gataulin YaA, Zaitsev DK, Smirnov EM, Yukhnev AD. The structure of unsteady flow in a spatially convoluted model of a common carotid artery with stenosis: a numerical study. *Russ J Biomech*. 2019;23(1):69-78. (In Russ.)].

9. Компьютерно-томографическая ангиография в планировании реконструктивных операций на внутренних сонных артериях / Вишнякова М.В., Пронин И.Н., Ларьков Р.Н., Загаров С.С. // *Диагност. и интервенц. радиол.* – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 11–19. [Vishnyakova MV, Pronin IN, Larkov RN, Zagarov SS. Computed tomography angiography in the planning of reconstructive operations on internal carotid arteries. *Diagnost Intervent Radiol*. 2016;10(3):11-19. (In Russ.)]. Doi: 10.25512/DIR.2016.10.3.01.

10. Гавриленко А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Куклин А.В. и др. Малоинвазивная хирургия сонных артерий // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2021. – № 6-2. – С. 59–64. [Gavrilenko AV, Al-Yusef NN, Kuklin AV, Magomedova GF, Krainik VM. Minimally invasive surgery of the carotid arteries. *Russ J Surg*. 2021;(6-2):59-64. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/hirurgia202106259.

11. Жихарев В.А., Степанов И.В., Ольшанский М.С. Вариативность прижизненной анатомии наружной сонной артерии и ее значение в рентгенэндоваскулярной хирургии // *Кардиоваск. тер. и профил.* – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 94. [Zhikharev VA, Stepanov IV, Olshansky MS. Variability of the intravital anatomy of the external carotid artery and its significance in X-ray endovascular surgery. *Cardiovasc Ther Prevent*. 2022;21(S2):94. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1728-880-2022-S2:3-190.

12. Антонов Г.И., Чмутин Г.Е., Миклашевич Э.Р. и др. Диссекция и разрыв сонной артерии как осложнения стентирования брахиоцефальных артерий // *Госпитальная мед.: наука и практика.* – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 5–9. [Antonov GI, Chmutin GE, Miklashevich ER, Stamboltsyan GA, Gladyshev SYu, Zulfeva DU. Carotid artery dissection and blowout as a brachiocephalic arteries stenting complications. *Hospital Med: Sci Pract*. 2021;4(1):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.91.75.001.

13. Крайник В.М., Новиков Д.И., Зайцев А.Ю. и др. Опыт клинического применения ультразвуковой навигации для выполнения блокады шейного сплетения в реконструктивной хирургии сонных артерий // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2019. – Т. 16, №1. – С. 35–41. [Krainik VM, Novikov DI, Zaitsev AYu, Kozlov SP, Gavrilenko AV, Kuklin AV. Experience of clinical use of ultrasound guidance for cervical plexus block in reconstructive carotid surgery. *Bull Anesthesiol Resusc*. 2019;16(1):35-41. (In Russ.)]. Doi: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-35-41.

14. Moshkin AS. Questions of surgical anatomy features of the common carotid artery. *Medicus*. 2020;32(2):73-74.

15. Дербилова В.П., Виноградов Р.А., Капран Т.И. и др. Анатомия и геометрия бифуркации общей сонной артерии // *Клин. физиол. кровообращ.* – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 25–32. [Derbilova VP, Vinogradov RA, Kapran TI, Zakharov YuN, Borisov VG, Vinogradova ER, Sukhoruchkin PV, Baryshev AG. Anatomy and geometry of bifurcation of the common carotid artery. *Clin Physiol Blood Circ*. 2022;19(1):25-32. (In Russ.)]. Doi: 10.24022/1814-6910-2022-19-1-25-32.

16. Возможности эндоваскулярной хирургии в коррекции стенотических поражений внутренней сонной арте-

рии при сложных анатомических условиях / Белый А.И., Суслов Е.С., Ефимов В.В., Федорченко А.Н. // *Инновац. мед. Кубани.* – 2022. – № 1(25). – С. 53–60. [Beliy AI, Suslov ES, Efimov VV, Fedorchenko AN. Scope of endovascular surgery in correction of stenotic lesions of the internal carotid artery in complex anatomic conditions. *Innov Med Kuban*. 2022;(1):53-60. (in Russ.)]. Doi: 10.35401/2500-0268-2022-25-1-53-60.

17. Del Brutto VJ, Dong C, Cullison K, Caunca MR, Simonetto M, Cabral DE, Gutierrez J, Elkind MSV, Sacco RL, Rundek T. Internal Carotid Artery Angle Variations are Poorly Explained by Vascular Risk Factors: The Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31(8):106540. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106540.

18. Qin XH, Zhang H, Mi WD. Anatomic relationship of the internal jugular vein and the common carotid artery in Chinese people. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(22):3226-3230.

19. Самотёсов П.А., Левенец А.А., Кан И.В. и др. Вариабельная анатомия бифуркации общих сонных артерий у мужчин // *Сиб. мед. журн.* – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 31–33. [Samotesov PA, Levenets AA, Kan IV, Shnyakin PG, Russian AN, Makarov AF, Avdeev AI. Variant anatomy of bifurcation of common carotid arteries in men. *Sib Med J*. 2012;112(5):31-33. (In Russ.)].

20. Простов И.И., Забазнов К.Г., Смартыгина Е.О. и др. Вариант анатомии экстракраниального отдела внутренней сонной артерии // *Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова.* – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 109–112. [Prostov II, Zabaznov KG, Smartygina EO, Kanzurov RN, Yudin VA, Nemirovich MV, Blinov IM. Variant of the anatomy of the extracranial department of the internal carotid artery. *Bull Nat Med Surg Center Pirogov*. 2021;16(3):109-112. (In Russ.)]. Doi: 10.25881/20728255_2021_16_3_109.

21. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реал Тайм, 2007. – 398 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. Moscow, Real Time, 2007:398. (In Russ.)].

22. Заднепровская В.В., Ловрикова М.А., Заднепровская А.Н. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний головы и шеи: учеб. пособие / В.В. Заднепровская, М.А. Ловрикова, А.Н. Заднепровская. – Хабаровск: Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения. Министерство здравоохранения Хабаровского края, 2018. – 208 с. [Zadneprovskaya VV, Lavrikova MA, Zadneprovskaya AN. Ultrasound diagnostics of vascular diseases of the head and neck. Khabarovsk, Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, 2018:208. (In Russ.)].

23. Цветкова Н.В., Случанко Е.И. Компьютерное моделирование влияния атеросклеротического процесса во внутренней сонной артерии на гемодинамику брахиоцефальных артерий и виллизиева круга // *Вестн. совр. клин. мед.* – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 73–80. [Tsvetkova NV, Sluchanko EI. Computer simulation of atherosclerotic process influence in the internal carotid artery on the hemodynamics of brachiocephal arteries and the circle of willisian. *Bull Contemp Clin Med*. 2022;15(5):73-80. (In Russ.)]. Doi: 10.20969/VSKM.2022.15(5).73-80.

24. Численный анализ гемодинамики в сонной артерии с учетом персонализированного подхода и различных моделей крови / Хайруллин А.Р., Байдаров А.А., Породииков А.А., Кучумов А.Г. // *Master's J.* – 2020. – № 1. – С. 245–258. [Khairullin AR, Baydarov AA, Porotikov AA, Kuchumov AG. Numerical analysis of hemodynamics in the carotid artery taking into account a personalized approach and various blood models. *Master's J*. 2020;1:245-258. (In Russ.)].

25. Шумилина М.В. Типы бифуркаций общих сонных артерий // *НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Серд.-сосуд.*

забол. – 2014. – Т. 15, № S6. – С. 139. [Shumilina MV. Types of bifurcations of common carotid arteries. Bull Bakoulev Center. Cardiovasc Dis. 2014; 15(S6):139. (In Russ.)].

26. Мошкин А.С., Халилов М.А., Шмелева С.В. и др. Организация персонализированного лечения заболеваний сонных артерий с учетом анализа вариантов бифуркации // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 951–956. [Moshkin AS, Khalilov MA, Shmeleva SV, Bonkalo TI, Aralova EV, Rybakova AI, Shchadilova IS. The organization or personified treatment of diseases of coronary arteries considering analysis of bifurcation modifications. Probl Soc Hyg, Public Health History Med. 2021; 29(4):951-956. (In Russ.)]. Doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-4-951-956.

Информация об авторах

Николенько Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии и гистологии человека, зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; зав. кафедрой нормальной и топографической анатомии, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9532-9957.

Мошкин Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орел, Россия, e-mail: as.moshkin@internet.ru, ORCID: 0000-0003-2085-0718.

Халилов Максуд Абдуразакович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орел, Россия, e-mail: halilov.66@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3529-0557.

Бочкарев Алексей Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии, оперативной хирургии и меди-

цины катастроф, Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева, г. Орел, Россия, e-mail: bochkarev71@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8435-6853.

Ли Чжи – аспирант отделения сосудистой хирургии, Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: li-zhi@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2062-8463.

Authors information

Nikolenko Vladimir N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, I. M. Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; Head of the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-9532-9957.

Moshkin Andrey S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: as.moshkin@internet.ru, ORCID: 0000-0003-2085-0718.

Khalilov Maksud A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: halilov.66@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3529-0557.

Bochkarev Alexey B. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Anatomy, Operative Surgery and Disaster Medicine, Turgenev Orel State University, Orel, Russia, e-mail: bochkarev71@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8435-6853.

Li Zhi – Postgraduate Student, Department of Vascular Surgery, I. M. Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: li-zhi@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2062-8463.

УДК 616.137-089.844 : 616.151.5-036.8
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-24-29

Ю. А. ЗАЙЦЕВА, А. Я. БЕДРОВ, А. А. МОИСЕЕВ,
Ю. П. КОВАЛЬЧУК, М. И. КАДИНСКАЯ, Г. И. ПОПОВ,
Г. И. МАРТЫНЕНКО, Г. В. РЫБАКОВ, Г. Г. ХУБУЛАВА

Роль предоперационного определения уровня D-димера крови в оценке риска открытых реконструктивных операций на аортоподвздошном сегменте (статистическое исследование)

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

Статья поступила в редакцию 17.11.23 г.; принята к печати 19.01.24 г.

Резюме

Введение. Изменения в системе гемостаза и фибринолиза у больных с поражением аортоподвздошного сегмента могут способствовать развитию специфических тромбозных и геморрагических осложнений, сопровождающихся высоким уровнем летальности. Предоперационный лабораторный анализ уровня D-димера крови может способствовать объективизации оценки риска открытого хирургического вмешательства у этой категории больных. **Цель.** Оценка значимости предоперационного уровня D-димера крови в прогнозировании развития ранних осложнений и летального исхода после открытых реконструктивных операций на аортоподвздошном сегменте. **Материал и методы.** В исследование включены 108 больных, которым с 2013 по 2021 гг. в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова перед выполнением планового реконструктивного вмешательства на аортоподвздошном сегменте был определен уровень D-димера крови. Первую группу составили 56 пациентов с аневризматическим поражением, вторую – 52 пациента с окклюзионно-стенотическим поражением аортоподвздошного сегмента. **Результаты.** У 92 (85 %) пациентов отмечено повышение уровня D-димера выше 500 мкг/л, среди них у 18 развились ранние послеоперационные осложнения, в 4 наблюдениях наступил летальный исход. У 16 (15 %) пациентов с нормальным уровнем D-димера в послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось. В обеих группах выявлены статистически значимые различия предоперационного уровня D-димера крови в зависимости от наличия или отсутствия ранних послеоперационных осложнений. В первой группе медиана уровня D-димера при гладком течении послеоперационного периода составила 2035 мкг/л, а у больных с осложненным течением – 3770 мкг/л ($p=0,04$), во второй группе эти показатели составили 635 мкг/л и 1231,5 мкг/л ($p=0,02$) соответственно. Пороговое значение уровня D-димера в отношении прогнозирования риска развития летального исхода в первой группе составило 4150 мкг/л ($p=0,001$). **Заключение.** Уровень D-димера крови может быть дополнительным лабораторным фактором риска неблагоприятного исхода хирургического лечения больных с атеросклеротическим поражением аортоподвздошного сегмента.

Ключевые слова: атеросклероз, аортоподвздошный сегмент, аневризма, окклюзионно-стенотическое поражение, D-димер, открытая операция

Для цитирования: Зайцева Ю. А., Бедров А. Я., Моисеев А. А., Ковальчук Ю. П., Кадинская М. И., Попов Г. И., Мартыненко Г. И., Рыбаков Г. В., Хубулава Г. Г. Роль предоперационного определения уровня D-димера крови в оценке риска открытых реконструктивных операций на аортоподвздошном сегменте (статистическое исследование). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):24–29. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-24-29.

UDC 616.137-089.844 : 616.151.5-036.8
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-24-29

Yu. A. ZAITSEVA, A. Ya. BEDROV, A. A. MOISEEV,
Yu. P. KOVALCHUK, M. I. KADINSKAIA, G. I. POPOV,
G. I. MARTYNENKO, G. V. RYBAKOV, G. G. KHUBULAVA

The role of preoperative D-dimer blood level in assessing the risk of open abdominal aortic surgery (statistical study)

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

Received 17.11.23; accepted 19.01.24

Summary

Introduction. Changes in the hemostasis and fibrinolysis system in patients with aortoiliac segment lesion can cause the development of specific thromboembolic and hemorrhagic complications, accompanied by a high level of mortality. Preoperative laboratory

analysis of the D-dimer blood level may help to objectify the risk assessment of open surgery in this category of patients. *Objective.* Assessment of the significance of preoperative blood D-dimer level in predicting the development of morbidity and mortality after open surgery on the aortoiliac segment. *Materials and methods.* The study included 108 patients who were determined the D-dimer blood level before planned reconstructive intervention on the aortoiliac segment at the Pavlov University from 2013 to 2021. The first group consisted of 56 patients with aneurysmal aortoiliac segment lesions, and the second group included 52 patients with occlusive-stenotic lesions of the aortoiliac segment. *Results.* 92 (85%) patients had an increase of D-dimer level above 500 µg/L, among them 18 patients developed early postoperative complications, and 4 cases were fatal. In 16 (15%) patients with normal D-dimer levels, the postoperative the period was uneventful. Both groups showed statistically significant differences in preoperative blood D-dimer levels depending on the presence or absence of early postoperative complications. In the first group, the median of D-dimer level in the smooth course of the postoperative period was 2035 µg/L, and in patients with complicated course – 3770 µg/L ($p=0.04$), in the second group these indicators were 635 µg/L and 1231.5 µg/L ($p=0.02$), respectively. The threshold value of D-dimer level in predicting the risk of death in the first group was 4150 µg/L ($p=0.001$). *Conclusion.* The blood D-dimer level may be an additional laboratory risk factor for adverse outcome of open surgery in patients with aortoiliac occlusive disease.

Keywords: atherosclerosis, aortoiliac segment, aneurysm, occlusive stenotic disease, D-dimer, open surgery

For citation: Zaitseva Yu. A., Bedrov A. Ya., Moiseev A. A., Kovalchuk Yu. P., Kadinskaia M. I., Popov G. I., Martynenko G. I., Rybakov G. V., Khubulava G. G. The role of preoperative D-dimer blood level in assessing the risk of open abdominal aortic surgery (statistical study). *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):24–29. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-24-29.

Введение

В Российской Федерации ежегодно выполняется более 5000 реконструктивных операций по поводу аневризматического и окклюзионно-стенотического поражения аортоподвздошного сегмента (АПС) [1]. Исходный статус больных, в совокупности с характером и распространенностью поражения АПС, а также объемом хирургического вмешательства, обуславливают высокий риск развития в раннем послеоперационном периоде различных осложнений, значимо ухудшающих прогноз лечения. Встречающиеся у больных с поражением АПС изменения в системе гемостаза могут не только усугублять течение послеоперационного периода, но и способствовать развитию специфических тромбоэмболических и геморрагических осложнений, сопровождающихся высоким уровнем летальности [2]. Предоперационный анализ показателей гемостаза и фибринолиза позволяет объективизировать оценку риска открытого хирургического вмешательства у этой категории больных, а одним из интегральных лабораторных показателей, отражающих процесс активации этой системы, является уровень D-димера крови [3].

Материал и методы исследования

В ретроспективное исследование включены 108 больных, которым с 2013 по 2022 гг. в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в ходе комплексного обследования перед выполнением планового реконструктивного или окклюзионно-стенотического поражения АПС был определен уровень D-димера крови (методом иммунотурбидиметрии на аппарате SYSMEX CS-2100 (Япония)), количественное значение которого выражалось в фибрин-эквивалентных единицах (FEU) в мкг/л (в норме <500 мкг/л). Возраст пациентов колебался от 44 до 73 лет, в среднем составил 63 года. Соотношение лиц мужского и женского пола составило 9:1.

В связи с существенными различиями как в патогенезе указанного поражения АПС, влияющими на исходное состояние показателей системы гемостаза и фибринолиза, так и в тактике и результатах хирургического лечения все больные по признаку наличия аневризмы были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 56 больных, имевших аневризматическое поражение АПС, а во 2-ю – 52 пациента с окклюзионно-стенотическим поражением. Клиническая картина у больных 1-й группы в 14 случаях была представлена болью в животе или поясничной области, 18 пациентов отмечали пульсирующее образование в брюшной полости, у 17 пациентов имело место бессимптомное течение. Кроме того, у 14 (25 %) больных 1-й группы имелись явления хронической ишемии нижних конечностей IIб стадии (по Фонтейну–Покровскому). У больных 2-й группы клиническая картина была представлена явлениями хронической ишемии нижних конечностей IIб стадии у 38, III–IV стадии – у 14 больных. Данные о сопутствующей патологии в группах больных представлены в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе MedCalc Ver. 20.010 (Бельгия). Для проверки статистических гипотез о виде распределения был применен критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные величины представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при отсутствии нормального распределения – в виде медианы и интерквартильного размаха. Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение количественных данных из совокупностей с распределением, отличным от нормального, проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения двух и более относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, использован точный критерий Фишера (двусторонний). Для оценки предсказательной способности положительного и отрицательного результатов использованы таблицы сопряженности и метод построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней (AUC – area under the curve) и определением порогового значения D-димера плазмы крови, соответствующего максимальному значению индекса Юдена. Уровень статистической значимости различий принят при $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013).

Таблица 1

Сопутствующая патология и анамнестические данные больных (N=108)

Table 1

Comorbidity and medical history of patients (N=108)

Патология	Группы больных, n (%)		P
	1-я (n=56)	2-я (n=52)	
Артериальная гипертензия 2–3 степени	54 (94,4)	48 (92,3)	0,34
Ишемическая болезнь сердца	50 (89,2)	41 (78,8)	0,13
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	26 (46,4)	12 (23)	0,01
Хроническая обструктивная болезнь легких	19 (33,9)	18 (34,6)	0,94
Хроническая болезнь почек 2–5 стадии	14 (25)	7 (13,4)	0,12
Ишемическая болезнь головного мозга	30 (53,5)	35 (67,3)	0,14
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (8,9)	6 (11,5)	0,65
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	1 (1,7)	1 (1,9)	0,95
Сахарный диабет	8 (14,2)	9 (17,3)	0,66

Таблица 2

Предоперационные лабораторные показатели системы гемостаза у больных (N=108)

Table 2

Preoperative laboratory parameters of the hemostasis system in patients (N=108)

Показатель	Референсный интервал	Группы больных, Me (25–75 %)		P
		1-я (n=56)	2-я (n=52)	
Число Тр, $\times 10^9/\text{л}$	150–400	231,0 (196,5–264)	269,5 (239,5–312)	0,0001
АПТВ, с	27,0–37,0	31,9 (29,7–34,1)	30,6 (28,3–35,0)	0,36
МНО	0,89–1,10	1,01 (0,97–1,05)	1,0 (0,97–1,02)	0,16
ПТ по Квику, %	75,0–130,0	95,6 (89,2–102,5)	102,0 (94,8–111,0)	0,01
ФГ, г/л	1,80–3,50	3,7 (3,1–4,2)	3,9 (3,4–4,5)	0,05
D-димер, мкг/л	<500	2330 (1145–4910)	700,5 (495–1130)	0,0001

Результаты исследования и их обсуждение

Предоперационные показатели системы гемостаза в группах больных представлены в табл. 2.

Медиана основных показателей системы гемостаза находилась в пределах референсного интервала, за исключением уровня D-димера. Среди пациентов 1-й и 2-й группы число больных с предоперационным уровнем D-димера крови выше 500 мкг/л составило 53 (94,5 %) и 39 (75,5 %) соответственно. Структура ранних послеоперационных осложнений в обеих группах приведена в табл. 3.

В результате проведенного статистического анализа в обеих группах больных выявлены значимые различия предоперационного уровня D-димера крови в зависимости от наличия или отсутствия ранних послеоперационных осложнений. В 1-й группе медиана исходного уровня D-димера при гладком течении послеоперационного периода составила 2035 мкг/л, а у больных с осложненным течением раннего послеоперационного периода – 3770 мкг/л ($p=0,04$). У больных 2-й группы – 635 мкг/л и 1231,5 мкг/л ($p=0,02$) соответственно. В результате ROC-анализа установлена возможность использования предоперационного уровня D-димера для прогнозирования

ранних послеоперационных осложнений и определены пороговые значения в выделенных группах больных, при превышении которых определяются максимальные уровни чувствительности и специфичности данного признака в отношении их развития (табл. 4).

При прогнозировании летального исхода в зависимости от предоперационного уровня D-димера крови площадь под ROC-кривой у больных 1-й группы составила 0,849 ($p=0,001$). Пороговое значение при этом составило 4150 мкг/л, при его повышении чувствительность и специфичность данного признака в отношении развития летального исхода в данной группе больных составили 100 % и 73,6 % соответственно. В связи с единственным случаем летального исхода во 2-й группе больных оказалось невозможным проведение ROC-анализа с целью оценки предсказательной возможности предоперационного уровня D-димера крови в отношении его развития.

По некоторым данным, частота встречаемости коагулопатии у пациентов с аневризматическим и окклюзионно-стенотическим поражением АПС достигает 35–40 % [4, 5, 6]. Процесс свертывания крови включает в себя каскад ферментативных реакций,

Структура ранних послеоперационных осложнений (N=108)

Table 3

Structure of early postoperative complications (N=108)

Осложнение	Число больных, n	
	1-я группа (n=56)	2-я группа (n=52)
Тромбоз протеза	4	3
Острое нарушение мезентериального кровообращения	1	1
Гипокоагуляционное кровотечение	2	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	–	2
Тромбоэмболия артерий нижних конечностей	2	2

Таблица 4

Результаты ROC-анализа в группах больных (N=108)

Table 4

Results of ROC analysis in groups of patients (N=108)

Показатель	Группа больных	
	1-я (n=56)	2-я (n=52)
Пороговое значение уровня D-димера, мкг/л	>2260	>640
Чувствительность, %	83,3	100
Специфичность, %	59,1	52,3
Площадь под ROC-кривой	0,697	0,764

приводящих к превращению фибриногена в фибрин. Активация фибринолиза приводит к деградации фибрина под действием плазмина, расщепляющего его на множество фрагментов различной молекулярной массы, называемых продуктами деградации фибрина (ПДФ) [7], среди которых D-димер – наименьший по молекулярной массе [8].

Аневризма брюшного отдела аорты, наряду с окклюзионно-стенозическим поражением АПС, являются распространенными заболеваниями и представляют одну из наиболее актуальных проблем в современной сердечно-сосудистой хирургии. Несмотря на большое количество выполняемых реконструктивных вмешательств на брюшной аорте, сохраняется высокая летальность как при экстренных, так и при плановых операциях [9, 10], что обусловлено большим числом послеоперационных осложнений, в том числе тромбгеморрагических [11]. Раннее выявление факторов риска развития подобных осложнений способствует улучшению результатов хирургического лечения данной категории больных.

Повышение уровня D-димера в плазме крови наблюдается при многих заболеваниях, в том числе при тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, атеросклерозе, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсисе, злокачественных новообразованиях, а также после обширных оперативных вмешательств [12]. Патогенез развития коагулопатии у пациентов с аневризматическим и окклюзионно-стенозическим поражением АПС до конца не изучен. У больных с аневризмой аорты последнее, вероятно, обусловлено наличием

пристеночного тромба, пристеночная часть которого обладает выраженной фибринолитической активностью, а связанная с ней активация протеаз может приводить к прогрессированию заболевания, росту и разрыву аневризмы [13].

Причины повышения уровня D-димера плазмы крови, а также частота развития хронического ДВС-синдрома у больных с окклюзионно-стенозическим поражением АПС практически не изучены. Среди немногочисленных исследований, посвященных этой проблеме, есть данные, что активация процессов тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на поверхности атеросклеротических бляшек приводит к отложению фибрина, а его лизис – к появлению в плазме крови большого количества фрагментов его деградации, в том числе D-димера [14]. Таким образом, активация системы свертывания у пациентов с окклюзионно-стенозическим поражением АПС отражает протромбогенное состояние системы гемостаза, а степень ее активности напрямую коррелирует с тяжестью атеросклеротического процесса [15].

Заключение

Уровень D-димера крови может быть дополнительным лабораторным фактором риска неблагоприятного исхода хирургического лечения больных с атеросклеротическим поражением АПС.

Ограничения. Проведенное исследование имеет ряд важных ограничений. Исследованная группа пациентов относительно небольшая, а также выявленные сопутствующие заболевания у большинства

больных могли быть причиной нарушений свертывающей системы крови и уровня D-димера крови.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году // Ангиол. и сосуд. хир. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 25–29. [Pokrovskij AV, Golovjuk AL. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiol Vasc Surg.* 2018;25(2):25-29 (In Russ.)].
2. Polok K, Górká J, Fronczek J, Iwaniec T, Górká K, Szczeklik W. Perioperative cardiovascular complications rate and activity of coagulation and fibrinolysis among patients undergoing vascular surgery for peripheral artery disease and abdominal aortic aneurysm. *Vascular.* 2021;29(1):134-142. Doi: 10.1177/1708538120937127.
3. Schafer K, Goldschmidt E, Oostra D, Fish J, Russell T, Lurie F. The clinical significance of ultra-high D-dimer levels. *J Vasc Surg: Venous Lymphat Disord.* 2022;10(1):8-13. Doi: 10.1016/j.jvsv.2021.06.011.
4. Yamada S, Asakura H. Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1296. Doi: 10.3390/ijms23031296.
5. Yamada S, Asakura H. Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol.* 2021;113:15-23. Doi: 10.1007/s12185-020-03028-z.
6. Wieceń R, Kulwas A, Roś D. Implications of Hemostasis Disorders in Patients with Critical Limb Ischemia An In-Depth Comparison of Selected Factors. *J Clin Med.* 2020;9(3):659. Doi: 10.3390/jcm9030659.
7. Omer AE, Muddathir ARM, Eltayeb LB. Measurement of Fibrin Degradation Products (FDPs) among Patients with Cardiovascular Diseases: A significant Target for Prognosis. *J Biochem Technol.* 2021;12(4):23-28. Doi: 10.51847/13nLVcnMMs.
8. Zhao X, Li J, Tang X, Jiang L, Chen J, Qiao S, Yang Y, Gao R, Xu B, Yuan J. D-dimer as a thrombus biomarker for predicting 2-year mortality after percutaneous coronary intervention. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320904302. Doi: 10.1177/2040622320904302.
9. Latz CA, Boitano L, Schwartz S. Contemporary mortality after emergent open repair of complex abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2021;73(1):39-47. Doi: 10.1016/j.jvs.2020.03.059.
10. King B, Rockman C, Han S. Aortobifemoral reconstruction in open abdominal aortic aneurysm repair is associated with increased morbidity and mortality. *J Vasc Surg.* 2023;78(1):77-88. Doi: 10.1016/j.jvs.2023.03.019.
11. Schmitz-Rixen T, Böckler D, Vogl TJ, Grundmann RT. Endovascular and Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(48):813-819. Doi: 10.3238/arztebl.2020.0813.
12. Siddiqui NA, Malik M, Wijeratne Fernando R. D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus.* 2021;13(5):e15064. Doi: 10.7759/cureus.15064.
13. Bontekoe J, Matsumura J, Liu B. Thrombosis in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *JVS Vasc Sci.* 2023;14(4):100-106. Doi: 10.1016/j.jvsvsci.2023.100106.
14. Ząbczyk M, Natorka J, Undas A. Fibrin Clot Properties in Atherosclerotic Vascular Disease: From Pathophysiol-

ogy to Clinical Outcomes. *J Clin Med.* 2021;10(13):2999. Doi: 10.3390/jcm10132999.

15. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д. и др. Показатели системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом периферических артерий // *Вестн. Нац. мед.-хир. Центра им. Н.И. Пирогова.* – 2018; – Т. 13, № 3. – С. 29–33. [Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Klimentova EA, Zhurina ON. Parameters of hemostasis system in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease. *Bull Nat Med Surg Center Pirogov.* 2018;13(3):29-33. (In Russ.)]. Doi: 10.25881/BPNMSC.2018.12.57.006.

Информация об авторах

Зайцева Юлия Александровна – сердечно-сосудистый хирург, отделение сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yuliapugachenko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5398-3416.

Бедров Александр Ярославович – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии госпитальной с клиникой, зав. отделением сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: abedrov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8382-1127.

Моисеев Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, сердечно-сосудистый хирург, отделение сосудистой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: moiseev85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9923-4688.

Ковальчук Юрий Павлович, канд. мед. наук, зам. главного врача клиники по лабораторной диагностике Клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: yuriikovalchuk@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4287-629X.

Кадинская Маргарита Ивановна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Попов Гурий Иванович – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, сердечно-сосудистый хирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trek-4300@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6334-7456.

Мартыненко Галина Ивановна – ассистент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, сердечно-сосудистый хирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: martgalina55@yandex.ru.

Рыбаков Геннадий Викторович – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии госпитальной с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: gvrybakov@mail.ru.

Хубулава Геннадий Григорьевич – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ggkh07@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

Authors information

Zaitseva Yulia A. – Vascular Surgeon, Vascular Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yuliapugachenko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5398-3416.

Bedrov Aleksandr Ya. – Doctor of Med. Sc., Professor, Department of Hospital Surgery with Clinic; Head, Vascular Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: abedrov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8382-1127.

Moiseev Aleksei A. – Candidate of Med. Sc., Assistant, Department of Hospital Surgery with Clinic; Vascular Surgeon, Vascular Surgery Department, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: moiseev85@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9923-4688.

Kovalchuk Yurii P. – Candidate of Med. Sc., Deputy Chief Physician for Laboratory Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: yurikovalchuk@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-4287-629X.

Kadinskaia Margarita I. – Candidate of Med. Sc., Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mkadinskaya@mail.ru.

Попов Гурii I. – Candidate of Med. Sc., Assistant, Department of Faculty Surgery, Vascular Surgeon, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trek-4300@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6334-7456.

Martynenko Galina I. – Assistant, Department of Hospital Surgery, Vascular Surgeon, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: martgalina55@yandex.ru.

Rybakov Gennady V. – Candidate of Med. Sc., Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gvrybakov@mail.ru.

Khubulava Gennadii G. – Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Med. Sc., Professor, Head, Department of Faculty Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ggkh07@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-9242-9941.

УДК 616.72-018.2-007.17:616-036
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37

Ю. Л. КАРПОВИЧ, Т. П. ПРОНЬКО

Особенности жесткости артерий и вазомоторной дисфункции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов

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

Статья поступила в редакцию 29.11.23 г.; принята к печати 19.01.24 г.

Резюме

Введение. Синдром гипермобильности суставов (СГМС) характеризуется мультисистемным поражением органов, в том числе сердечно-сосудистой системы, что обуславливает наличие кардиоваскулярных рисков при данной патологии. **Цель.** Изучить параметры артериальной жесткости и дисфункции эндотелия у пациентов с СГМС. **Материал и методы.** Группу пациентов с СГМС составили 105 человек (90 женщин и 15 мужчин), контрольную группу – 57 человек (49 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет (средний возраст 22 [21; 23] года). Всем лицам проводились общеклиническое обследование; оценка вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (СРПВкр) методом реографии («ИМПЕКАРД-М», Беларусь); исследование параметров жесткости артерий: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), сердечно-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны (СРПВсл), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (ИА) методом сфигмографии (*VaSeraVS-1500N Fukuda Denshi*, Япония); определение полиморфизма T786C гена *eNOS* методом полимеразной цепной реакции («Литех», Россия), определение уровней эндотелина-1 и трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) иммуноферментным анализом («*Fine Test*» *Wuhan Fine Biotech Co.*, Китай). **Результаты.** По основным клинико-лабораторным показателям группы были сопоставимы. У пациентов с СГМС значения СРПВ на каротидно-радиальном и сердечно-лодыжечном сегментах были выше, по другим параметрам (ВФЭ, СЛСИ, ЛПИ, ИА) группы были сопоставимы. В группе с СГМС чаще определялись патологические значения ВФЭ, СРПВкр, СЛСИ, ИА. Среди пациентов с СГМС в 8,6 раз чаще (95 % ДИ от 1,103 до 67,321) выявляется превышение сосудистого возраста над паспортным. При этом данные изменения не связаны с мутациями гена *eNOS* T786C и концентрацией эндотелина-1 и ТФР-β1. **Заключение.** Приведенные данные указывают на важность дальнейшего изучения механизмов ранних сосудистых изменений артерий при СГМС для выработки оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, артериальная жесткость, дисфункции эндотелия, сосудистый возраст

Для цитирования: Карпович Ю. Л., Пронько Т. П. Особенности жесткости артерий и вазомоторной дисфункции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):30–37. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37.

UDC 616.72-018.2-007.17:616-036
DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37

Yu. L. KARPOVICH, T. P. PRONKO

Specific features of arterial stiffness and endothelial vasomotor dysfunction in patients with joint hypermobility syndrome

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
80, Gor'kogo, Grodno, Belarus, 230009
E-mail: karpovichl@tut.by

Received 29.11.23; accepted 19.01.24

Summary

Introduction. Joint hypermobility syndrome (JHS) is characterized by a multisystem lesion of organs, including the cardiovascular system, which determines the presence of cardiovascular risks in this pathology. **Aim.** Studying of arterial stiffness and endothelial dysfunction parameters in patients with JHS. **Material and methods.** Study population included 105 adults with JHS (90 women and 15 men) and 57 healthy controls (49 women and 8 men) aged 20 to 28 years (mean age 22 [21; 23] years). All persons underwent a general clinical examination; examination of endothelial vasomotor function (EVF) and pulse wave velocity at the carotid-radial segment (PWVcr) by rheography (IMPECARD-M, Belarus); investigation of arterial stiffness parameters: cardio-ankle vascular index (CAVI), cardio-ankle pulse wave velocity (PWVha), ankle-brachial index (ABI), augmentation index (AI) by sphygmography (*VaSeraVS-1500N Fukuda Denshi*, Japan); determination of T786C polymorphism of the *eNOS* gene by polymerase chain reaction (Litech, Russia), determination of endothelin-1 and transforming growth factor beta-1 (TGF-β1) levels by enzyme immunoassay (Fine Test, Wuhan Fine Biotech Co., China). **Results.** According to the main clinical and laboratory indicators, the groups were matched. In patients with JHS, the values of PWV at the carotid-radial and cardio-ankle segments were higher, in other parameters (EVF, CAVI, ABI, AI) the groups were matched. In the group with JHS,

pathological values of EVF, PWVcr, CAVI, AI were more often determined. Among patients with JHS, an excess of vascular age over the passport age is detected 8.6 times more often (95% CI from 1.103 to 67.321). These changes are not associated with mutations of the *eNOS* T786C gene and changes in endothelin-1 and TGF- β 1 concentrations. *Conclusion.* These data indicate the importance of further study of the mechanisms of early vascular changes in the arteries in JHS, in order to develop optimal methods of therapy and improve the cardiovascular prognosis of patients with this pathology.

Keywords: joint hypermobility syndrome, arterial stiffness, endothelial dysfunction, vascular aging

For citation: Karpovich Yu. L., Pronko T. P. Specific features of arterial stiffness and endothelial vasomotor dysfunction in patients with joint hypermobility syndrome. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):30–37. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-30-37.

Введение

Несмотря на растущий интерес к сердечно-сосудистым изменениям при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и значительные успехи, достигнутые отечественными и зарубежными учеными в области биохимии, цитологии и генетики, остается много нерешенных, спорных вопросов, касающихся и концептуальных, и практических аспектов. Клинические проявления данных изменений зачастую временно отсутствуют либо стерты, неспецифичны и редко с очевидностью указывают на риск для жизни, могут манифестировать в виде ранней или внезапной смерти [1, 2].

Одним из примеров ДСТ является синдром гипермобильности суставов (СГМС) – заболевание соединительной ткани, характеризующееся гипермобильностью суставов, в сочетании с жалобами на поражение опорно-двигательной системы и/или внутренними и внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани, при этом ревматический генез данных изменений полностью исключен. Иногда его рассматривают как гипермобильный тип синдрома Элерса–Данло ввиду схожести клиники и сложности в дифференциальной диагностике [2, 3]. Распространенность СГМС на территории Беларуси детально не исследовалась. Частота встречаемости СГМС в выборке среди 538 лиц молодого возраста старше 20 лет составила 19,5 %, при этом чаще встречался у лиц женского пола [4]. Генетическая основа СГМС, определяющая характер и течение как ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, так и других многих систем – до настоящего времени остается неизвестной. Учитывая мультисистемность поражения, в том числе и вовлечение сердечно-сосудистой системы, у пациентов с СГМС предполагается наличие кардиоваскулярных рисков [2, 3, 5].

Одним из способов улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых лиц и пациентов в отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), является концепция определения сосудистого возраста. Под сосудистым возрастом (синонимы – сердечный возраст, возраст риска развития сердечно-сосудистых осложнений, биологический возраст) понимают хронологический возраст «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития ССЗ, как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых факторов риска [6]. Сосудистый возраст может быть определен неинвазивно инструментальными методами: исследование артериальной жесткости, функции эндотелия и вазодилатации, толщины комплекса интима-медиа; а также по лабораторным биомаркерам, связанным с нарушением метаболизма глюкозы и липидов, внутрисосудистым воспалением, окислительным стрессом,

митохондриальной дисфункцией, геномной изменчивостью и др. [7].

Жесткость сосудистой стенки — это интегральный показатель, определяемый структурными элементами сосудистой стенки, давлением крови, регуляторными механизмами [8]. Опубликованные исследования и медицинские рекомендации, касающиеся жесткости артерий, охватывающие более 30 лет, продемонстрировали, что артериальная жесткость является независимым фактором риска будущих сердечно-сосудистых и почечных событий [9]. Жесткость артерий требует активного изучения, поскольку изменения гемодинамики у лиц с СГМС, обусловленные морфологическими изменениями сосудов и сердца, формируются уже в подростковом возрасте и с течением времени, постепенно усугубляясь, могут приводить к развитию ССЗ [1, 2, 5, 9].

Повышение жесткости сосудов также связано с качественными изменениями артериальной стенки в связи с эндотелиальной дисфункцией [10]. Одним из патогенетических механизмов эндотелиальной дисфункции является нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами [11]. Оксид азота NO является самым мощным из известных вазодилататоров, синтезируемый из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS), а также индуцибельной (iNOS). Нарушенная биодоступность NO ответственна за возрастное снижение эндотелий-зависимой дилатации, усиленную вазоконстрикцию и нарушение регуляции тканевой перфузии. Благоприятный эффект в поддержании здоровья эндотелия объясняется повышенной биодоступностью NO, который регулирует сосудистый гомеостаз, вызывая расширение сосудов, и обладает антипролиферативными, антиоксидантными, противовоспалительными свойствами [12]. Эндотелин является самым мощным вазоконстриктором, играющим роль в регуляции сосудистого тонуса, кровяного давления, пролиферации клеток и выработки гормонов. В настоящее время известно, что он оказывает разнообразное биологическое действие практически на все аспекты физиологии и функции клеток и все чаще признается в качестве провоспалительного цитокина [13]. Одним из регуляторов экспрессии эндотелина является ТФР- β 1 [14]. В артериальной стенке ТФР- β 1 регулирует различные клеточные функции, модулирует продукцию внеклеточного матрикса, играя в конечном счете существенную роль в ремоделировании артерий [15].

Оценка сосудистого возраста, основанная на определении артериальной жесткости и параметров дисфункции эндотелия, занимает особое значение у лиц молодого возраста, которые могут отличаться высоким

относительным сердечно-сосудистым риском при низком абсолютном риске. Несвоевременный расчет кардиоваскулярного риска приводит к доклиническому прогрессированию патологических процессов в сосудистом русле и отсутствию необходимого в этой ситуации раннего профилактического персонализированного наблюдения и ведения пациента [16, 17].

Цель работы – изучить параметры жесткости артерий и вазомоторной функции эндотелия у пациентов с синдромом гипермобильности суставов.

Материал и методы исследования

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в проспективном поперечном исследовании приняло участие 538 студентов в возрасте от 20 до 28 лет, обследованных на предмет наличия признаков СГМС. В контрольную группу (КГ) были включены 57 практически здоровых лиц (49 женщин и 8 мужчин), в группу пациентов с СГМС – 105 обследованных (90 женщин и 15 мужчин). Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020 г.).

Критерии включения в группу здоровых лиц: лица обоего пола в возрасте 20–28 лет, не предъявляющие никаких жалоб, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний или нарушений функций отдельных органов и систем, влияющих на исследуемые параметры, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу с СГМС: пациенты обоего пола с диагностируемым синдромом гипермобильности суставов в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: пациенты с признаками классифицируемых моногенных заболеваний соединительной ткани; с наличием острых и обострением хронических соматических заболеваний; заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, курение, наркомания, беременность и лактация, заболевания опорно-двигательной системы, онкопатология, системные заболевания соединительной ткани); пациенты, использующие препараты, которые могли повлиять на результаты исследования, или не выполняющие протокол исследования, отказ от участия в исследовании.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных; общеклиническое обследование.

Исследование функции эндотелия осуществляли реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (РБ). Оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) при проведении пробы с реактивной гиперемией с определением показателя вазомоторной функции (ВФ) эндотелия – изменение максимальной скорости кровенаполнения $\Delta dz/dt$ (в процентах от исходного

состояния). Нарушение ВФ эндотелия на 1-й минуте расценивалось при $\Delta (dz/dt)/dz/dt < 12\%$ [18, 19].

Эластические свойства сосудов изучались по сосудам эластического-мышечного типа с помощью аппарата «Импекард-М» (РБ) с определением скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (СРПВкр). Рекомендованные нормальные значения СРПВкр для артерий мышечного типа для данного прибора и для возрастной группы 21–30 лет – до 6,8–7,0 м/с [19, 20].

Показатели жесткости артерий: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), сердечно-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны (СРПВсл), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (ИА) у обследуемых лиц определялись при помощи сфигмоманометра-сфигмографа VaSera VS-1500N Fukuda Denshi (Япония). Референсное значение СЛСИ для исследуемой возрастной группы – мужчины менее 6,8, женщины менее 6,6, ЛПИ – более 1 (так как при значении ЛПИ $\leq 0,9$ значения СЛСИ занижаются, нами из исследования были исключены пациенты с данными значениями), ИА – < 1 . Сосудистый возраст рассчитывался аппаратом автоматически на основании графического преобразования отношения СЛСИ к возрасту обследуемого [21, 22].

В случае различных значений исследуемых параметров справа и слева у одного и того же исследуемого, для анализа выбиралось худшее значение.

Определение полиморфизма T786C гена *eNOS* осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с применением наборов реагентов «SNP – экспресс-РВ» производства «Литех», Россия. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» производства «Синтол», Россия. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе RotorGene-Q (*Qiagen*, Германия).

Определение уровней эндотелина-1 конкурентным методом, трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- $\beta 1$) сэндвич-методом технологии ферментно-связанного иммуносорбентного анализа проводили на анализаторе *Sunrise TECAN* (Австрия) с применением наборов реагентов производства «*Fine Test*» *Wuhan Fine Biotech Co.*, Китай.

СГМС устанавливался, согласно клиническим рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани», с использованием Брайтонских критериев [23].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 10. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $p < 0,05$ – распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) – при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью

Клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1

Clinical characteristics of the studied groups

Показатель*	Контрольная группа, n=57	Пациенты с СГМС, n=105
Пол (м/ж)	8/49	15/90
Возраст, лет	22 [21; 23]	22 [21; 23]
САД, мм рт. ст.	118 [113; 126]	120 [114; 125]
ДАД, мм рт. ст.	72 [69; 76]	73 [69; 76]
ЧСС, уд. в мин	70 [61; 76]	69 [61; 76]
Размах рук, см	166 [161; 170]	168,5 [164; 175]
Рост, см	167 [164; 172]	170 [165; 176,2]
Размах рук/рост	0,98 [0,97; 1,0]	0,99 [0,98; 1,01]*
Вес, кг	60 [55; 68]	60 [55; 67,2]
Индекс массы тела, кг/м ²	21,2 [19,7; 23,1]	20,7 [19,3; 22,4]
СРБ, мг/л	1,8 [1,2; 2,7]	1,5 [1,1; 2,6]
РФ, ЕД	4,4 [3,0; 9,7]	5,2 [3,2; 12,0]
АСЛО, ЕД	69,1 [33,8; 134]	97,9 [40,3; 180]
Креатинин, мкмоль/л	85 [75; 93]	84 [76; 95]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	92,3 [90,4; 97,9]	91,5 [90,2; 101,2]
Глюкоза, ммоль/л	4,7 [4,2; 5,1]	4,6 [4,3; 5,2]
Общий билирубин, мкмоль/л	14,3 [12,2; 18,0]	13,7 [12,0; 16,8]
АлТ, ЕД	14 [11; 18]	13 [11; 18]
АсТ, ЕД	21 [18; 25]	21 [19; 24]
ОХ, ммоль/л	4,3 [3,9; 5,0]	4,5 [3,9; 5,1]
ТГ, ммоль/л	0,73 [0,59; 0,97]	0,8 [0,6; 1,0]
ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,5; 1,9]	1,7 [1,4; 2,0]
ЛПНП, ммоль/л	1,9 [1,6; 2,3]	2,0 [1,7; 2,4]
АНА, ЕД/мл	21 [17; 28]	19 [13; 27]
АЦЦП, МЕ/мл	15,1 [11,2; 15,7]	13,9 [11,4; 17,0]

Примечание: * – достоверные отличия между контрольной группой и группой пациентов, $p < 0,05$; # – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревмофактор; АСЛО – антистрептолизин-О; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспартатаминотрансфераза; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; АНА – аутоантитела против ядерных антигенов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

U-критерия Манна–Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых лиц представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, обе группы между собой были сопоставимы по основным изучаемым показателям, соотношение размаха рук к росту было выше в группе с СГМС ($p = 0,03$). ИМТ, характеризующий недостаток массы тела (менее 18 кг/м²), определялся с одинаковой частотой в исследуемых

группах – у 9 лиц (15,7 %) КГ и 11 пациентов (10,4 %) с СГМС (точный критерий Фишера (ТКФ) = 0,32). Избыточная масса тела была выявлена у 9 лиц (15,7 %) из КГ и 9 (8,5 %) – с СГМС (ТКФ = 0,19). У 2 лиц КГ и 11 пациентов с СГМС определены значения отношения размаха рук к росту более 1,03 (ТКФ = 0,14).

В табл. 2 представлены показатели артериальной жесткости и вазомоторной функции эндотелия в исследуемых группах.

По данным реовазографии с анализом эндотелий-зависимой вазодилатации и сфигмометрии у пациентов с СГМС значения СРПВ на каротидно-радиальном и сердечно-лодыжечном сегментах были выше, по другим параметрам ($\Delta(dz/dt)/dz/dt$, СЛСИ, ЛПИ, ИА) группы были сопоставимы, однако у лиц с СГМС определялась тенденция к снижению значений ВФ эндотелия и

Таблица 2

Показатели, характеризующие функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки у обследуемых лиц

Table 2

Parameters describing the function of the endothelium and the stiffness of the vascular wall in the examined persons

Показатель	Контрольная группа, n=57	Пациенты с СГМС, n=105	p
$\Delta (dz/dt)/dz/dt, \%$	24,8 [12,0; 36,7]	18,2 [5,6; 31,4]	0,129
СРПВкр, м/с	4,3 [3,9; 6,9]	7,4 [6,1; 8,4]	<0,0001
СРПВсл, м/с	5,9 [5,6; 6,3]	6,1 [5,8; 6,4]	0,043
СЛСИ	5,9 [5,6; 6,3]	6,0 [5,6; 6,4]	0,058
ЛПИ	1,08 [1,03; 1,13]	1,1 [1,06; 1,13]	0,312
ИА	0,77 [0,73; 0,82]	0,77 [0,69; 0,87]	0,636
Эндотелин-1, пг/мл	1,94 [1,19; 3,72]	1,74 [1,14; 3,19]	0,23
ТФР- β 1, пг/мл	1676 [1422;1848]	1606 [1388;1809]	0,22

Таблица 3

Частота встречаемости патологических значений изучаемых параметров в исследуемых группах

Table 3

Frequency of occurrence of pathological values of the investigated parameters in the studied groups

Показатель	Контрольная группа, кол-во (%)	Пациенты с СГМС, кол-во (%)	ТКФ	ОШ (95 % ДИ)
$\Delta (dz/dt)/dz/dt, \%$	13 (22,8 %)	44 (41,9 %)	0,01	2,441 (1,176–5,067)
СРПВкр, м/с	14 (24,5 %)	60 (57,1 %)	<0,0001	4,095 (2,001–8,383)
СЛСИ	4 (7,0 %)	21 (20 %)	0,039	3,313 (1,077–10,185)
ЛПИ	7 (12,2 %)	8 (7,6 %)	0,15	0,583 (0,200–1,700)
ИА	1 (1,7 %)	12 (11,4 %)	0,03	7,226 (0,915–57,080)

повышению СЛСИ (табл. 2). Биохимические маркеры дисфункции эндотелия (эндотелин-1 и ТФР- β 1) также были сопоставимы в обеих группах. При этом в группе с СГМС чаще определялись патологические значения $\Delta(dz/dt) / dz/dt$, СРПВкр, СЛСИ, ИА (табл. 3).

Ввиду того что сфигмоманометр *VaSera VS-1500N* градуирует сосудистый возраст с 5-летним интервалом, все обследованные согласно полученным результатам распределились в следующие возрастные группы:

- менее 20 лет – 34 (59,6 %) лица из КГ, 43 (41,0 %) пациента с СГМС (ТКФ=0,031);
- 20–24 года – 22 (38,6 %) лица из КГ и 49 (46,7 %) пациентов с СГМС (ТКФ=0,4);
- 25–29 лет – 1 (1,8 %) лицо КГ и 14 (13,3 %) пациентов с СГМС (ТКФ=0,02).

Среди пациентов с СГМС в 8,6 раз чаще (95 % ДИ от 1,103 до 67,321) выявляется превышение сосудистого возраста над паспортным.

Результаты изучения полиморфизма гена *eNOS* T786C в исследуемой выборке представлены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, группы достоверно не отличались по распределению генотипов и аллелей.

Для дальнейшего анализа мы разбили исследуемые группы на подгруппы согласно рецессивной модели: подгруппу А (ПГА) составили носители генотипов ТТ полиморфного локуса T786C гена *eNOS*. Подгруппу В (ПГВ) составили носители генотипов ТС+СС полиморфного локуса T786C гена *eNOS*.

В табл. 5 представлены показатели функции эндотелия и параметры жесткости сосудистой стенки у лиц контрольной группы и лиц с СГМС с различными генотипами полиморфного локуса T786C гена *eNOS*.

Как видно из данных табл. 5, при выполнении сравнительного анализа не выявлены достоверные различия ВФ эндотелия, СРПВ, СЛСИ, ЛПИ, ИА между ПГА и ПГВ как у лиц КГ, так и у пациентов с СГМС. Частота патологических значений ВФ эндотелия, СРПВ, СЛСИ, ЛПИ, ИА между ПГА и ПГВ как у лиц КГ, так и у пациентов с СГМС достоверно не отличалась.

Исследования, посвященные изучению функции эндотелия и артериальной жесткости при СГМС, единичны и противоречивы, в основном такие исследования проводились среди пациентов с недифференцированной ДСТ [1, 8, 24, 25]. Однозначную причину данных изменений назвать нельзя, ввиду отсутствия на сегодняшний день четких генетических маркеров СГМС. Однако именно наследственность следует рассматривать главным этиологическим фактором данной патологии. Она генетически гетерогенна и связана с мутациями в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена и эластина, а также компонентов межклеточного вещества. Это подтверждается транскриптомным анализом фибробластов пациентов с СГМС, который выявил нарушение регуляции экспрессии нескольких генов, участвующих в поддержании архитектуры внеклеточного матрикса, гомеостаза и межклеточной адгезии. Кроме этого, вы-

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов eNOS T786C в исследуемых группах

Table 4

Distribution of genotype and allele frequencies of eNOS T786C polymorphic loci in the studied groups

	Контрольная группа, n=57	Пациенты с СГМС, n=105	ТКФ
Генотип ТТ, n (%)	27 (47,4 %)	57 (54,3 %)	0,5
Генотип СТ, n (%)	27 (47,4 %)	39 (37,1 %)	0,8
Генотип СС, n (%)	4 (7,0 %)	9 (8,6 %)	0,74
Аллель Т, %	70,2 %	72,9 %	0,37
Аллель С, %	29,8 %	27,1 %	0,37
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=0,38$ (p=0,53)	$\chi^2=0,45$ (p=0,49)	

Таблица 5

Показатели функции эндотелия и параметры жесткости сосудистой стенки у лиц контрольной группы и лиц с СГМС, носителей полиморфного локуса T786C гена eNOS

Table 5

Endothelial function parameters of and vascular wall stiffness parameters in control subjects and subjects with JHS, carriers of the T786C polymorphic locus of the eNOS gene

Параметр	Контрольная группа		Пациенты с СГМС	
	Полиморфный локус T786C гена eNOS		Полиморфный локус T786C гена eNOS	
	ПГА (ТТ), n=27	ПГВ (ТС+СС), n=30	ПГА (ТТ), n=57	ПГВ (ТС+СС), n=48
СРПВкр, м/с	6,1 [3,6; 7,4]	4,0 [2,7; 5,8]	7,1 [6,1; 8,4]	7,7 [6,25; 8,7]
СРПВсл, м/с	5,9 [5,6; 6,2]	5,8 [5,5; 6,3]	6,1 [5,8; 6,4]	6,1 [5,8; 6,3]
$\Delta dt/dz$, %	26,8 [11,8; 38,6]	24,4 [13,6; 30,5]	17,6 [4,6; 30,3]	18,4 [6,7; 33,7]
СЛСИ	5,9 [5,7; 6,2]	5,85 [5,4; 6,3]	6,0 [5,6; 6,4]	6,2 [5,6; 6,5]
ЛПИ	1,05 [1,00; 1,10]	1,01 [0,97; 1,07]	1,04 [1,00; 1,08]	1,05 [1,01; 1,08]
ИА	0,77 [0,73; 0,80]	0,76 [0,69; 0,82]	0,77 [0,70; 0,84]	0,77 [0,7; 0,87]

явлены нарушения нескольких сигнальных путей, необходимых для реализации окислительно-восстановительного баланса (SPON2, TGFA, MMP16, GPC4, TGM2, PAPP2, ADH1C, AKR1C2, MAOB, CDH2, CHD10, PCDH9, CLDN11, FLG, DSP, ELN и др.), а также для роста и пролиферации клеток (TGF β , TNF, Jak-STAT, PI3K-Akt) [26]. Также закономерно отражается в патолого-анатомических исследованиях сосудов различного калибра в молодом возрасте с ДСТ, где определяют разрыхление и истончение эндотелиального слоя сосудов, разряжение и фрагментацию соединительно-тканых эластических и мышечных волокон, формирование периартериального фиброза [27]. По нашим данным, у пациентов с СГМС чаще, чем у здоровых лиц, определяется повышенная жесткость артерий и нарушение ВФ эндотелия, что отражается в наличии синдрома раннего сосудистого старения.

Согласно литературным данным, наличие в генотипе аллеля С полиморфизма T786C гена eNOS сопровождается гипопродукцией NO, мутантный генотип чаще определяется у лиц с атеросклерозом коронарных артерий, наличием стенозов артерий, ИБС и другой патологией. Распределение генотипов полиморфного локуса T786C гена eNOS в отдельных популяциях различается: у азиатского населения генотип СС встречается с частотой 7,6–10 %, у неазиатского – 15–32,3 %; среди белого населения –

41,9 % и чернокожего – 19,5 %; в Беларуси – 6,2–18,9 % [28, 29, 30, 31]. Наше исследование показало частоту встречаемости мутантного генотипа среди лиц с СГМС – 8,6 %, среди практически здоровых лиц – 7,0 %, что было сопоставимо между исследуемыми группами и соответствовало встречаемости в белорусской популяции. При этом повышенная жесткость артерий и нарушение ВФ эндотелия у пациентов с СГМС не были связаны с мутациями гена eNOS T786C, а концентрации эндотелина-1 и ТФР- β 1 в плазме крови в исследуемых группах были сопоставимы.

Заключение

Таким образом, несмотря на низкий сердечно-сосудистый риск, у лиц с СГМС уже в молодом возрасте наблюдаются повышение жесткости сосудистой стенки и снижение вазомоторной функции эндотелия, что приводит к повышению биологического возраста сосудов над паспортным. Учитывая, что СГМС изменяет естественное течение многих заболеваний внутренних органов, приведенные данные указывают на важность дальнейшего изучения механизмов ранних сосудистых изменений артерий при СГМС, для выработки оптимальных способов терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с данной патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Источник финансирования / Source of financing

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработать метод прогнозирования кардиоваскулярного риска у лиц с синдромом гипермобильности суставов» ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины», № госрегистрации 20210365. / The study carried out as part of the research project «To develop a method for predicting cardiovascular risk in individuals with joint hypermobility syndrome» of the State Scientific Research Program «Translational Medicine», subprogram 4.3 «Innovative technologies of clinical medicine», state registration number 20210365.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 04.01.2020 г.). / The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Committee on Biomedical Ethics and Deontology of the Grodno State Medical University (protocol № 1 of 01.04.2020).

Литература / References

1. Современный подход при дисплазии соединительной ткани в кардиологии: диагностика и лечение: рук. для врачей / Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Акатова Е.В., Викторова И.А. и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 432 с. [Nechaeva GI, Martynov AI, Akatova EV, Viktorova IA. et al. *Modern approach in connective tissue dysplasia in cardiology: diagnosis and treatment: a guide for physicians*. Moscow, GEOTAR-Media, 2023:432. (In Russ.)].

2. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 137–209. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV et al. *Clinical Recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Patients with Connective Tissue Dysplasias (First Revision)*. *Med Bull North Caucasus*. 2018;13(1-2):137-209. (In Russ.)]. Doi: 10.14300/mnnc.2018.13037.

3. Neki NS, Chhabra A. Benign joint hypermobility syndrome. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. 2016;21(1):12-18. Doi: 10.4103/0971-9903.178073.

4. Синдром гипермобильности суставов в клинической практике / Карпович Ю.Л., Пронько Т.П., Карпович Ю.И., Петрашевич А.В. // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 566–574. [Karpovich YL, Pron'ko TP, Karpovich YI, Petrashevich AV. *Joint hypermobility syndrome in clinical practice*. *Recipe*. 2022;25(4):566-574. (In Russ.)]. Doi: 10.34883/PI.2022.25.4.016.

5. Atwell K, Michael W, Dubey J, James S, Martonffy A, Anderson S, Rudin N, Schragger S. *Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care*. *J Am Board Family Med*. 2021;34(4):838-848. Doi: 10.3122/jabfm.2021.04.200374.

6. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. *Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications*. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):264-274. Doi: 10.1177/204748731456999.

7. Nilsson PM. *Early vascular aging (EVA): consequences and prevention*. *Vascular health and risk management*. 2008;4(3):547-552. Doi: 10.2147/vhrm.s1094.

8. Мартынов А.И., Гудилин В.А., Дрокина О.В. и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Лечащий Врач. – 2015. – № 2. – С. 56–59. [Martynov AI, Gudilin VA, Drokina OV, Kalinina IJu, Nechaeva GI, Cirkunova JuS. *Endothelial dysfunction in patients with connective tissue dysplasias*. *Lechaschi vrach*. 2015;2:56-59. (In Russ.)].

9. Budoff MJ, Alpert B, Chirinos JA, Fernhall B, Hamburg N, Kario K, Kullo I, Matsushita K, Miyoshi T, Tanaka H, Townsend R, Valensi P. *Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index*. *Am J Hypertens*. 2022;35(5):441-453. Doi: 10.1093/ajh/hpab178.

10. Концепция раннего сосудистого старения / Бурко Н.В., Авдеева И.В., Олейникова В.Э., Бойцов С.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 742–749. [Burko NV, Avdeeva IV, Olejnikova VJe, Bojcov SA. *The concept of early vascular aging*. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2019;15(5):742-749. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-5-742-749.

11. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023 – Т. 22, № 3. – С. 19–33. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. *Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells*. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3):19-33. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.

12. Гребенчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший патогенетический фактор развития критического состояния // Вестн. СурГУ. Мед. – 2021. – Т. 49, № 3. – С. 51–59. [Grebenchikov OA, Dolgih VT, Prokof'ev MD. *Endothelial dysfunction as the most important pathogenetic factor in the development of critical state*. *Bull of SURGU. Med*. 2021;49(3):51-59. (In Russ.)]. Doi: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.

13. Stauffer BL, Westby CM, DeSouza CA. *Endothelin-1, aging and hypertension*. *Current opinion in cardiology*. 2008;23(4):350-355. Doi: 10.1097/HCO.0b013e328302f3c6.

14. Castanares C, Redondo-Horcajo M, Magan-Marchal N, ten Dijke P, Lamas S, Rodriguez-Pascual F. *Signaling by ALK5 mediates TGF-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation*. *J Cell Sci*. 2007;120(7):1256-1266. Doi: 10.1242/jcs.03419.

15. Калашикова Л.А., Данилова М.С., Шабалина А.А. и др. Трансформирующий фактор роста бета у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 10. – С. 82–87. [Kalashnikova LA, Danilova MS, Shabalina AA et al. *Transforming growth factor beta in patients with cervical artery dissection*. *S.S. Korsakov J Neurol Psychiatry*. 2022;122(10):82-87. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/jnevro202212210182.

16. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гудилин В.А. Относительный сердечно-сосудистый риск у пациентов моло-

дого возраста с дисплазией соединительной ткани // *Терапия*. – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 40–45. [Vershina MV, Nechaeva GI, Gudilin VA. Relative cardiovascular risk in young patients with connective tissue dysplasia. *Therapy*. 2020;6(6):40–45. (In Russ.)]. Doi: 10.18565/therapy.2020.6.40-44.

17. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27. [Vlasov TD, Nesterovich II, Shimanski DA. Endothelial dysfunction: from the particular to the general. Return to the «Old Paradigm»? *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(2):19-27. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27

18. Полонецкий Л.З., Шанцило Э.Ч., Лаханько Л.Н. и др. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом // *Мед. панорама*. – 2005. – № 7. – С. 40–43. [Poloneckij LZ, Shancilo JeCh, Lahan'ko LN et al. Study of vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis. *Med Panorama*. 2005;(7):40-43 (in Russ.)].

19. А.П. Воробьев. Компьютерный реограф «Импекард М». Методика применения : методическое руководство / Воробьев А.П., Фролов А.В., Мельникова О.П. – Минск, 2007. – 52 с. [Vorob'jov AP, Frolov AV, Mel'nikova OP. Computer rheograph «Impcard M». *Methods of application*. Minsk, 2007:52. (In Russ.)].

20. Методы и аппаратура для диагностики состояния сердечно-сосудистой системы по характеристикам пульсовой волны / Д.А. Усанов, А.В. Скрипаль, А.Ю. Вагарин, А.П. Рытик. – Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 2009. – 96 с. [Usanov DA, Skripal' AV, Vagarin AJu, Rytik AP. *Methods and equipment for diagnostics of cardiovascular system state by pulse wave characteristics*. Saratov, Saratov State University Publishing House, 2009:96. (In Russ.)].

21. Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, Okabe F, Shimose T, Tsuji Y, Suzuki K, Otsuka K, Takata M, Shimizu K, Uchino J, Shirai K. Coefficients in the CAVI equation and the comparison between CAVI with and without the coefficients using clinical data. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(5):465-475. Doi: 10.5551/jat.44834.

22. Метод объемной сфигмографии в медицине труда: методические рекомендации / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Л.П. Кузьмина, Е.А. Бурякина, Я.К. Субботина, Р.А. Ненашева. – М.: НИИ МТ, 2015. – 24 с. [Bukhtiyarov IV, Izmerov NF, Kuz'mina LP, Buryakina EA, Subbotina YaK, Nenasheva RA. *3D-sphygmography as an evaluation technique in occupational health: the guidelines*. Moscow, Izmerov Research Institute of Occupational Health, 2015:24. (In Russ.)].

23. Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани : науч. клин. рекомендации / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т. – Минск, 2014. – 72 с. [Diagnosis and treatment of hereditary and multifactorial disorders of connective tissue: national clinical recommendations / Ministry of Health of the Republic of Belarus, Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Belarusian State Medical University. Minsk, 2014:72. (In Russ.)].

24. Roeder M, Thiel S, Baumann F, Sievi NA, Rohrbach M, Kohler M, Gaisl T. Increased augmentation index in patients with Ehlers-Danlos syndrome. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):417. Doi: 10.1186/s12872-020-01684-x.

25. Miller AJ, Schubart JR, Sheehan T, Bascom R, Francomano CA. Arterial Elasticity in Ehlers-Danlos Syndromes. *Genes (Basel)*. 2020;11(1):55. Doi: 10.3390/genes11010055.

26. Chiarelli N, Cariniet G, Zoppi N, Dordoni Ch, Ritel-li M, Venturini M, Castori M, Colom M. Transcriptome-Wide

Expression Profiling in Skin Fibroblasts of Patients with Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. *PLoS one*. 2016;11(8):0161347. Doi: 10.1371/journal.pone.0161347.

27. Царегородцев А.Г. Дисплазия соединительной ткани: патология сосудов, причины внезапной смерти // *СМЖ*. – 2009. – № 1. – С. 34–39. [Caregorodcev AG. *Connective tissue dysplasia: vascular pathology, causes of sudden death*. *Sib J Clin Exp Med*. 2009;(1):34-39. (in Russ.)].

28. Генетические маркеры сосудистой патологии у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Костик И.А., Чухловина М.Л., Ларионова В.И., Кадурина Т.И. // *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. – 2008. – № 2. – С. 21–25. [Kostik IA, Chuhlovina ML, Larionova VI, Kadurina TI. *Genetic markers of vascular pathology in children with undifferentiated connective tissue dysplasia*. *Med News North Caucasus*. 2008;(2):21-25. (In Russ.)].

29. Киндалева О.Г., Пронько Т.П., Степура Т.Л. Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (G894T, T786C) и гена эндотелина-1 (G5665T) с эффективностью терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического инфаркта головного мозга // *Журн. ГрГМУ*. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 721–728. [Kindaleva OG, Pron'ko TP, Stepuro TL. *Interrelation of genes polymorphism of the endothelial NO-synthase (G894T, T786C) and the endothelin-1 (G5665T) with the efficiency of therapy in patients with arterial hypertension after previous ischemic stroke*. *J Grodno State Med University*. 2018;16(6):721-728. (In Russ.)]. Doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-721-729.

30. Лушка А.В., Максимович Н.А., Горчакова О.В. и др. Влияние полиморфизмов 894G/T и T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота на уровень продуктов их экспрессии – eNOS и NO у детей с артериальной гипертензией // *Практ. мед.* – 2022. – Т. 20, № 7. – С. 46–51. [Luksha AV, Maksimovich NA, Gorchakova OV, Gul'faj IJe, Shulika VR. *Effect of the polymorphisms 894G/T and T786C of the endothelial nitric oxide synthase gene on the levels of their expression products - eNOS and NO in children with arterial hypertension*. *Pract Med*. 2022;20(7):46-51. (In Russ.)].

31. Marroni AS, Metzger IF, Souza-Costa DC, Nagassaki S, Sandrim VC, Correa RX, Rios-Santos F, Tanus-Santos JE. Consistent interethnic differences in the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide synthase genetic polymorphisms. *Nitric oxide: biology and chemistry*. 2005;12(3):177-182. Doi: 10.1016/j.niox.2005.02.002.

Информация об авторах

Карпович Юрий Леонидович – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: karpovichyl@tut.by, ORCID: 0000-0002-5392-7518.

Пронько Татьяна Павловна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246.

Authors information

Karpovich Yury L. – Senior Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus, e-mail: karpovichyl@tut.by, ORCID: 0000-0002-5392-7518.

Pronko Tatyana P. – Candidate (Ph.D.) of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University, Republic of Belarus, e-mail: tanya_pronko@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2126-5246.

УДК 616.16-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-38-43

Ю. С. АНДОЖСКАЯ, А. С. НОВИКОВА

Возможности хирургической коррекции осложненных форм хронической венозной недостаточности у больных, перенесших коронавирусную инфекцию

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

Статья поступила в редакцию 16.01.24 г.; принята к печати 12.04.24 г.

Резюме

Введение. COVID-19 вызывает генерализованный эндотелиит, нарушение артериоло-венулярной циркуляции, ведущее к замедлению кровотока и венозной гиперволемии. Это влечет за собой декомпенсацию дренирующей функции перфорантных вен и возникновение горизонтального венозного рефлюкса. **Цель.** Определить возможности хирургической коррекции декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности (ХВН) у больных после COVID-19, при определении локализации патологического венозного рефлюкса методом ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен нижних конечностей. Определить характер микроциркуляторных изменений у обследуемых пациентов. **Материал и методы.** УЗДС линейным датчиком 7,5–10 МГц выполнено у 59 пациентов 40–78 лет, 34 женщины и 25 мужчин, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, не потребовавшей госпитализации. Пациенты не отмечали ранее проявлений ХВН и не пользовались препаратами диосмина. Поводом для обращения было проявление осложненных форм ХВН, впервые возникших после COVID-19. 39 пациентам I группы выполнялась хирургическая коррекция горизонтального венозного рефлюкса, 20 пациентов II группы получали консервативное лечение. Микроциркуляторное русло исследовали с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа отечественного производства на ногтевом ложе 1-го пальца верхней конечности датчиком 25 МГц. **Результаты.** Выявленные микроциркуляторные нарушения характеризовались обеднением спектра доплерограмм, что соответствует пристеночному стазу. Регистрировался изолированный горизонтальный венозный рефлюкс в зоне трофических расстройств: пигментации, индурации и трофических язв (ТЯ) голени. У пациентов I группы, по сравнению со II, после лечения значительно снижались болевой синдром, отек, индурация и воспаление при оценке по шкале VCSS (venous clinical severity score – VCSS). Наблюдалось более быстрое и полное заживление ТЯ. **Выводы.** COVID-19 провоцирует ускоренное прогрессирование изолированного горизонтального венозного рефлюкса, вследствие генерализованных микроциркуляторных нарушений, зарегистрированных у больных в постковидном периоде. Хирургическое пособие по его устранению, в ближайшие сроки после обращения, несомненно, превосходит консервативные методы лечения и позволяет достигнуть хорошего косметического и клинического результата.

Ключевые слова: горизонтальный венозный рефлюкс, хроническая венозная недостаточность, COVID-19, микроциркуляция

Для цитирования: Андожская Ю. С., Новикова А. С. Возможности хирургической коррекции осложненных форм хронической венозной недостаточности у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):38–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-38-43.

УДК 616.16-005.6

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-38-43

Yu. S. ANDOZHSKAIA, A. S. NOVIKOVA

Possibilities of surgical correction of complicated forms of chronic venous insufficiency in patients after coronavirus infection

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

Received 16.01.24; accepted 12.04.24

Summary

Introduction. COVID-19 causes generalized endothelitis and impaired arthriolo-venular circulation leading to a slow-down in blood flow and venous hypervolemia. This leads to decompensation of the drainage function of perforated veins and the occurrence of horizontal venous reflux. **Aim.** To determine the possibilities of surgical correction of decompensated forms of chronic venous insufficiency (CVI) in patients after COVID-19, when determining the localization of pathological venous reflux by ultrasound duplex scanning of the lower extremity veins. To determine the character of microcirculatory

disorders in the examined patients. *Material and methods.* Ultrasound duplex scanning with a 7.5-10 MHz linear sensor was performed in 59 patients aged 40-78 years, 34 women and 25 men who had suffered from COVID-19 in a moderate form that did not require hospitalization. Patients had not previously noted manifestations of CVI and did not use diosmin drugs. The reason for treatment was the manifestation of complicated forms of CVI, which first appeared after COVID-19. 39 patients of group I underwent surgical correction of horizontal venous reflux, 20 patients of group II received conservative treatment. The microcirculatory bed was examined using a high-frequency ultrasound Dopplerograph on the nail bed of the 1st finger of the upper limb with a 25 MHz sensor. *Results.* The revealed microcirculatory disorders were characterized by a depletion of the Doppler spectrum, which corresponds to parietal stasis. Isolated horizontal venous reflux was recorded in the area of trophic disorders: pigmentation, induration and trophic ulcers (TU) of the shin. In group I patients, as compared to group II, pain syndrome, edema, induration and inflammation significantly decreased after treatment when assessed by the VCSS scale. More rapid and complete healing of TU was observed. *Conclusions.* COVID-19 provokes accelerated progression of isolated horizontal venous reflux, due to generalized microcirculatory disorders reported in patients in the post-COVID period. The surgical intervention for its elimination in the nearest future after applying undoubtedly surpasses conservative methods of treatment and allows achieving a good cosmetic and clinical result.

Keywords: horizontal venous reflux, chronic venous insufficiency, COVID-19, microcirculation

For citation: Andozhskaia Yu. S., Novikova A. S. Possibilities of surgical correction of complicated forms of chronic venous insufficiency in patients after coronavirus infection. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):38–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-38-43.

Введение

Хронические заболевания вен (ХЗВ) являются одним из самых распространенных заболеваний периферических сосудов. Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) занимает первое место по распространенности среди них, ее проявления выявляют у 29 % взрослого населения в Российской Федерации [1]. Частота развития ХВН составляет 7 %, а встречаемость осложненных форм ХВН, таких как отеки, липодерматосклероз, экзема, составляет от 3 до 11 % [1]. Так как лечение осложненных форм ХВН является наиболее сложной для клиницистов задачей, различные подходы к нему (как оперативные, так и консервативные) постоянно дискутируются в хирургическом сообществе. Наиболее затратным и длительным является лечение венозных ТЯ [2, 3], так как они представляют собой наиболее тяжелое проявление ХЗВ из-за высокой частоты рецидивов и медленного времени заживления. Венозные ТЯ составляют 80 % всех язв ног, наблюдаемых у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и налагают тяжелое бремя на пациентов, так как снижают качество их жизни. ТЯ представляют собой как экономическую проблему из-за дороговизны ухода, так и социальную – из-за длительности лечения. Встречаемость ТЯ среди взрослого населения Российской Федерации составляет около 1–2 %. В 65–70 % ТЯ образуются у женщин. В 4–5 % случаев ТЯ возникают у пожилых людей, в основном после 80 лет [4]. ТЯ у пациентов моложе 60 лет встречаются относительно редко.

Одна из теорий образования венозных ТЯ предполагает возникновение микротромбообразования в капиллярах, приводящее в последующем к гипоксии тканей. Незначительные повреждения кожи на фоне развившейся микроангиопатии приводят к их развитию [5]. В связи с появлением группы пациентов с быстро прогрессирующими формами ХВН после перенесенной коронавирусной инфекции, эта теория кажется нам наиболее оправданной.

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. SARS-CoV-2 вызывает ассоциированный эндотелиит – повреждение эндотелия, вызванное проникновением вируса и цитокиновым штормом [6]. Имеющиеся нарушения обусловлены, прежде всего, микроцирку-

ляторными расстройствами, возникшими вследствие эндотелиальной дисфункции [7–9], приводящими в последующем к микротромбообразованию. Исследование нарушений микроциркуляции пока не вошло в стандарты клинической практики, поэтому в литературных источниках нет данных о таких исследованиях у больных с ХВН, перенесших COVID-19. В настоящее время отсутствует объективная информация о длительности микроциркуляторных изменений, отсутствуют четко обоснованные меры профилактики у этой категории больных, что обуславливает нередко позднее обращение пациентов за помощью.

Цель – определить возможности хирургической коррекции декомпенсированных (С3, С4, С6) форм варикозной болезни, впервые возникших у больных после COVID-19, на основании определения локализации патологического венозного рефлюкса с помощью дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Определить характер микроциркуляторных изменений у этой группы пациентов.

Материал и методы исследования

В период с апреля 2020 г. по ноябрь 2023 г. было обследовано 59 пациентов в возрасте 40–78 лет, средний возраст 56 лет, перенесших COVID-19 в средней форме, не потребовавшей госпитализации. Наличие COVID-19 было подтверждено положительными результатами ПЦР-теста и отрицательными его результатами за 3–6 месяцев до обращения. Среди обследованных пациентов было 34 женщины и 25 мужчин. Все пациенты получали лечение коронавирусной инфекции согласно рекомендациям МЗ РФ, действовавшим на период обращения пациентов, и не получали антикоагулянтной профилактики в постковидном периоде. Ни один из обследованных пациентов не отмечал ранее каких-либо проявлений венозной недостаточности и не пользовался препаратами диосмина для ее профилактики.

Из исследования были исключены пациенты с системными воспалительными заболеваниями, имеющие онкологическую патологию, больные с декомпенсированными формами сахарного диабета, с проявлениями артериальной недостаточности.

Всем больным выполнялось УЗДС вен нижних конечностей линейным датчиком 7,5–10 МГц. Все



Рис. 1. Трофическая язва голени
Fig. 1. Trophic ulcer of the shin



Рис. 2. Гиперпигментация на голени
Fig. 2. Hyperpigmentation on the shin



Рис. 3. Отечность стопы
Fig. 3. Swelling of the foot

больные на момент обращения имели декомпенсированные проявления ХВН СЕАР С3, С4, С6. Микроциркуляторное русло исследовали с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа на ногтевом ложе 1-го пальца верхней конечности с помощью датчика 25 МГц.

Все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 39 пациентов, из них 20 женщин и 19 мужчин, которым выполнялось хирургическое пособие. Контрольную группу составили 20 пациентов, из них 11 женщин и 9 мужчин, которые отказались от оперативного лечения и получали традиционное консервативное лечение.

Больным I группы контрольное УЗДС вен нижних конечностей выполнялось и в отдаленном периоде – в сроки через 10 дней, через 1 и 6 месяцев после выполнения хирургического пособия, а больным контрольной группы – в те же сроки от начала проведения консервативной терапии. Лечение проводилось в условиях дневного стационара.

Всем пациентам обеих групп перед началом лечения выполнялось стандартное лабораторное обследование: клинический анализ крови, уровень глюкозы 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 выполнения оперативного вмешательства), определение времени свертывания крови, протромбинового времени, протромбина по Квику, Международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена, тромбинового времени. Отклонений от нормы указанных параметров выявлено не было.

Оперативное пособие больным I группы проводилось в кратчайшие сроки после обращения (14 дней и менее). При проведении оперативных вмешательств использовалась местная анестезия, что позволяло активизировать пациентов непосредственно после проведения лечебных манипуляций. Для устранения выявленного горизонтального вено-венозного рефлюкса использо-

вали термическую облитерацию – эндовазальную лазерную облитерацию (ЭВЛО) перфорантных вен, или их подфасциальную перевязку, или склероблитерацию пенным склерозантом (этоксисклерол 1–3 %) с ультразвуковой навигацией варикозно трансформированных подкожных и перфорантных вен в зоне трофических расстройств. Мы применяли общепринятую технику проведения ЭВЛО, в соответствии с национальными рекомендациями. Использовался лазерный генератор с длиной волны 1480 нм и мощностью 7,4 Вт и торцевые лазерные волокна. Пункцию и катетеризацию перфорантных вен осуществляли под ультразвуковым контролем с использованием интродьюсера 6F. Для местной анестезии использовался классический раствор Кляйна. Обязательно опрашивали больных перед операцией о наличии аллергических реакций на лидокаин, при их наличии применяли раствор артикаина. Варикозно трансформированные притоки удаляли методом минифлебэктомии с использованием техники Варади. В послеоперационном периоде пациентам назначали компрессионный трикотаж (чулки) с компрессией 18–23 мм рт. ст. на уровне лодыжки на период не менее 1 месяца.

Больным контрольной группы проводили лечение с использованием местных средств (альгинатные, гидроколлоидные повязки и повязки на основе йода), госпитального компрессионного трикотажа (чулки) с компрессией 18–23 мм рт. ст. на уровне лодыжки, на фоне применения курсового лечения флеботониками в сочетании с препаратами, улучшающими микроциркуляцию.

Распределение пациентов по клиническим классам в соответствии с классификацией хронических заболеваний вен (СЕАР) было следующим: С3 – 74,4 %, С4 – 15,4 %, С6 – 10,2 % для пациентов I группы и С3 – 55 %, С4 – 25 %, С6 – 20 % для пациентов контрольной группы.

Для оценки динамики болевого синдрома, венозного отека, гиперпигментации, индурации и воспаления кожи в зоне трофических расстройств использовали шкалу VCSS [10], разработанную специальным

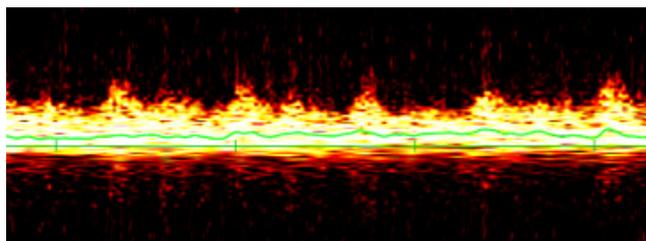


Рис. 4. Микроциркуляторная доплерограмма здорового пациента

Fig. 4. Microcirculatory dopplerogram of a healthy patient

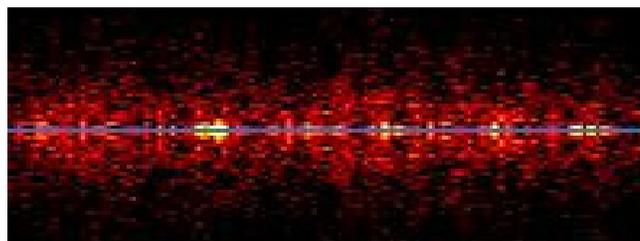


Рис. 5. Обеднение спектральной доплерографической картины у пациента, перенесшего COVID-19

Fig. 5. Depletion of the spectral Doppler pattern in a patient who has undergone COVID-19

Таблица 1

Изменение степени венозного отека у больных ХВН с СЕАР С3, в баллах по шкале VCSS

Table 1

Changes in the degree of venous edema in patients with CVI with CEAP C3 in points on the VCSS scale

I группа (n=29)		II группа (n=11)	
До лечения, M±m	Через 6 месяцев после лечения, M±m (p)	До лечения, M±m	Через 6 месяцев после лечения, M±m (p)
2,6±0,48	0,4±0,11(00,2)	2,9±0,35	1,8±0,21 (00,2)

Таблица 2

Изменение степени гиперпигментации, индурации и воспаления кожи у больных ХВН с СЕАР С4, в баллах по шкале VCSS

Table 2

Changes in the degree of hyperpigmentation, induration and inflammation of the skin in patients with CVI with CEAP C4 in points on the VCSS scale

N группы	I группа (n=6)		II группа (n=5)	
	До лечения, M±m	Через 6 месяцев после лечения, M±m (p)	До лечения, M±m	Через 6 месяцев после лечения, M±m (p)
Симптомы по шкале VCSS				
Пигментация кожи	1,9±0,43	1,1±0,23(00,2)	1,7±0,46	1,5±0,31(00,5)
Воспаление	2,5±0,29	1,3±0,08(00,3)	2,4±0,33	1,9±0,12(00,4)
Индурация	1,1±0,16	0,9±0,06(00,3)	1,2±0,09	1,1±0,08(00,6)

комитетом Американского Венозного Форума в 2000 году с целью дополнения классификации СЕАР инструментом оценки состояния пациента при динамическом наблюдении. Заживление трофических язв оценивали в % по площади. Перечисленные клинические симптомы оценивали до, через 1 месяц и через 6 месяцев после начала лечения.

Полученные данные были подвергнуты математической обработке с использованием программного пакета SPSS Statistic 21.0 и программной среды 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 $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования у всех больных был выявлен изолированный горизонтальный венозный

рефлюкс на голени, который был причиной трофических расстройств (рис. 1), гиперпигментации и проявлений липодерматосклероза (рис. 2), отечности голени и стопы (рис. 3) у обследованных групп пациентов.

У всех больных были выявлены микроциркуляторные нарушения – обеднение спектральной доплерографической картины, отражающей движение медленного пристеночного кровотока – пристеночный стаз (рис. 4, 5).

После проведения хирургического пособия по устранению изолированного горизонтального венозного рефлюкса с помощью перевязки, склерозирования или ЭВЛО перфорантных вен в ближайшие сроки после обращения пациентов был получен хороший косметический и клинический результат. У всех больных обеих групп значительно уменьшалась отечность конечности (табл. 1). У больных I группы, в отличие от II группы, достоверно снизилась степень гиперпигментации, индурации и воспаления кожи (табл. 2). У пациентов I группы через 6 месяцев после операции полностью зажили ТЯ, в то время как у пациентов II группы только на 84 % по площади (табл. 3). Также скорость заживления ТЯ у пациентов

Таблица 3

Динамика заживления трофических язв у больных ХВН с СЕАР С6 в % по площади (размер ТЯ при обращении не превышал 3 см в диаметре в обеих группах)

Table 3

Dynamics of trophic ulcer healing in patients with CVI with CEAP C6 in % by area (the size of the trophic ulcers did not exceed 3 cm in diameter in both groups)

% заживления трофических язв	I группа (n 4)	II группа (n 4)
Через 1 месяц после лечения	64 %	48 %
Через 6 месяцев после лечения	100 %	84 %

Таблица 4

Динамика болезненности в зоне отечности и трофических изменений по шкале VCSS

Table 4

Dynamics of pain in the area of swelling and trophic changes on the VCSS scale

СЕАР	I группа		II группа	
	До лечения М±m	После 6 месяцев лечения М±m (p)	До лечения М±m	После 6 месяцев лечения М±m (p)
3	1,3±0,45	0,3±0,06 (00,2)	1,4±0,32	0,9±0,08 (00,3)
4	1,9±0,41	0,5±0,02 (00,3)	2,1±0,49	1,1±0,05 (00,2)
6	2,5±0,27	1,2±0,54 (00,2)	2,6±0,31	1,8±0,44 (00,4)

I группы была выше – через 1 месяц после оперативного лечения ТЯ зажили больше, чем наполовину, а у пациентов II группы – менее чем наполовину (табл. 3).

Оперативное вмешательство в группе I также позволило значительно уменьшить болезненность в зоне отечности и имеющихся трофических расстройств на голени, а у больных II группы, которым проводилось консервативное лечение, болевые ощущения снижались не столь значительно при любом классе СЕАР (табл. 4).

Горизонтальный венозный рефлюкс, регистрируемый при ультразвуковом ангиосканировании, является проявлением декомпенсации дренирующей функции перфорантных вен в условиях венозной гиперволемии, возникающей в условиях замедления кровотока, что в свою очередь может приводить к отечности, гиперпигментации и появлению трофических расстройств кожи, С3, С4, С6, согласно классификации СЕАР.

Венозный застой в сочетании с венозной гипертензией проявляются преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, что приводит к микроциркуляторным нарушениям в этой области [9] и обуславливает дальнейшее прогрессирование заболевания.

В связи с появлением группы больных с быстро прогрессирующими формами ХВН до осложненных форм (СЕАР С3, С4, С6), после перенесенной коронавирусной инфекции, мы полагаем, что COVID-19, вызывающий генерализованный эндотелиит и нарушения артериоло-венулярной циркуляции, может быть причиной замедления кровотока, возникновения микротромбообразования и микроангиопатии, способствовать венозному застою и гиперволемии, преимущественно в дистальных отделах конечности, так как чем дистальнее, тем большее значение имеют микроциркуляторные нарушения, способствующие

усугублению горизонтального венозного рефлюкса на уровне голени. Наличие выявленных микроциркуляторных расстройств у обследованной категории пациентов объясняет быстрое прогрессирование ХВН, в отличие от обычного течения заболевания, когда в начале возникает вертикальный рефлюкс по подкожным венам, и лишь затем появляется вторичный горизонтальный рефлюкс на уровне голени.

Тканевая ишемия является одним из основных факторов в патогенезе трофических венозных расстройств, по мнению многих авторов [5, 11–12]. Хирургическое вмешательство на подкожных венах позволяет частично устранить тканевую ишемию, одной из причин которой является сформировавшийся отек конечности и индукция подкожно-жировой клетчатки. При применении консервативного лечения, для устранения венозной гиперволемии, приходится рассчитывать только на компрессионный трикотаж и фармакологические препараты, позволяющие незначительно уменьшить отеки тканей и улучшить микроциркуляцию. Поэтому для достижения положительных результатов требуются большие сроки и дорогие препараты, эффективность его по сравнению с хирургической коррекцией все равно остается ниже.

Выводы

COVID-19 провоцирует ускорение прогрессирования изолированного горизонтального венозного рефлюкса, вследствие генерализованных микроциркуляторных нарушений, зарегистрированных у больных в постковидном периоде.

Хирургическое пособие по устранению выявленного горизонтального венозного рефлюкса у пациентов, в ближайшие сроки после обращения (14 дней и менее), имеет несомненное преимущество пред

консервативными методами лечения и позволяет достигнуть хорошего косметического и клинического результата.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Ассоциация флебологов России, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Общероссийская общественная организация "Российское общество хирургов", Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. Клинические рекомендации. Варикозное расширение вен нижних конечностей. 2021-2022-2023. [Assotsiatsiya flebologov Rossii, Assotsiatsiya serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii, Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya "Rossiyskoye obshchestvo khirurgov", Rossiyskoye obshchestvo angiologov i sosudistykh khirurgov. Klinicheskiye rekomendatsii. Varikoznoye rasshireniye ven nizhnikh konechnostey. 2021-2022-2023. (In Russ.)].
2. Nicolaidis AN. The Most Severe Stage of Chronic Venous Disease: An Update on the Management of Patients with Venous Leg Ulcers. *Adv Ther.* 2020;37(1):19-24. Doi: 10.1007/s12325-020-01219-y.
3. Salim S, Heatley F, Bolton L, Khatri A, Onida S, Davies AH. The management of venous leg ulceration post the EVRA (early venous reflux ablation) ulcer trial: Management of venous ulceration post EVRA. *Phlebology.* 2021;36(3):203-208. Doi: 10.1177/0268355520966893.
4. Guest JF, Ayoub N, McIlwraith T et al. Health economic burden that different wound types impose on the UK's National Health Service. *Int Wound J.* 2017;14(2):322-330. Doi: 10.1111/iwj.12603.
5. Avishai E, Yeghiazaryan K, Golubnitschaja O. Impaired wound healing: facts and hypotheses for multi-professional considerations in predictive, preventive and personalised medicine. *EPMA Journal.* 2017;8(1):23-33. Doi: 10.1007/s13167-017-0081-y.
6. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски / Чхаидзе И.З., Лиознов Д.А., Петрищев Н.Н., Ниаури Д.А. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 4–13. [Chkhaidze IZ, Lioznov DA, Petrishchev NN, Niauri DA. Systemic endotheliitis in terms of novel coronavirus infection COVID-19: gender-related and perinatal risks. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(4):4-13. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-4-13.
7. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В. Подходы к лечению COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений // Мед. совет. – 2021. – № 14. – С. 78–86. [Vertkin AL, Zayratyants OV. Approaches to treatment of COVID19 from perspective of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic

complications. *Med Sovet.* 2021;(14):78-86. (In Russ.)]. Doi: 10.33667/2078-5631-2021-7-46-50.

8. Kuchler T, Günthner R, Ribeiro A et al. Persistent endothelial dysfunction in post-COVID-19 syndrome and its associations with symptom severity and chronic inflammation. *Angiogenesis.* 2023;26(4):547-563. Doi: 10.1007/s10456-023-09885-6.

9. Андожская Ю.С. Возможности высокочастотной ультразвуковой доплерографии в оценке микроциркуляторных расстройств у больных сердечно-сосудистого профиля, перенесших COVID-19 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 101–105. [Andozhskaya YuS. The potential of high-frequency ultrasound Dopplerography in the assessment of microcirculatory disorders in post-COVID-19 patients with a cardiovascular profile. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2021;20(4):101-105. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-101-105.

10. Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF et al. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *J Vasc Surg.* 2011;54(6 Suppl):2S-9S. Doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.117.

11. Григорьян А.Ю., Терехов А.Г. Венозные трофические язвы // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2022. – № 1. – С. 73–80. [Grigoryan AYU, Terekhov AG. Modern concept about trophic venous ulcers. *Pirogov Russ J Surg.* 2022;(1):73-80. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/hirurgia202201173.

12. Венозные трофические язвы: современное состояние вопроса / Туркин П.Ю., Родионов С.В., Сомов Н.О., Миргатия И.О. // Леч. дело. – 2018. – № 1. – С. 41–45. [Turkin PYU, Rodionov SV, Somov NO, Mirgatiya IO. Venozyne troficheskie yazvy: sovremennoe sostoyaniye voprosa. *Lechebnoye delo.* 2018;(1):41-45. (In Russ.)]. Doi: 10.24411/2071-5315-2018-11982.

Информация об авторах

Андожская Юлия Сергеевна – д-р мед. наук, доцент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: Andozhskaya@mail.ru.

Новикова Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 1 с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anna_novikova@list.ru.

Authors information

Andozhskaya Yulia S. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: Andozhskaya@mail.ru.

Novikova Anna S. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Assistant, Department of Hospital Surgery № 1 with Clinic, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: anna_novikova@list.ru.

УДК 616.-133.33-007.64-001.5-06-036:616.831-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51

Н. И. НЕЧИПУРЕНКО¹, Ю. И. СТЕПАНОВА²,
И. Д. ПАШКОВСКАЯ¹, Р. Р. СИДОРОВИЧ¹

Прогнозирование развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов с разрывом артериальных аневризм

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь

220114, Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24

² Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

220013, Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

E-mail: irenapass@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.02.24 г.; принята к печати 12.04.24 г.

Резюме

Введение. Вазоспазм и отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ), развивающиеся после разрыва артериальных аневризм головного мозга и их хирургического лечения, являются серьезными осложнениями, ухудшающими клинический исход заболевания. Возможность прогнозирования риска развития данных осложнений является актуальной задачей, позволяющей уменьшить неврологический дефицит и улучшить качество жизни пациентов после разрыва аневризм. **Цель** – на основании изучения комплекса клинических проявлений и ряда лабораторных показателей разработать прогностическую модель развития ОЦИ у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга. **Материал и методы.** Обследованы 91 пациент с разрывом артериальных аневризм и развитием субарахноидального кровоизлияния в остром периоде с выделением основной группы – с развитием ОЦИ (n=67) и группы сравнения – без ОЦИ (n=24) в до- и послеоперационном периодах. Проводили клинико-неврологическое и нейровизуализационное исследования. Изучали показатели кислородтранспортной функции крови, агрегации тромбоцитов, коагулограммы, концентрации нитратов/нитритов (NOx), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в венозной крови в до- и послеоперационном периодах. **Результаты.** На основании уравнения логистической регрессии установлено, что к предикторам, влияющим на вероятность развития ОЦИ после разрыва и клипирования аневризмы, относятся балльная оценка по шкале комы Глазго (p=0,001), значение p50 – парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50 % (p=0,001), концентрация АПФ (p=0,013), индекс NOx/АПФ (p=0,001) и степень агрегации тромбоцитов по Tpartest (p=0,005). Пороговое значение результата уравнения логистической регрессии составило 0,58 при диагностической чувствительности 85,4 % и специфичности 69,3 %, площадь под ROC-кривой AUC – 0,88±0,015 (p<0,001), что свидетельствует о высоком качестве построенной модели. **Заключение.** Разработанная прогностическая модель вероятности развития ОЦИ у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга с диагностической эффективностью 88 % позволяет своевременно выявить пациентов, которым целесообразно начать проведение нейропротекторной терапии до хирургического лечения.

Ключевые слова: разорвавшаяся артериальная аневризма, отсроченная церебральная ишемия, клинические проявления, метаболизм, модель прогнозирования риска развития церебральной ишемии

Для цитирования: Нечипуренко Н. И., Степанова Ю. И., Пашковская И. Д., Сидорович Р. Р. Прогнозирование развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов с разрывом артериальных аневризм. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):44–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51.

UDC 616.-133.33-007.64-001.5-06-036:616.831-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51

N. I. NECHIPURENKO¹, Yu. I. STEPANOVA²,
I. D. PASHKOVSKAYA¹, R. R. SIDOROVICH¹

Predicting the development of delayed cerebral ischemia in patients with ruptured arterial aneurysms

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

24, F. Skoriny str., Minsk, Belarus, 220114

² Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Education Institute «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

3, building 3, P. Brovki str., Minsk, Belarus, 220013

E-mail: irenapass@mail.ru

Received 16.02.24; accepted 12.04.24

Summary

Introduction. Vasospasm and delayed cerebral ischemia (DCI), which develop after rupture of cerebral arterial aneurysms and their surgical treatment, are serious complications that worsen the clinical outcome of the disease. The ability to predict

the risk of developing these complications is an urgent task allowing to reduce neurological deficits and improve the quality of the patients' life after aneurysm rupture. *Aim* – to develop a prognostic model for the development of DCI in patients with ruptured cerebral arterial aneurysms based on the study of a complex of clinical manifestations and a number of laboratory parameters. *Material and methods*. We examined 91 patients with ruptured arterial aneurysms and the development of subarachnoid hemorrhage in the acute period, identifying the main group with the development of DCI (n=67) and the comparison group without DCI (n=24) in the pre- and postoperative periods. Clinical neurological and neuroimaging studies have been carried out. We studied indicators of blood oxygen transport function, platelet aggregation, coagulogram, concentration of nitrates/nitrites (NOx), angiotensin-converting enzyme (ACE) in venous blood in the pre- and postoperative periods. *Results*. Based on the logistic regression equation, we determined that predictors influencing the probability of DCI development after aneurysm rupture and clipping include a score on the Glasgow Coma Scale (p=0.001), the p50 value is the partial pressure of oxygen in the blood at which hemoglobin is oxygen saturated by 50% (p=0.001), ACE concentration (p=0.013), NOx/ACE index (p=0.001) and the degree of platelet aggregation according to Traptest (p=0.005). The threshold value of the result of the logistic regression equation was 0.58 with a diagnostic sensitivity of 85.4% and specificity of 69.3%, the area under the ROC of the AUC curve was 0.88±0.015 (p<0.001), which indicates the high quality of the constructed model. *Conclusion*. The developed predictive model of the probability of DCI development in patients with ruptured arterial cerebral aneurysms with a diagnostic efficiency of 88% allows timely identifying patients for whom it is advisable to begin neuroprotective therapy before surgical treatment.

Keywords: ruptured arterial aneurysm, delayed cerebral ischemia, clinical manifestations, metabolism, cerebral ischemia risk prediction model

For citation: Nechipurenko N. I., Stepanova Yu. I., Pashkovskaya I. D., Sidorovich R. R. Predicting the development of delayed cerebral ischemia in patients with ruptured arterial aneurysms. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(2):44–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51.

Введение

У пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами (АА) головного мозга и развитием внутрочерепных кровоизлияний, в том числе субарахноидальных кровоизлияний (САК), наиболее частым осложнением является сосудистый спазм (СС), возникающий после разрыва АА, что приводит к ухудшению клинического состояния и повышению летальности [1, 2]. Если ишемия головного мозга в первые часы после клипирования АА наблюдается по клинической оценке в 40–45 % случаев, то стойкий неврологический дефицит сохраняется у 20 % пациентов, повышая послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [3].

Представления о причине и патогенезе развития отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) в последнее время существенно изменились. Наличие СС, по мнению ряда авторов, не является необходимым условием развития ОЦИ после разрыва аневризм [4–7]. Установлено, что операция клипирования АА также является фактором риска развития ОЦИ, особенно при ее раннем проведении [8]. Патогенез СС и ОЦИ сложен и многообразен, включает в себя многочисленные патобиохимические нарушения. Большую роль в механизмах цереброваскулярного повреждения при развитии гипоксии структур головного мозга, независимо от этиологического фактора, играет первичная дисфункция нейроваскулярной единицы. При этом установлены признаки эндотелиальной дисфункции, повышение давления интерстициальной жидкости, возрастание концентрации продуктов обмена, в том числе амилоидного белка. На этом фоне снижается синтез миелина олигодендроцитами, что приводит к замедлению репарации нейронов, а это наряду с нарушением периваскулярно-глимфатического транспорта способствует активации микроглии, развитию нейровоспаления, энергетической недостаточности и гибели нейрона [9]. Одним из медиаторов иммунного ответа при нейрональном повреждении является маркер воспаления – «High mobility group box 1» (HMGB1), вырабатываемый

несколькими типами клеток церебральных структур [10, 11]. HMGB1 является значимым маркером первичного и вторичного повреждения головного мозга при ишемическом инсульте. Описан феномен подавления HMGB1, что обеспечивает уменьшение воспаления в периинфарктной зоне и купирование перифокального отека [12].

По результатам ранее выполненных нами исследований установлено, что к патогенетическим особенностям развития СС при разорвавшихся аневризмах относятся активация процессов перекисного окисления липидов, развитие системной воспалительной реакции при участии моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), являющегося эффективным хемоаттрактантом для моноцитов, перемещающихся в очаг воспаления, при значительном увеличении содержания фактора роста эндотелия сосудов –А (VEGF-A), что может служить признаком адаптивного развития коллатеральной сосудистой сети при ангиоспазме и вторичном нейрональном повреждении ишемического генеза. Нарушение регуляции тонуса церебральных сосудов поддерживается развитием дисфункции эндотелия при значительном снижении суммарной концентрации нитратов/нитритов. Установлены 2 биохимических предиктора (MCP-1 и продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой) развития церебрального вазоспазма после нейрохирургической операции у пациентов с аневризматическим внутрочерепным кровоизлиянием [13–15].

Следовательно, разрыв церебральных аневризм с развитием в ряде случаев СС и ОЦИ, при которых гипоксия церебральных структур служит сильнодействующим триггером активации эндотелиальных клеток, приводит к высвобождению вазорегуляторов, активных форм кислорода, белков воспаления и ускорению апоптоза [16]. На протяжении последних 10 лет исследованы различные медиаторы реакций воспаления, в том числе маркеры воспаления, включая молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, интегрины, цитокины, метаболиты ара-

хидоновой кислоты и другие в крови и ликворе у пациентов с САК и развитием вазоспазма, однако установлено, что они не являются предикторами вазоспазма [17, 18]. Показано, что из многочисленных факторов эндотелиальной активации лишь фактор фон Виллебранда, измеренный в сыворотке крови в течение 3 суток после САК и продемонстрировавший значительное увеличение, связан с плохим исходом и развитием вторичной ишемии головного мозга [19]. Однако эти исследования не дают основания предполагать, что фактор фон Виллебранда может служить маркером ОЦИ. Необходимы дальнейшие исследования по изучению участия факторов эндотелиальной дисфункции, в т.ч. монооксида азота, в механизмах формирования ОЦИ.

Цель – на основании изучения комплекса клинических проявлений и ряда лабораторных показателей разработать прогностическую модель развития ОЦИ у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга.

Материал и методы исследования

Обследованы 91 пациент с разрывом АА и развитием САК в остром периоде, поступившие в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2021–2023 гг. В основную группу (с развитием ОЦИ) вошло 67 пациентов в возрасте $49,0 \pm 9,8$ лет (32 мужчины и 35 женщин). Количество дней после разрыва аневризмы на момент нейрохирургического лечения у них составило 8 (5; 11) суток. Среди пациентов этой группы только САК развилось у 38 (57 %) пациентов, у 11 (16 %) – разрыв аневризмы привел к САК и внутрижелудочковому кровоизлиянию, у 18 (27 %) человек диагностировали САК и внутримозговое кровоизлияние. Размер аневризмы в наибольшем измерении составил $6,2 \pm 1,9$ мм по данным спиральной компьютерной томографической ангиографии; множественные аневризмы выявлены у 13 (19 %) человек. Летальность пациентов в этой группе в остром периоде составила 3 %.

В группу сравнения (без развития ОЦИ) включены 24 пациента в возрасте $52,8 \pm 11,2$ лет (11 мужчин и 13 женщин). Количество дней после разрыва аневризмы – 10 (6; 13). Среди пациентов группы сравнения только САК развилось у 17 (71 %) пациентов, у 3 (12 %) диагностировали САК и внутрижелудочковое кровоизлияние, у 4 (17 %) человек было САК в сочетании с внутримозговым кровоизлиянием. Размер аневризмы составил $5,9 \pm 1,3$ мм; множественные аневризмы выявлены у 5 (21 %) человек.

Критерии включения: разорвавшиеся артериальные аневризмы головного мозга.

Критерии исключения: инфаркт мозга, геморрагический инсульт (в качестве основного заболевания, не обусловленного наличием церебральной аневризмы), каверномы, онкологические, дегенеративные, воспалительные заболевания головного мозга, инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях, психические заболевания, расстройства сознания различной степени выраженности, декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, цирроз печени с явлениями

портальной гипертензии, сахарный диабет с отсутствием эффекта от введения инсулина, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность.

В неврологическом статусе пациентов исследовали состояние высшей нервной деятельности, функцию черепных нервов, двигательную, чувствительную, координаторную сферы, менингеальные знаки. Для оценки тяжести ишемического инсульта применяли шкалу NIHSS (англ. National Institutes of Health Stroke Scale). Тяжесть САК определяли по шкале Ханта–Хесса. Для оценки состояния пациентов применяли шкалу комы Глазго (ШКГ), шкалу исходов Глазго (ШИГ) и модифицированную шкалу Рэнкина (МШР). Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняли спиральную компьютерную томографию (СКТ) на аппарате Discovery CT750HD.

Всем пациентам выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы. Оценку качества клипирования ЦА проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИФАИЗ) на микроскопе Leica M720 OH5 с модулем Leica FL800 компании *Leica Microsystems (Schweiz) AG*. В момент исследования оценивали, полностью ли перекрыта шейка аневризмы клипсом, сохранена ли при этом проходимость несущего сосуда и отходящего от него ветвей.

Для диагностики ОЦИ у пациентов на момент поступления в стационар, на 2-е и 8-е сутки после клипирования аневризмы проводили КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате Discovery MR750w 3.0 T, Discovery MR450w 1.5 T или СКТ на аппарате Discovery CT750HD. Подсчет объема ишемического инсульта производили по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score – программа Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте).

Забор образцов крови для исследования кислород-транспортной функции крови (КТФК), первичного и вторичного гемостаза, вазорегулирующих метаболитов выполняли из кубитальной вены натошак в 1-е сутки госпитализации пациентов и на 10–12-е сутки после нейрохирургического лечения.

Изучение КТФК проводили на газоанализаторе ABL-800 FLEX (*Radiometer*). Определяли следующие показатели: парциальное давление O_2 (pO_2), сатурацию крови (sO_2). Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина, а следовательно, и сродства гемоглобина к кислороду, является показатель $p50$ – парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50 %. Количественное определение концентрации нитратов/нитритов (NOx) в плазме крови выполняли с помощью реактива Грисса.

Функциональную активность тромбоцитов изучали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multeplate (*Roche Diagnostics*). Определяли тромбин-зависимую скорость агрегации (AU/мин), степень агрегации (AU) и площадь под кривой агрегатограммы (AUC, U).

Концентрации маркера фибринолиза – ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (PAI-1) в

плазме крови, а также фактора эндогенной вазоконстрикции – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-набором R&Dsystems на иммуноферментном анализаторе BioTek.

Для сравнения использовали аналогичные показатели 26 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $49,4 \pm 14,6$ лет, $p > 0,05$ относительно возраста пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения данных, либо в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ количественных признаков в двух группах выполняли с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. В качестве метода многомерного анализа, применяемого для оценки одновременного влияния на исход более чем одного фактора, использовали логистическую регрессию, с помощью которой построили модель прогнозирования вероятности развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА. Для определения уровня диагностической эффективности, а также чувствительности и специфичности разработанной модели применяли ROC-анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе до хирургического лечения у 11 пациентов (16 %) имелись очаги ишемии головного мозга по данным нейровизуализационного исследования головного мозга при незначительных неврологических нарушениях 0 (0; 2) баллов по шкале NIHSS. На 2-е и 8–10-е сутки после операции у 67 (100 %) пациентов этой группы диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, подтвержденные данными КТ- и МРТ-исследований. В послеоперационном периоде у пациентов установлено достоверное возрастание баллов по шкале NIHSS ($p = 0,0003$) и снижение баллов по ШКГ ($p = 0,007$) относительно исходных значений. По данным КТ/МРТ выявлено наличие ишемических изменений со средним баллом по шкале ASPECTS $7,5 \pm 2,4$ на 1–2-е сутки после операции, который достоверно уменьшился до $6,0 \pm 2,7$ ($p = 0,0001$) на 8–10-е сутки, что указывает на обширную гиподенсивную зону в бассейне СМА и коррелирует с прогнозом плохого функционального исхода. В группе сравнения (без ОЦИ) количество баллов по NIHSS и ШКГ до и после операции не изменялось, средний балл по шкале ASPECTS составлял $9,7 \pm 0,7$ на 1–2-е сутки после операции и $9,8 \pm 0,7$ баллов – на 8–10-е сутки.

До хирургического лечения между группами установлены достоверные отличия в клиническом состоянии пациентов по балльным оценкам ШКГ ($p = 0,07$) и NIHSS ($p = 0,002$). После клипирования

аневризмы на 8–10-е сутки выявлены различия в клиническом состоянии пациентов по балльным оценкам ШКГ ($p = 0,031$), NIHSS ($p = 0,0001$), МШР ($p = 0,0002$) и ШИГ ($p = 0,0004$), а также по данным нейровизуализационного исследования головного мозга по балльной оценке шкалы ASPECTS ($p = 0,00005$), свидетельствующие о более высокой степени неврологического дефицита, а также худшего функционального исхода и качества жизни у пациентов основной группы (с ОЦИ).

При анализе показателей КТФК у пациентов основной группы до операции отмечалось существенное возрастание сатурации венозной крови ($p = 0,042$); значение $p50$ превышало нормальные данные ($p = 0,0004$), что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и ускорении диссоциации оксигемоглобина с высвобождением свободного кислорода, который диффундирует в ткани мозга [20]. У пациентов группы сравнения до хирургического лечения уровни парциального давления кислорода, $p50$ и сатурация венозной крови не отличались от таковых у здоровых лиц.

В основной группе пациентов установлен дисбаланс содержания изученных сосудорегулирующих метаболитов со снижением суммарной концентрации нитратов и нитритов (NOx) в крови в дооперационном периоде более чем в 2 раза относительно нормы ($p < 0,001$), при неизменном уровне АПФ. В этой же группе установлено низкое соотношение NOx/АПФ, которое составило 0,13 (0,09; 0,17) при норме 0,22 (0,15; 0,32) ($p < 0,001$). В группе сравнения в этот же период обследования не отмечается отклонений от нормы соотношения NOx/АПФ при достоверном уменьшении содержания NOx и АПФ.

Проведен сравнительный анализ параметров первичного гемостаза у пациентов обеих групп. До операции у пациентов основной группы выявлена достоверно более высокая степень агрегации тромбоцитов – 234 (207; 267) AU против 204 (171; 238) AU в группе сравнения ($p = 0,032$), что характеризует более вязкое состояние внутрисосудистого звена микроциркуляции у пациентов с ОЦИ в этот период наблюдения.

До операции у пациентов основной группы выявлена достоверно более высокая концентрация PAI-1 относительно группы сравнения ($p = 0,034$), что указывает на снижение у них активности противосвертывающей системы крови и способствует увеличению риска тромбообразования.

Проблема прогнозирования исходов аневризматических САК с учетом риска развития ОЦИ практически не освещается в доступной научной литературе. Крайне сложно выделить безусловные прогностические факторы, которые способны точно предсказать исходы патологического процесса либо развития осложнений основного заболевания. В связи с этим осуществили построение прогностической модели развития ОЦИ у пациентов с аневризматическим САК как бинарной переменной – ОЦИ развилась либо не развилась – с помощью логистической регрессии. Опираясь на полученные результаты исследования, выделены факторы, влияющие на вероятность

Таблица 1

Факторы, влияющие на вероятность развития ОЦИ после разрыва и клипирования аневризмы, установленные на основании однофакторного анализа

Table 1

Factors influencing the probability of DCI development after aneurysm rupture and clipping, established by means of univariate analysis

Фактор, установленный до операции	Норма	Основная группа	Группа сравнения	p
1 I степень градации WFNS, абс. (%)	0	49 (72)	23 (96)	0,04
2 ШКГ, балл	15	14,5±1,1	14,9±0,2	0,07
3 NIHSS, балл	0	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0,002
4 p50, мм рт. ст.	25,2 (24,3; 26,8)	28,1 (26,4;31,4)	26,6 (26,4; 27,3)	0,05
5 АПФ, пг/л	107,2 (75,8; 128,4)	107,7 (74,4; 121,1)	77,4 (64,4; 101,0)	0,05
6 Соотношение NOx/АПФ	0,22 (0,15; 0,32)	0,13 (0,09; 0,16)	0,19 (0,11; 0,22)	0,035
7 Степень агрегации тромбоцитов по Traptest, AU	171,8 (142,4; 192,3)	234 (207; 267)	214 (181; 255)	0,053
8 PAI-1, пг/л	2,7 (2,2; 4,1)	4,5 (3,7; 5,7)	3,5 (3,4; 4,2)	0,034

Таблица 2

Предикторы, влияющие на вероятность развития ОЦИ, установленные на основании логистической регрессии

Table 2

Predictors influencing the probability of DCI development, established by means of logistic regression

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	ОШ	95 % ДИ
ШКГ, баллы	0,204	0,001	0,001	0,83	0,65–0,96
p50, мм рт. ст.	0,264	0,042	0,001	3,64	1,68–5,34
АПФ, пг/л	-0,057	0,001	0,013	5,02	2,54–8,09
Соотношение NOx/АПФ	10,8	3,47	0,001	0,31	0,23–0,58
Степень агрегации тромбоцитов по Traptest, AU	-0,021	0,001	0,005	8,4	4,61–13,87
Константа	1,912	0,306		<0,001	

развития ОЦИ после разрыва АА и клипирования шейки аневризмы с учетом их достоверного отличия от аналогичных параметров по сравнению с группой без ОЦИ до операции (табл. 1).

Логистическая регрессия позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значения нескольких входных независимых переменных. С целью создания прогностической модели вероятности развития ОЦИ проведен многофакторный анализ на основе бинарной логистической регрессии по данным 91 пациента, где мы рассматривали два варианта исхода САК (зависимая переменная): 1 – «развитие ОЦИ» и 0 – «отсутствие ОЦИ», в качестве независимых категориальных переменных рассматривали упомянутые выше факторы риска. Выдвинута нулевая гипотеза $H_0: \beta=0$; где коэффициент регрессии β не отличается от нуля, и, следовательно, влияние предикторов на зависимую переменную отсутствует, то есть связи рассматриваемых факторов с развитием ОЦИ не существует. Если регрессионный коэффициент статистически значимо отличается от нуля, то нулевая гипотеза отвергается – это значит, что предиктор вносит статистически значимый вклад в предсказательную способность модели. Результаты

анализа с учетом лишь статистически значимых предикторов приведены в табл. 2.

Построенная модель, параметры которой представлены в таблице 2, оказалась значимой, поскольку вероятность выполнения гипотезы H_0 стремится к нулю, то есть это свидетельствует о том, что хотя бы один предиктор не равен нулю и оказывает влияние на зависимую переменную, при этом все коэффициенты регрессии имеют статистически значимое значение больше нуля. У пациентов с САК шансы развития ОЦИ увеличиваются при повышении уровня p50 в 3,64 раза (ДИ 1,68–5,34), содержания АПФ – в 5,0 раз (ДИ 2,54–8,09), степени агрегации тромбоцитов – в 8,4 раза (ДИ 4,61–13,87) при условии снижения индекса NOx/АПФ и балльной оценки по ШКГ (табл. 2).

В бинарную логистическую регрессию были включены переменные, имеющие статистически значимое влияние на исход лечения по данным регрессии Кокса. Многофакторный анализ показал, что статистически значимыми факторами являются: оценка в баллах по ШКГ, уровни p50, АПФ, индекса NOx/АПФ и степени агрегации тромбоцитов по Traptest. Указанные факторы служат входными независимыми переменными для

прогноза вероятности ОЦИ при САК. Прогнозирование осуществляется на основании расчета вероятности с использованием уравнения логистической регрессии. Математическая зависимость имеет следующий вид:

$$y = \frac{e^{1,912+0,204a+0,264b-0,057c+10,8d-0,021f}}{1 + e^{1,912+0,204a+0,264b-0,057c+10,8d-0,021f}},$$

где y – числовое значение вероятности развития ОЦИ; e – число Эйлера ($e \approx 2,718$); a – значение по ШКГ в баллах; b – величина $p50$; c – концентрация АПФ; d – значение индекса $NOx/АПФ$; f – степень агрегации тромбоцитов.

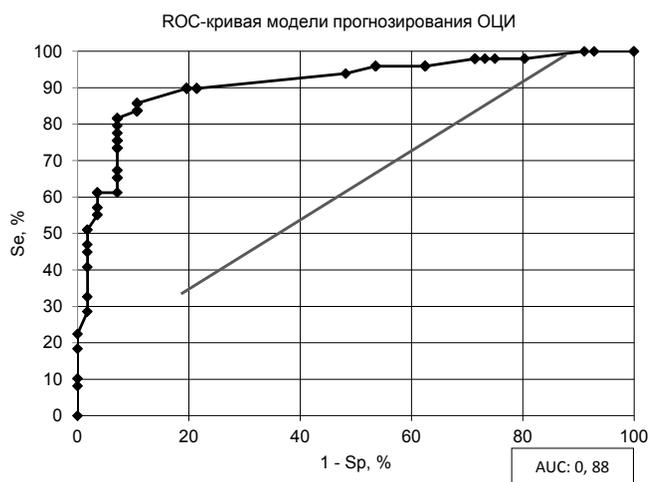
Количественную оценку качества прогностической модели прогнозирования развития ОЦИ у пациентов, перенесших САК, с определением ее чувствительности и специфичности проводили с помощью ROC-анализа, кривая которого представлена на рисунке. По мнению ряда экспертов, современными требованиями к медицинским прогностическим моделям для их применения в клинической практике являются показатели чувствительности от 85 % и выше и специфичности – от 80 % и выше [21].

Установлено, что пороговое значение (порог по разделению двух групп пациентов cut-off) составило 0,58 при диагностической чувствительности и специфичности прогностической модели 85,4 % и 69,3 % соответственно, площадь под ROC-кривой AUC составила 0,88±0,015 (ДИ 0,80–0,94; $p < 0,001$), что свидетельствует о высоком качестве построенной модели. Максимум чувствительности и специфичности достигается в точке cut-off 0,58, что означает, что классификатором будет выявлено 85,4 % пациентов с высоким риском развития ОЦИ, и лишь у 14,6 % пациентов будет ошибочно спрогнозировано развитие ОЦИ (рисунок).

Прогнозирование вероятности развития ОЦИ при аневризматическом САК позволяет выявить пациентов, которым целесообразно проведение нейропротекторной терапии до операции. Метод применяют следующим образом: определяют количественные значения следующих показателей пациента – баллы по ШКГ, значение $p50$ в мм рт. ст., концентрация АПФ в пг/л, соотношение $NOx/АПФ$ и степень агрегации тромбоцитов по Traptest в AU. Прогноз дается на основании вычисленной по формуле 2 вероятности развития ОЦИ и ее принадлежности к одному из двух числовых промежутков, соответствующих высокому и низкому шансу предсказываемого события: если результат составляет 0,58 и более, делают вывод о высокой вероятности развития ОЦИ; если результат составляет менее 0,58, то делают вывод о его низкой вероятности.

Заключение

Таким образом, многофакторный анализ на основе логистической регрессии с включением таких независимых переменных, как балльная оценка по ШКГ, величина $p50$, концентрация АПФ, индекс $NOx/АПФ$ и степень агрегации тромбоцитов показал, что оценка состояния пациента по ШКГ наряду с нарушением газотранспортных и гемореологических характе-



ROC-кривая модели прогнозирования развития ОЦИ после аневризматического САК

ROC-curve of the model for predicting the DCI development after aneurysmal SAH

ристик крови являются значимыми предикторами развития ОЦИ при аневризматическом САК. Диагностическая эффективность данной прогностической модели составила 88 %, что свидетельствует о высоком ее качестве.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: получено одобрение Комитета по этике при РНПЦ неврологии и нейрохирургии, протокол № 2 от 26.04.2021 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. / the approval was received from the Ethics Committee at the Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Protocol №2 of 26.04.2021. All patients signed informed consent to participate in the study.

Литература / References

- Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74(19):1494-1501. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3.
- Солодов А.А., Петриков С.С., Клычникова Е.В. и др. Влияние нормобарической гипероксии на оксигенацию и метаболизм головного мозга, состояние окислительного стресса у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2013. – № 4. – С. 66-71. [Solodov AA, Petrikov SS, Klychnikova EV, Tazina EV, Krylov VV, Godkov MA, Khamidova LT. Normobaric hyperoxia influence on cerebral oxygenation, metabolism and oxidative stress in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysms rupture. *Russ J Anaesthesiol Reanimatol*. 2013;(4):66-71. (In Russ.)].
- Schwyzler L, Soleman E, Ensner R, Mironov A, Landolt H, Fandino J. Quality of life and outcome after treatment of ruptured cerebral aneurysms: results of a single center

in Switzerland. *Acta Neurochir.* 2015;120:197-201. Doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_34.

4. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 2009; 51(12):813-819. Doi: 10.1007/s00234-009-0575-y.

5. Крылов В.В., Калинин А.А., Петриков С.С. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм // *Неврол. журн.* – 2014. – № 5. – С. 4–11. [Krylov VV, Kalinkin AA, Petrikov SS. The pathogenesis of cerebral angiospasm and brain ischemia in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm rupture. *Neurol J.* 2014; (5):4-11. (In Russ.)].

6. Баранич А.И., Савин И.А., Табасаранский Т.Ф. и др. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // *Вопр. нейрохирург. им. Н.Н. Бурденко.* – 2018. – Т. 82, № 4. – С. 109–116. [Baranich AI, Savin IA, Tabasaranskiy TF, Polupan AA, Sychev AA, Kurdyumova NV, Pilipenko YV, Mikeladze KG, Eliava ShSh. Disturbances of the hemostatic system in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Burdenko's J Neurosurg.* 2018;82(4):109-116. (In Russ.)].

7. Сидорович Р.Р., Нечипуренко Н.И., Трушель Н.А. и др. Клинико-биохимические нарушения и морфологические изменения сосудов головного мозга при разорвавшихся артериальных аневризмах // *Неврол. и нейрохирург. Восточная Европа.* – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 196–207. [Sidorovich RR, Nechipurenko NI, Trushel NA, Pashkouskaya ID, Zmachynskaya OL, Gulenko OV. Clinical-biochemical abnormalities and morphological changes of cerebral vessels in ruptured arterial aneurysms. *Neurol Neurosurg. Eastern Europe.* 2017; 7(2):196-207. (In Russ.)].

8. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55(11):1656-1660. Doi: 10.1212/wnl.55.11.1656.

9. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 11–16. [Levin OS, Bogolepova AN, Lobzin VY. General mechanisms of pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibility of their correction. *S.S. Korsakov J Neurol Psychiatry.* 2022;122(5):11-16. (In Russ.)].

10. Kim JB, Sig CJ, Yu YM. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *J Neurosci.* 2006; 26(24):6413-6421. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3815-05.2006.

11. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 Is a Therapeutic Target for Sterile Inflammation and Infection. *Annual Review of Immunology.* 2011; 29 (1): 139-162. Doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101323.

12. Lee JH, Yoon EJ, Seo J, Kavoussi A, Chung Y E, Chung SP, Park I, Kim CH, You JS. Hypothermia inhibits the propagation of acute ischemic injury by inhibiting HMGB1. *Mol Brain.* 2016;9(1):81. Doi: 10.1186/s13041-016-0260-0.

13. Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашковская И.Д. и др. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 470–479. [Nechipurenko NI, Sidorovich RR, Pashkouskaya I, Ahremchuk AI, Prokopenko TA. Correction of metabolic disorders

in patients with aneurysmal intracranial hemorrhage. *News Nat Acad Sci Belarus. Series Med Sci.* 2020;17(4):470-479. (In Russ.)].

14. Сидорович Р.Р., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И. и др. Оценка качества клипирования разорвавшихся аневризм сосудов мозга и эффективность применения сульфата магния у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями // *Мед. новости.* – 2021. – № 1. – С. 45–49. [Sidorovich RR, Nechipurenko NI, Ahremchuk AI, Pashkouskaya I, Chernenko NI. Assessing the quality of clipping of ruptured cerebral aneurysms and the effectiveness of using magnesium sulfate in patients with intracranial hemorrhages. *Med News.* 2021;(1):45-49. (In Russ.)].

15. Особенности биохимических нарушений при сосудистом спазме после аневризматических внутричерепных кровоизлияний / Пашковская И.Д., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И., Прокопенко Т.А. // *Мед. новости.* – 2020. – № 1. – С. 26–29. [Pashkouskaya ID, Nechipurenko NI, Ahremchuk AI, Prokopenko TA. Features of biochemical disorders during vascular spasm after aneurysmal intracranial hemorrhage. *Med News.* 2020;(1):26-29. (In Russ.)].

16. Gulati A. Vascular Endothelium and Hypervolemic Shock. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):187-195.

17. Rothoerl RD, Schebesch K-M, Kubitz M, Woertgen C, Brawanski A, Pina A-L. ICAM-1 and VCAM-1 expression following aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their possible role in the pathophysiology of subsequent ischemic deficits. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(2-3):143-149. Doi: 10.1159/000093243.

18. Lad SP, Hegen H, Gupta G, Deisenhammer F, Steinberg GK. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(1):30-41. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.04.004.

19. Frijns CJM, Fijnheer R, Algra A, van Mourik JA, van Gijn J, Rinkel GJE. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):77-83. Doi: 10.1136/jnnp.2005.064956.

20. Степанова Ю.И., Алехнович Л.И., Камышников В.С. Кислотно-основное состояние организма: лабораторно-клинические аспекты : учеб.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2008. – 46 с. [Stepanova YI, Alehnovich LI, Kamyshnikov VS. Acid-base state of the body: laboratory and clinical aspects: educational-methodological allowance. *Minsk, BelMAPO, 2008:46.* (In Russ.)].

21. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, Li R, Jermin LS. Sensitivity and specificity of information criteria. *Brief Bioinform.* 2020;21(2):553-565. Doi: 10.1093/bib/bbz016.

Информация об авторах

Нечипуренко Наталья Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии нервной системы, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Степанова Юлия Игоревна – канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, e-mail: st.juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Пашковская Ирина Дмитриевна – канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр невро-

логии и нейрохирургии». Минск, Беларусь, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Сидорович Рышард Ромуальдович – д-р мед. наук, профессор, директор, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь, e-mail: ninh@neuro.by.

Authors information

Nechipurenko Nataliya I. – Dr. Sci. (Med), Professor, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Nervous System, Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Stepanova Yulia I. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant Professor, Leading Researcher, Research Laboratory, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, e-mail: st.juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Pashkovskaya Irina D. – Candidate of Biological Sciences (PhD), Assistant Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Nervous System, Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Sidorovich Ryshard R. – Dr. Sci. (Med), Professor, Director, Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus, e-mail: ninh@neuro.by.

УДК: 618.36-009.24:616.151.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59

М. М. КЛЫЧЕВА, И. А. ПАНОВА, С. Б. НАЗАРОВ,
Г. Н. КУЗЬМЕНКО, Р. И. САДОВ, И. Г. ПОПОВА

Особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней преэклампсией

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20
E-mail: maya.klycheva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.06.23 г.; принята к печати 22.12.23 г.

Резюме

Введение. При преэклампсии (ПЭ) существенно изменяется система гемостаза, в том числе и тромбоцитарное звено. **Цель** работы состояла в выявлении особенностей морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней ПЭ. **Материал и методы.** Основную группу составили 26 женщин с ранней ПЭ и 46 женщин с поздней ПЭ. Контрольная группа состояла из женщин с нормальной беременностью без гипертензивных расстройств, из них 17 – в сроке гестации 26⁰–33⁶ недель и 42 – в сроке 34⁰–39⁴ недели. На гематологическом анализаторе ADVIA 2120i оценивались концентрация тромбоцитов (PLT), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), средний объем тромбоцитов (MPV), концентрация больших форм тромбоцитов (Large PLT), процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP), средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC), средняя сухая масса тромбоцитов (MPM). **Результаты.** У женщин с ранней ПЭ повышены индексы PDW, MPV, LargePlt, %LP и MPM по сравнению с женщинами с нормальной беременностью в сроке до 34 недель. У пациенток с поздней ПЭ отмечены более низкая PLT и более высокие PDW, %LP, MPC, MPM по сравнению с женщинами с нормальной беременностью после 34 недель. При поздней ПЭ снижена PLT и повышены PDW, %LP и MPM по сравнению с ранней ПЭ. **Заключение.** Выявленные изменения тромбоцитарных индексов у женщин с ПЭ, независимо от срока ее начала, косвенно указывают на усиление тромбопоэза и высокую функциональную активность молодых тромбоцитов. Однако механизмы, повышающие активацию тромбоцитов при ранней и поздней преэклампсии, различаются.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, поздняя преэклампсия, тромбоциты, морфометрия

Для цитирования: Клычева М. М., Панова И. А., Назаров С. Б., Кузьменко Г. Н., Садов Р. И., Попова И. Г. Особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с ранней и поздней преэклампсией. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):52–59. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59.

UDC 618.36-009.24:616.151.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59

M. M. KLYCHEVA, I. A. PANOVA, S. B. NAZAROV,
G. N. KUZMENKO, R. I. SADOV, I. G. POPOVA

Peculiarities of morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late preeclampsia

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia
20, Pobedy str., Ivanovo, Russia, 153045
E-mail: maya.klycheva@yandex.ru

Received 23.06.23; accepted 22.12.23

Summary

Introduction. In preeclampsia (PE), the hemostasis system, including the platelet component, changes significantly. **The purpose** of the work was to identify the peculiarities of the morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late PE. **Material and methods.** The main group consisted of 26 women with early PE and 46 women with late PE. The control group consisted of women with normal pregnancies without hypertensive disorders, of whom 17 were at a gestational age of 26⁰–33⁶ weeks and 42 were at a gestational age of 34⁰–39⁴ weeks. The ADVIA 2120i hematology analyzer was used to evaluate platelet concentration (PLT), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), concentration of large platelets (Large PLT), percentage of large platelets from the total number of platelets (%LP), mean platelet component concentration (MPC), mean dry platelet mass (MPM). **Results.** Women with early PE have increased PDW, MPV, LargePlt, %LP and MPM indices compared to women with normal pregnancies up to 34 weeks. Female patients with late PE had lower PLT and higher PDW, %LP, MPC, MPM compared to women with normal pregnancies after 34 weeks. In late PE, PLT is reduced and PDW, %LP and MPM are increased compared to early PE. **Conclusion.** The detected changes in platelet indices in women with PE, regardless of the period of its onset, indirectly indicate increased thrombopoiesis and high functional activity of young platelets. However, the mechanisms that increase platelet activation in early and late preeclampsia differ.

Keywords: early preeclampsia, late preeclampsia, platelets, morphometry

For citation: Klycheva M. M., Panova I. A., Nazarov S. B., Kuzmenko G. N., Sadov R. I., Popova I. G. Peculiarities of morpho-functional characteristics of platelets in women with early and late preeclampsia. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):52–59. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-52-59.

Введение

Преэклампсия является мультисистемным осложнением беременности, которое характеризуется артериальной гипертензией и протеинурией и развивается после 20-й недели беременности. Преэклампсия вносит значительный вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность во всем мире [1].

Выделяют раннюю и позднюю ПЭ: ранняя ПЭ (с дебютом до 34 недель беременности), поздняя ПЭ (с дебютом после 34 недель беременности). Раннее возникновение ПЭ связано с более высоким риском заболеваемости матери и ребенка и их смертности [2]. Преэклампсия с ранним и поздним началом все чаще признается как разные патофизиологические процессы, приводящие к общей клинической картине [3]. Преэклампсия с ранним началом связана преимущественно с нарушением процессов формирования плаценты, в то время как преэклампсия с поздним началом является результатом действия материнских факторов [4]. Некоторые авторы подчеркивают наличие различий между этими двумя типами ПЭ с точки зрения антропометрического, гематологического и биохимического профилей беременной женщины и материнско-плодовых исходов [5, 6].

Преэклампсия характеризуется эндотелиальной дисфункцией и активацией системы гемостаза. У пациенток с преэклампсией физиологическое гиперкоагуляционное состояние, которое развивается на поздних сроках беременности, может трансформироваться в состояние тромботической готовности (предтромбоз), связанное с микротромбозом микрососудов плаценты и нарушением маточно-плацентарного кровообращения [7]. У беременных с ПЭ поврежденный эндотелий сосудов теряет свои антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным.

Беременность, протекающая на фоне гипертензивных расстройств, сопровождается глубокими нарушениями микроциркуляции, что вносит отдельный вклад в формирование срыва адаптационных изменений в системе кровообращения [8, 9]. Изменения микроциркуляции при артериальной гипертензии обусловлены нарушением тонуса сосудов микроциркуляторного русла, ремоделированием сосудов, снижением плотности микрососудистой сети и сокращением суммарной поверхности сосудов [10]. Важнейшей составной частью микроциркуляторно-тканевой системы являются характеристики крови в целом и микрореологическое поведение ее клеточных компонентов, структурно-функциональные свойства которых определяют ее адекватность и эффективность [11].

Изменения показателей тромбоцитов и развитие эндотелиальной дисфункции являются факторами неблагоприятного течения беременности. В настоящее время имеется достаточно доказательств причастности активации тромбоцитов к патогенезу ПЭ. Сообщалось, что чрезмерная активация тромбоцитов на границе системы «мать–плод» вызывает локальную активацию воспалительных процессов и связана с ПЭ [12]. Причем выявлено, что активация тромбоцитов может произойти за несколько недель до появления симптомов преэклампсии [13]. Функциональ-

ная нагрузка на тромбоциты во время беременности не может не сказаться на их морфо-функциональной характеристике. В клинической практике количество тромбоцитов, тромбоцитрит, средний объем и ширина распределения тромбоцитов являются показателями, которые можно использовать для выявления функциональных изменений этих клеток [14].

Цель исследования – установить особенности морфо-функциональных характеристик тромбоцитов у женщин с преэклампсией в зависимости от срока ее возникновения, на основании чего предложить диагностические критерии ранней и поздней преэклампсии.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. В исследование были включены 157 женщин, которые дали информированное согласие на участие в нем. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России и выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.).

Основную группу составили 72 беременные женщины, из них 26 женщин с ранней преэклампсией в сроке беременности на момент обследования от 25⁰ до 33⁶ недель и 46 женщин с поздней преэклампсией в сроке беременности на момент обследования от 34⁰ до 40⁴ недель. Контрольная группа состояла из 59 женщин с нормальной беременностью без гипертензивных расстройств, из них 17 женщин в сроке гестации от 26⁰ до 33⁶ недель и 42 женщины – от 34⁰ до 39⁴ недель.

Критериями исключения для основной группы женщин стали: ПЭ, развившаяся на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ) (код по МКБ-Х О11), острые воспалительные заболевания и обострение хронических заболеваний на момент обследования, прием дезагрегантов и/или антикоагулянтов в последние 7 дней до забора крови.

Возраст женщин, вошедших в исследование, составил от 18 до 44 лет. Срок беременности был от 25 до 40,4 недель.

Забор крови у беременных женщин проводили при поступлении в стационар, до начала терапии. Для оценки количественных и морфометрических показателей тромбоцитов использовали автоматический гематологический анализатор ADVIA 2120i. Забор крови осуществлялся в вакуумные пробирки с ЭДТА. Анализ выполнялся в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Оценивались следующие параметры тромбоцитов: концентрация тромбоцитов ($PLT \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{l}$), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW, %), средний объем тромбоцитов (MPV, fl), концентрация больших форм тромбоцитов ($Large\ PLT \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{l}$), процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP, %), средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC, g/dl), средняя сухая масса тромбоцитов (MPM, pg).

Особенности морфометрических показателей тромбоцитов у женщин с нормальной беременностью и преэклампсией

Table 1

Peculiarities of morphometric parameters of platelets in women with normal pregnancy and preeclampsia

Показатель	Женщины с нормальной беременностью		Женщины с преэклампсией	
	до 34 недель, n=17	после 34 недель, n=42	до 34 недель (ранняя ПЭ), n=26	после 34 недель (поздняя ПЭ), n=46
PLT×103cells/μl	232,5 [209,0; 282,0]	206,0 [173,0; 242,0] p ₁ =0,031	217,0 [188,0; 245,0]	178,5 [161,0; 211,0] p ₂ =0,001, p ₄ =0,024
PDW, %	53,5 [50,9; 59,4]	56,7 [52,5; 61,8]	59,7 [57,0; 63,7] p ₃ =0,050	64,0 [60,0; 68,1] p ₂ =0,033, p ₄ =0,001
MPV, fl	8,70 [8,30; 9,40]	9,75 [9,40; 10,7] p ₁ =0,000	9,80 [9,00; 10,5] p ₃ =0,008	10,4 [9,30; 11,8]
Large PLT×103cells/μl	5,00 [4,00; 7,00]	8,50 [6,00; 11,0] p ₁ =0,007	10,0 [7,00; 14,0] p ₃ =0,001	10,0 [6,00; 17,0]
%LP, %	2,38 [1,90; 3,46]	3,86 [2,51; 5,84] p ₁ =0,002	3,97 [3,24; 6,70] p ₃ =0,001	6,59 [3,77; 9,33] p ₄ =0,019
MPC, g/dl	26,1 [25,6; 26,9]	25,1 [23,9; 26,4]	27,3 [25,1; 27,9]	26,5 [24,9; 28,0] p ₄ =0,002
MPM, pg	2,10 [1,96; 2,32]	2,26 [2,14; 2,53] p ₁ =0,011	2,39 [2,23; 2,49] p ₃ =0,001	2,51 [2,32; 2,73] p ₂ =0,043, p ₄ =0,002

Примечание: p₁ – различия достоверны по сравнению с женщинами с нормальной беременностью со сроком гестации до 34 недель; p₂ – по сравнению с женщинами с ранней ПЭ; p₃ – по сравнению с группой контроля до 34 недель; p₄ – по сравнению с группой контроля после 34 недель.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office 2013, Statistica for Windows 13.0. Проверка нормальности выборки определялась по критерию Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для определения достоверности различий величин и клинических данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Корреляции между показателями оценивались методом ранговой корреляции Спирмена (r). Данные в таблицах представлены в формате Me [25–75 %].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ общеклинического исследования крови с оценкой тромбоцитарных параметров показал, что у женщин с нормальной беременностью морфометрические характеристики тромбоцитов зависели от срока гестации (табл. 1).

Концентрация тромбоцитов (Plt) у женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель была значимо более низкой по сравнению с женщинами со сроком беременности до 34 недель (p=0,031). У женщин с поздней ПЭ концентрация тромбоцитов была ниже по сравнению с женщинами с нормальной беременностью после 34 недель (p=0,024) и с ранней ПЭ (p=0,001).

Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) была значимо выше в группах женщин с ранней и поздней ПЭ по сравнению с женщинами из групп контроля до 34 недель и после 34 недель (p=0,050 и p=0,001 соответственно). У женщин с поздней ПЭ данный тромбоцитарный индекс был больше по сравнению с ранней ПЭ (p=0,001).

Показатели MPV (средний объем тромбоцитов) и LargePlt (концентрация больших форм тромбоцитов) были значимо выше у женщин с нормальной беременностью после 34 недель по сравнению с женщинами в сроке до 34 недель (p=0,000 и p=0,007 соответственно) и у женщин с ранней ПЭ по сравнению с группой контроля до 34 недель (p=0,008 и p=0,001 соответственно).

Процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP) у женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель было выше по сравнению с женщинами со сроком беременности до 34 недель (p=0,002). При ранней и поздней преэклампсии данный показатель был выше по сравнению с женщинами с нормальной беременностью в сроках до 34 недель и после 34 недель (p=0,001 и p=0,019 соответственно).

Средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC) была значимо выше при поздней ПЭ по сравнению с показателями женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель (p=0,002).

Средняя сухая масса тромбоцитов (MPM) у женщин с нормальной беременностью в сроке после 34 недель была значимо больше по сравнению со сроком до 34 недель (p=0,011). У женщин с ранней преэклампсией MPM была больше по сравнению с женщинами с нормальной беременностью до 34 недель (p=0,001). При поздней ПЭ значения показателя MPM были более высокими по сравнению с женщинами с нормальной беременностью после 34 недель (p=0,002) и с ранней ПЭ (p=0,043).

Для расширения представлений об изменениях в тромбоцитарном звене у женщин с нормальной

Корреляции тромбоцитарных параметров со сроком беременности у женщин

Table 2

Correlations of platelet parameters with gestational age in women

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
<i>Контрольная группа (n=59)</i>		
MPV	0,425	0,001
LargePlt	0,326	0,012
%LP	0,335	0,009
MPM	0,334	0,010
<i>Преэклампсия (n=72)</i>		
Plt	-0,317	0,005
PDW	0,280	0,017
MPV	0,320	0,006
%LP	0,319	0,007
MPM	0,309	0,008

беременностью и ПЭ в зависимости от срока гестации выполнен корреляционный анализ (табл. 2).

У всех обследуемых женщин выявлены положительные корреляционные связи между сроком беременности и тромбоцитарными индексами (средний объем тромбоцитов (MPV), процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов (%LP) и средняя сухая масса тромбоцитов (MPM)). У женщин с нормальной беременностью дополнительно имеется прямая связь между значением концентрации больших форм тромбоцитов (LargePlt) и сроком беременности. При преэклампсии дополнительно имеет место отрицательная корреляционная связь между сроком беременности и концентрацией тромбоцитов и положительная – с шириной распределения тромбоцитов по объему тромбоцитов (PDW).

Проведенный ROC-анализ позволил выявить диагностические критерии ранней и поздней преэклампсии. По данным ROC-анализа количество больших форм тромбоцитов (LP) более $6,6 \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{l}$ является диагностическим критерием ранней ПЭ (AUC=0,795; чувствительность 76,9 %, специфичность 70,6 %). Средняя концентрация компонентов тромбоцитов MPC более 27,1 g/dl позволяет диагностировать позднюю ПЭ (AUC=0,660, чувствительность 66,7 %, специфичность 75,0 %).

При преэклампсии во время беременности отмечается не только повреждение внутренней выстилки сосудов, но и мембран форменных элементов крови, в частности тромбоцитов – клеток, играющих большую роль в процессах гемокоагуляции [15]. После повреждения эндотелиальных клеток сосудов количество факторов, ингибирующих активацию и агрегацию тромбоцитов, снижается. Дисфункция эндотелия при ПЭ характеризуется преобладанием протромбогенности над тромборезистентностью, в результате чего создаются условия для повышения адгезии и агрегации тромбоцитов, спазма сосудов, образования микротромбов, что в итоге приводит к

нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах [16].

Большинство исследователей указывают на уменьшение числа тромбоцитов в процессе гестации [17, 18]. При нормальной доношенной беременности среднее снижение количества тромбоцитов составляет примерно 20 % к 1-му послеродовому дню по сравнению с небеременными женщинами [19–21] и восстанавливается до уровня небеременных женщин на 2–7-й день после родов [21]. В систематическом обзоре J. A. Reese et al. (2017) отмечено, что снижение среднего количества тромбоцитов происходит постепенно от первого ко второму и третьему триместрам за счет увеличения объема плазмы [22]. В дополнение к гемодилюции снижению количества тромбоцитов могут способствовать и другие физиологические изменения во время беременности, такие как ускоренная секвестрация и повышенное потребление тромбоцитов в периферическом кровотоке [23], хотя основная их масса потребляется в маточно-плацентарном кровотоке [24, 25]. В нашем исследовании количество тромбоцитов у женщин с нормальной беременностью также снижалось с увеличением срока гестации.

В систематическом обзоре и метаанализе M. Walle et al. (2022) было отмечено [26], что большинство включенных исследований показали снижение количества тромбоцитов у беременных женщин с ПЭ по сравнению с группой женщин с нормальной беременностью [27, 28]. Предполагается, что тенденция к снижению количества тромбоцитов может быть в том числе связана и с самой беременностью, а не с преэклампсией [29]. Это может быть связано с повышенным потреблением тромбоцитов из-за аномальной активации системы свертывания крови наряду с активацией тромбоцитов [30, 31]. В нашем исследовании количество тромбоцитов было значимо ниже только у женщин с поздней ПЭ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью и с женщинами с ранней ПЭ. Как видно, изменения количества тромбоцитов

однонаправленные у женщин с ПЭ и нормальной беременностью, и их концентрация снижается в поздние сроки. Снижение количества тромбоцитов крови при преэклампсии способствует расстройству нормального функционирования эндотелия и приводит к вазоспазму [32].

К концу нормальной беременности наблюдается сдвиг морфо-функционального состояния тромбоцитов в сторону их активации [17]. Средний объем тромбоцитов (MPV) – один из параметров, который в основном связан с морфологией тромбоцитов и кинетикой их пролиферации [33]. Это маркер не только размера, но и функциональной активности тромбоцитов, так как размер клеток увеличивается во время их активации [34]. По нашим данным, у женщин с нормальной беременностью после 34 недель гестации отмечено увеличение показателя MPV по сравнению с женщинами в более раннем сроке. Показатели Large plt и %LP у этих женщин также были повышены. Причем уровень Large plt у женщин с нормальной беременностью после 34 недель гестации был выше в 1,7 раза. Это предполагает увеличение продукции тромбоцитов за счет выброса незрелых и более крупных тромбоцитов в периферическую кровь для компенсации возрастающих потребностей в более поздние сроки гестации.

При преэклампсии отмечается повышение MPV и резкое увеличение количества больших форм тромбоцитов у женщин с ранней ПЭ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью в этом сроке, что указывает на усиление тромбоцитопоэза. Большие формы тромбоцитов более активны, они выделяют больше гранул и при активировании на уровне микроциркуляторного русла способствуют образованию микротромбов [35], что еще более усугубляет эндотелиальную дисфункцию. По данным литературы, при ранней преэклампсии имеет место истончение гликокаликса эндотелиоцитов в сосудах микроциркуляторного русла и снижение микрососудистой перфузии во время появления симптомов преэклампсии по сравнению с преэклампсией с поздним началом и с нормальной беременностью [36]. Таким образом, при преэклампсии увеличение количества больших форм тромбоцитов сначала отражает адаптационные механизмы тромбопоэза на повреждение эндотелия сосудов, а затем становится частью патогенеза преэклампсии [37].

Во всех группах с ПЭ процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов было значимо выше по сравнению с женщинами с нормальной беременностью. Однако у женщин с ранней ПЭ %LP был выше за счет увеличения абсолютного количества больших форм тромбоцитов, а у женщин с поздней ПЭ – в связи с уменьшением концентрации тромбоцитов в крови. Многие авторы отмечают повышение данных показателей у беременных с ПЭ по сравнению с нормальной беременностью [27, 28, 38, 39], связывая это с повышенным тромбоцитопоэзом и высвобождением больших форм тромбоцитов, и, соответственно, более высоким MPV при ПЭ [40]. Однако некоторые исследования показали, что MPV существенно не изменяется при

ПЭ [41]. Причина несоответствия может заключаться в дизайне исследования и/или различиях в сроке беременности между группами.

В нашем исследовании были выявлены положительные корреляции между сроком гестации и тромбоцитарными индексами MPV, %LP и MPM как у женщин с нормальной беременностью, так и у женщин с ПЭ. MPV: $r=0,425$, $p=0,001$ и $r=0,320$, $p=0,006$ соответственно. %LP: $r=0,335$, $p=0,009$ и $r=0,319$, $p=0,007$ соответственно. MPM: $r=0,334$, $p=0,010$ и $r=0,309$, $p=0,008$ соответственно. Однако прямая корреляционная связь между количеством больших форм тромбоцитов и сроком беременности выявлена только у небеременных женщин ($r=0,326$, $p=0,012$), что отражает повышение функциональной активности тромбоцитов к концу нормально протекающей беременности.

Показатель PDW отражает анизозитоз (разницу в размерах) тромбоцитов и указывает на морфологические изменения формы тромбоцитов и их реактивность. Активация тромбоцитов вызывает морфологические изменения, в том числе образование псевдоподий. Эти изменения приводят к увеличению PDW [42]. У женщин с нормальной беременностью PDW не различалась в разные сроки беременности. По-видимому, несмотря на увеличение количества больших форм тромбоцитов в поздние сроки гестации при нормальной беременности, не происходит их сверхсильной активации, поэтому ширина распределения тромбоцитов по объему не различалась.

При ранней и поздней преэклампсии PDW был выше по сравнению с контролем. При этом у женщин с поздней ПЭ показатель гетерогенности популяции тромбоцитов был значимо выше, чем в группе с ранней ПЭ, что можно объяснить снижением количества тромбоцитов у женщин с тяжелой ПЭ. PDW находится в обратной зависимости от количества тромбоцитов и периода их жизни. Также у женщин с ПЭ была выявлена положительная корреляция между показателем PDW и сроком гестации ($r=0,280$, $p=0,017$). Ранее показано, что PDW является маркером тяжести преэклампсии, его используют в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии [43].

Средняя концентрация компонентов тромбоцитов MPC характеризует гранулоцитарность тромбоцитов и косвенно отражает их потенциал активности [44]. У женщин с нормальной беременностью MPC не различалась в разные сроки гестации. В работе Р. И. Садова и др. (2020) было показано, что MPC достоверно выше у женщин с умеренной и тяжелой ПЭ по сравнению с этим показателем в контрольной группе [45]. По нашим данным, показатель MPC был выше только у женщин с поздней ПЭ по сравнению с контрольной группой женщин.

На основании проведенного исследования выявлены новые диагностические критерии ранней (уровень Large plt) и поздней преэклампсии (уровень MPC).

Заключение

Понимание роли тромбоцитов и их морфометрических характеристик важно для клинической прак-

тики. Изменения в сосудистом и тромбоцитарном звеньях гемостаза приводят к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и перфузии органов у беременных женщин с преэклампсией. Изменения тромбоцитарных индексов при ранней и поздней ПЭ являются признаком активного участия тромбоцитов в механизмах ее развития. Наши результаты показали, что нужно учитывать не только степень тяжести преэклампсии, но и сроки ее начала.

Независимо от срока начала преэклампсии у женщин увеличивается степень анизоцитоза, процентное содержание больших форм тромбоцитов от общего числа тромбоцитов и средняя сухая масса тромбоцитов, что косвенно указывает на усиление тромбопоэза и высокую функциональную активность молодых тромбоцитов. Однако механизмы, повышающие активацию тромбоцитов при ранней и поздней преэклампсии, различаются. У женщин с ранней ПЭ повышается содержание больших форм тромбоцитов, а также средний объем тромбоцитов по сравнению с контрольной группой. При поздней ПЭ на фоне снижения количества тромбоцитов увеличивается средняя концентрация компонентов тромбоцитов.

Показатели морфо-функционального состояния тромбоцитов могут использоваться как дополнительные критерии при диагностике ПЭ (повышения уровня Large plt для диагностики ранней ПЭ и повышения уровня MPC – поздней ПЭ).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. *Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e260. Doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.*
2. *Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021;6-9. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Klinicheskie rekomendatsii. 2021;6-9. (In Russ.)].*
3. *Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. Hypertension. 2021;77(5):1430-1441. Doi: 10.1161/HYPERTENSION.120.14781.*
4. *Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. BMJ. 2019;366:l2381. Doi: 10.1136/bmj.l2381.*
5. *Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira EC, Cabral AC. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? [Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2012;32(12):584-590. Doi: 10.1590/S0100-72032010001200004.*
6. *Aires Rodrigues de Freitas M, Vieira da Costa A, Alves de Medeiros L, da Silva Garrote Filho M, Lemos Debs Diniz A, Penha-Silva N. Are there differences in the anthropometric, hemodynamic, hematologic, and biochemical profiles between late- and early-onset Preeclampsia? Obstet Gynecol Int. 2018;2018:9628726. Doi: 10.1155/2018/9628726.*

7. *Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia. Curr Opin Hematol. 2021;28(5):323-330. Doi: 10.1097/MOH.0000000000000678.*

8. *Ohlmann P, Jung F, Mrowietz C, Alt T, Alt S, Schmidt W. Peripheral microcirculation during pregnancy and in women with pregnancy in-duced hypertension. Clinical hemorheology and microcirculation. 2001;24(3):183-191.*

9. *Баев Т.О., Панова ИА., Кузьменко Г.Н. и др. Состояние микроциркуляции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами в III триместре беременности // Науч. результаты биомед. иссл. – 2023. – Т. 9, № 1. – С. 113–128. [Baev TO, Panova IA, Kuz'menko GN, Klycheva MM, Nazarov SB. The state of microcirculation in pregnant women with hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. Res results biomed. 2023;9(1):113-128. (In Russ.)]. Doi: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-8.*

10. *Небиеридзе Д.В., Шилова Е.В., Толпыгина С.Н. Микроциркуляторные расстройства при артериальной гипертензии и перспективы их коррекции // Кардиоваск. тер. и профил. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 28–32. [Nebieridze DV, Shilova EV, Tolpygina SN. Microcirculation disturbances in arterial hypertension and possible methods for their correction. Cardiovasc Ther Prevent. 2004;3(4):28-32. (In Russ.)].*

11. *Муравьев А.В. Роль газовых медиаторов (CO, NO и H2S) в регуляции кровообращения: анализ участия микроциркуляции клеток крови // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 91–99. [Murav'ev AV. The role of gaseous mediators (CO, NO and H2S) in the regulation of blood circulation: analysis of the participation of blood cell microrheology. Regional blood circulation and microcirculation. 2021;20(1):91-99. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-91-99.*

12. *Forstner D, Guettler J, Gauster M. Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. Int J Mol Sci. 2021;22(19):10732. Doi: 10.3390/ijms221910732.*

13. *Gardiner C, Vatish M. Impact of haemostatic mechanisms on pathophysiology of preeclampsia. Thromb Res. 2017;151(1):S48-S52. Doi: 10.1016/S0049-3848(17)30067-1.*

14. *Pogorzelska K, Krętowska A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition – a systematic review. Adv Med Sci. 2020;65(2):310-315. Doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002.*

15. *Gilani S, Weissgerber T, Garovic V, Jayachandran M. Preeclampsia and extracellular vesicles. Curr Hypertens Rep. 2016;18(9):68. Doi: 10.1007/s11906-016-0678-x.*

16. *Opichka MA, Rappel MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular Dysfunction in Preeclampsia. Cells. 2021;10(11):3055. Doi: 10.3390/cells10113055.*

17. *Василенко И.А., Гаспарян С.А., Антонова И.Ш. и др. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом течении беременности // Вopr. гинекол., акушерства и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 5–12. [Vasilenko IA, Gasparyan SA, Antonova ISH, Savushkin AV, Babakova SV. Dynamics of thrombocyte hemostasis indices in physiological pregnancy. Gynecol, Obstet Perinatol. 2020;65(5):281-288. (In Russ.)].*

18. *Michelson AD, Cattaneo M, Frelinger A, Newman P. Platelets. 3rd ed. London, Academic Press, 2013:1353.*

19. *Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet counts during pregnancy. N Engl J Med. 2018;379(1):32-43. Doi: 10.1056/NEJMoa1802897.*

20. *Zhang L, Dong N, Yang R, Li A, Luo X, Yang N, Lu H, Xu H. Platelet counts during pregnancy in Chinese women. J Lab Med. 2020;44(5):313-317. Doi: 10.1515/labmed-2019-0142.*

21. Ushida T, Kotani T, Moriyama Y, Imai K, Nakano-Kobayashi T, Kinoshita F, Nakamura N, Iitani Y, Yoshida S, Yamashita M, Kajiyama H. Platelet counts during normal pregnancies and pregnancies complicated with hypertensive disorders. *Pregnancy Hypertens.* 2021;24:73-78. Doi: 10.1016/j.preghy.2021.02.013.
22. Reese JA, Peck JD, McIntosh JJ, Vesely SK, George JN. Platelet counts in women with normal pregnancies: A systematic review. *Am J Hematol.* 2017;92(11):1224-1232. Doi: 10.1002/ajh.24829.
23. Marumoto Y, Kaibara M, Murata T. Hemorheological studies on platelet counts and size in normal pregnancy and pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1989;41(9):1380-1386.
24. Isermann B, Nawroth PP. Bedeutung der Thrombozyten für die Entwicklung und Funktion der Plazenta [Relevance of platelets in placental development and function]. *Hamostaseologie.* 2007;27(4):263-267.
25. Reese JA, Peck JD, Yu Z, Scordino TA, Deschamps DR, McIntosh JJ, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy. *Am J Hematol.* 2019;94(1):E8-E11. Doi: 10.1002/ajh.25321.
26. Walle M, Gelaw Y, Getu F, Asrie F, Getaneh Z. Preeclampsia has an association with both platelet count and mean platelet volume: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(9):e0274398. Doi: 10.1371/journal.pone.0274398.
27. Zhang H, Zhang Y, Wang Z, Yan J. Platelet count and mean platelet volume predict atypical preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:29-34. Doi: 10.1016/j.preghy.2019.08.003.
28. Hassan HE-S, Azzam H, Othman M, Hassan M, Selim T. Soluble E-selectin, platelet count and mean platelet volume as biomarkers for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:1-4. Doi: 10.1016/j.preghy.2019.04.008.
29. Han L, Liu X, Li H, Zou J, Yang Z, Han J, Huang W, Yu L, Zheng Y, Li L. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(12):e114488. Doi: 10.1371/journal.pone.0114488.
30. Sultana R, Karim SF, Atia F, Ferdousi S, Ahmed S. Platelet count in preeclampsia. *J Dhaka Nat Med College Hospital.* 2012;18(2):24-26.
31. Juan P, Stefano G, Antonella S, Albana C. Platelets in pregnancy. *J Prenat Med.* 2011;5(4):90-92.
32. Сидоренко В.Н., Лобанок Л.М., Можейко Л.Ф. Констрикторные эффекты сосудов плаценты при беременности, осложненной гестозом // Доклады Нац. Академии Наук Беларуси. 2007. – Т. 51, № 5. – С. 110–113. [Sidorenko VN, Lobanok LM, Mozhejko LF. Constrictor effects of the vessels of placenta at the pregnancy complicated with gestosis. *Doklady Natl Acad Sci Belarus.* 2007;51(5):110-113. (In Russ.)].
33. Budak Y, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med (Zagreb).* 2016;26(2):178-193. Doi: 10.11613/BM.2016.020_19.
34. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(4):631-634. Doi: 10.1515/CCLM.2011.806.
35. Stekinger E, Zandstra M, Peeters LL, Spaanderman ME. Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;114(5):1076-1084. Doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b7b242.
36. Stanhewicz AE, Nuckols VR, Pierce GL. Maternal microvascular dysfunction during preeclamptic pregnancy. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(9):1083-1101. Doi: 10.1042/CS20200894.
37. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Макаров И.О. и др. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе // Акушерство, гинекол. и репрод. 2012. – Т. 6, № 3. – С. 28–33. [Pogorelov VM, Kozinets GI, Makarov IO et al. Platelet parameters during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet, Gynecol Reprod.* 2012;6(3):28-33. (in Russ.)].
38. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Firmal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in preeclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;144(1):16-20. Doi: 10.1002/ijgo.12701.
39. Thalor N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Ahuja R. A correlation between platelet indices and preeclampsia. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019;41(2):129-133. Doi: 10.1016/j.hct.2018.08.008.
40. Kaito K, Osubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, Matsumoto K, Hirata R, Domitsu K, Kobayashi M. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2005;128(5):698-702. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05357.x.
41. Elgari M, Khabour O, Alhag S. Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(1):58-61. Doi: 10.1080/10641963.2018.1441861.
42. Jagroop IA, Clatworthy I, Lewin J, Mikhailidis DP. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy. *Platelets.* 2000;11(1):28-32. Doi: 10.1080/09537100075760.
43. Alkholya EAM, Faragc EA, Behery MA, Ibrahim MM. The significance of platelet count, mean platelet volume and platelet width distribution in preeclampsia. *AAMJ.* 2013;11:200-214.
44. Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, Rampton DS, Newland AC. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 haematology system. *Cytometry.* 1999;38(5):250-255. Doi: 10.1002/(sici)1097-0320(19991015)38:5<250::aid-cyto8>3.3.co;2-b.
45. Садов Р.И., Панова И.А., Назаров С.Б. и др. Изменения показателей тромбоэластографии и функции тромбоцитов у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств в III триместре беременности // Клин. лаб. диагност. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 281–288. [Sadov RI, Panova IA, Nazarov SB, Kuz'menko GN, Klycheva MM. Changes in the indicators of thromboelastography and platelet function in pregnant women with various forms of hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy. *Clin Lab Diagnost.* 2020;65(5):281-288. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-281-288.

Информация об авторах

Клычева Майя Михайловна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: maya.klycheva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1725-8505.

Панова Ирина Александровна – д-р мед. наук, проф., заведующий отделом акушерства и гинекологии, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: ia_panova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0828-6547.

Назаров Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, ФГБУ «Ив НИИ М

и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: sergey@nazarov.ws, ORCID: 0000-0003-1545-7655.

Кузьменко Галина Николаевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5772-9271.

Садов Руслан Игоревич – канд. мед. наук, врач приемного отделения гинекологической клиники, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: mail4Ruslan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8776-7743.

Попова Ирина Геннадьевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики, ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова», г. Иваново, Россия, e-mail: i_g_popova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1836-3523.

Authors information

Klycheva Maya M. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: maya.klycheva@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1725-8505.

Panova Irina A. – MD, Prof., Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: ia_panova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0828-6547.

Nazarov Sergei B. – MD, Prof., Deputy Director for Research, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: sergey@nazarov.ws, ORCID: 0000-0003-1545-7655.

Kuzmenko Galina N. – MD, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: kuzmenko_gnk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5772-9271.

Sadov Ruslan I. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Doctor, Admission Department, Gynecological Clinic, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, e-mail: mail4Ruslan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8776-7743.

Popova Irina G. – PhD in Medical sciences, Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V. N. Gorodkov, research officer laboratory of clinical biochemistry and genetics, e-mail: i_g_popova@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1836-3523.

УДК 616.1. 616.13-089

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66

А. А. КУЧАЙ², А. Н. ЛИПИН^{1, 2}, П. С. КУРЬЯНОВ³

Преимущества техники гибридной реваскуляризации при лечении протяженных окклюзий поверхностной бедренной артерии и многоуровневых поражений артерий нижних конечностей

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 14», Санкт-Петербург, Россия

198099, Россия, Санкт-Петербург, ул. Косинова, д. 19/9

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Центр диабетической стопы и хирургической инфекции, Санкт-Петербург, Россия

194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1

E-mail: drarshedcvs@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.10.23 г.; принята к печати 22.12.23 г.

Резюме

Введение. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей зачастую носит многоуровневый характер, следствием которого становится инвалидизация населения вплоть до развития постишемического некроза. Общепринятые методы хирургического лечения окклюзии поверхностной бедренной артерии и многоуровневых поражений артерий, тем не менее, характеризуются высокой травматичностью, вызывающей рост летальности среди данной когорты пациентов. Преодоление указанных выше недостатков требовало разработки альтернативных подходов, в частности гибридной реваскуляризации. **Цель.** Проанализировать собственный опыт проведения указанного выше вмешательства с целью последующей оценки его преимуществ. **Материалы и методы.** В работу включено 80 пациентов, страдающих от хронической ишемии, угрожающей потерей нижней конечности, с окклюзией артерий бедренно-подколенного сегмента длиной >20 см. Исследуемые разделены на две равные группы в зависимости от типа выполненной операции – аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования с эндоваскулярной коррекцией каналов оттока (гибридного шунтирования) или аутологичного бедренно-большеберцового шунтирования. Проанализированы клинические и демографические характеристики пациентов, технические особенности вмешательства, а также их прямые и отдаленные эффекты. Оценка проходимости шунта проводилась с использованием таблиц Каплана–Мейера. Различия в показателях между группами определяли при помощи логарифмического критерия. **Результаты.** Тридцатидневная смертность среди пациентов, относящихся к группе гибридного шунтирования, составила 2,5 % против 4,3 % во второй группе ($p>0,05$). Частота несостоятельности трансплантата – 5 % против 13 % соответственно. Спустя год после проведенной операции первичная проходимость шунта достигла 77,7 % (95 % ДИ 61,7–93,7) в первой группе. Среди представителей второй группы данный показатель 57,1 % (95 % ДИ 42,9–71,3). Одногодичная выживаемость без ампутации – 82,1 % (95 % ДИ 66,8–97,4) против 69,6 % (95 % ДИ 56,1–83,1) соответственно. Частота ангиосомальной реваскуляризации у больных, которым выполнено гибридное шунтирование, достигла 90,0 %. В другой группе показатель оказался ниже и составил 69,2 % ($p=0,006$). **Выводы.** Представленные сведения доказывают высокую эффективность исследуемого способа лечения.

Ключевые слова: гибридная реваскуляризация, хроническая критическая ишемия нижних конечностей, атеросклероз, многоуровневое поражение, окклюзия

Для цитирования: Кучай А. А., Липин А. Н., Курьянов П. С. Преимущества техники гибридной реваскуляризации при лечении протяженных окклюзий поверхностной бедренной артерии и многоуровневых поражений артерий нижних конечностей. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):60–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66.

A. A. KUCHAY², A. N. LIPIN^{1, 2}, P. S. KURIANOV³

Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

6, Academician Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

² City Hospital № 14, Saint Petersburg, Russia

19/9, Kosinova str., Saint Petersburg, Russia, 198099

³ Center of Diabetic Foot and Surgical Infection, St. George's City Hospital, Saint Petersburg, Russia

1, Severny str., Saint Petersburg, Russia, 194354

E-mail: drarshedcvs@gmail.com

Received 02.10.23; accepted 22.12.23

Summary

Introduction. Atherosclerotic lesions of the lower extremity arteries often have a multilevel character, the consequence of which is the disability of the population up to the development of post-ischemic necrosis. Conventional methods of surgical treatment of occlusion of the superficial femoral artery (SFA) and multilevel arterial lesions, however, are characterized by high traumatism causing an increase in mortality in this cohort of patients. Overcoming the above disadvantages required the development of alternative approaches, particularly hybrid revascularization. **Objective.** To analyze our own experience of the above-mentioned intervention in order to further evaluate its benefits. **Material and methods.** The study included 80 patients suffering from chronic limb-threatening ischemia (CLTI) with occlusion of the femoral-popliteal segment arteries >20 cm long. The subjects were divided into two equal groups depending on the type of surgery performed – autovenous femoral-popliteal bypass with endovascular correction of outflow channels (hybrid bypass) or autologous femoral-tibial bypass (FTB). We analyzed the clinical and demographic characteristics of the patients, technical features of interventions, as well as their direct and long-term effects. The assessment of the shunt patency was carried out using Kaplan-Meier tables. The differences in indicators between groups were determined using the logarithmic criterion. **Results.** Thirty-day mortality among patients in the hybrid bypass group was 2.5% versus 4.3% in the second group ($p>0.05$). The frequency of graft failure is 5% versus 13%, respectively. A year after the operation, the primary shunt patency reached 77.7% (95% CI 61.7-93.7) in the first group. In the second group, this indicator was 57.1% (95% CI 42.9-71.3). One-year survival without amputation was 82.1% (95% CI 66.8-97.4) versus 69.6% (95% CI 56.1-83.1), respectively. The frequency of angiosomal revascularization in patients who underwent hybrid bypass surgery reached 90.0%. In the other group, the indicator was lower and amounted to 69.2% ($p=0.006$). **Conclusions.** The presented information proves the high efficiency of the investigated method of treatment.

Keywords: hybrid revascularization, chronic limb-threatening ischemia, atherosclerosis, multilevel lesion, occlusion**For citation:** Kuchay A. A., Lipin A. N., Kurianov P. S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):60–66. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66.

Introduction

Atherosclerotic affection of the arteries of the lower extremities has very often the character of multilevel disability. The extent of disability is very typical for patients with critical limb ischemia. Solution of extended occlusion of SFA and multilevel affection in the form of extensive vascular-surgical intervention leads to a significant increase in perioperative morbidity and mortality of patients. Efforts to reduce the rate of complications of extensive vascular-surgical procedures with the current rescue of the limb, it was behind the development of the hybrid performance. Hybrid procedure is referred to an intervention, which combines endovascular and open vascular-surgical intervention within one or more follow-up procedures. We divide accordingly hybrid procedures to single-staged or double (2-staged). The author of the first hybrid performance is called Porter, who already combined dilatation in 1973 pelvic arteries with femoro-femoral bypass to rescue the lower limb [1].

Early development phase of hybrid performances took the form of multi-staged interventions. Growing familial vascular surgery with endovascular interventions led to the development of double-staged at the turn of the millennium, simulated hybrid performances [2]. Their advantage is the elimination of the accumulation of complications of 2 isolated interventions, which otherwise arises during multistep implementation. At our site we perform hybrid performances from 2014. The topic of this communication is to present our experience with hybrid performances, evaluation influence of indication and nature of hybrid reconstruction on their results.

Material and Methods

We were monitoring 80 patients with chronic lower limb ischemia (table 1) who underwent hybrid interventions on the arterial system of the lower limb due to atherosclerotic after disability. Atherosclerosis was the cause of occlusive arterial bed or channel lesion in all

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с КИНК, которым выполнены гибридные вмешательства

Table 1

Clinical characteristics of patients with CLTI who underwent hybrid interventions

Characteristic	Hybrid intervention, N (%)	Femoral-tibial bypass, N (%)	P
Males, n (%)	60 (75)	34 (73.9)	0.05
Age (y), mean (range)	69.5 (45–88)	69 (46–88)	
Coronary artery disease, n (%)	66 (82.5)	37 (80.4)	
Diabetes mellitus, n (%)	36 (42.5)	20 (43.4)	
Chronic renal failure, n (%)	8 (10)	5 (10.8)	
<i>Tissue loss</i>			
Rutherford 5, n (%)	36 (45)	22 (47.8)	
Rutherford 6, n (%)	44 (55)	24 (52.1)	
<i>Angiosome affected</i>			
Posterior/anterior tibial artery, n (%)	74 (92.5)	26 (56.5)	
Peronea alone or in combination with other angiosomes, n (%)	6 (7.5)	20 (43.5)	

Таблица 2

Результаты предоперационной ангиографии

Table 2

Preoperative angiographic findings

Characteristic	N (%)
Long (>20 cm) SFA CTO, n (%)	80 (100)
Distal PA CTO, n (%)	18 (22.5)
<i>Patent and non-stenotic PA with one of the following</i>	
Three-vessel crural CTO, n (%)	52 (65)
A. peroneal as the only runoff artery, n (%)	14 (17.5)

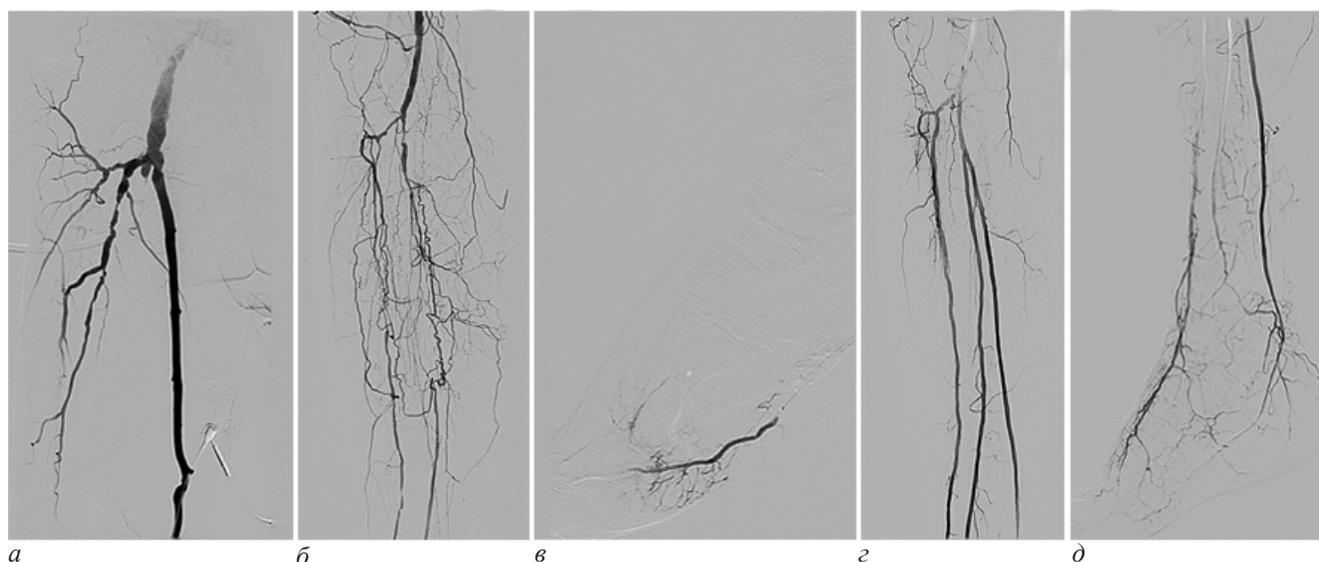
patients. In all patients their pre-operative anamnestic data, results of physical examination were obtained and performed preoperative imaging methods. Information on the nature of hybrid reconstruction, perioperative and postoperative stem of patients was obtained and their post-performance monitoring. Collection the data went prospectively, evaluation later retrospective. The indication of patients to perform was based on the presence of symptomatic arterial affection of the lower extremities (HD) as defined Rutherford [3]. Patients with an image of acute limb ischemia (ALI) based on peripheral atherosclerosis were also included in the study. Demographic data and information on risk factors of atherosclerosis were obtained in patients. Based on the type of indication for hybrid intervention, patients were divided into 2 groups. We used a series of 46 consecutive patients who underwent femoral tibial bypass. In this series there were 34 (73.9 %) male and 12 (26.1 %) female patients.

The average age was 69.5 years, 60 (75 %) men and 20 (25 %) women. The detection of occlusion or hemodynamically meaningful stenosis in the infrainguinal arterial segment, along with long-standing occlusion of the SFA and crural arteries, served as evidence for surgical treatment. Hybrid procedures were also performed for cases with a substantial and prolonged lesion of the SFA. It is well known that stenting of the specified ves-

sel carries a significant risk of stent rupture and arterial occlusion [4].

Significant proportion of patients had profound necrotic changes involving toes and commonly extending to metatarsus. Preoperative digital subtraction angiography (DSA) (table 2) revealed long (>20 cm) SFA chronic total occlusion (CTO) in all cases (n=80; 100 %) with proximal (above the knee) popliteal artery (PA) always being patent and non-stenotic. Distal (at or below the knee) PA CTO was found in 18 (22.5 %) patients, three-vessel crural CTO – in 52 (65 %), CTO of anterior and posterior tibial arteries (with peroneal as the only runoff vessel) – in 14 (17.5 %).

Postoperative follow-up of patients was performed by clinical examination and ultrasonographic duplex follow-up at intervals of 2, 6, 12, 24 months after hybrid intervention and further at annual intervals. In case of worsening of clinical symptomatology, clinical finding or Pathology of duplex ultrasonography was indicated by CT angiography for diagnosis and assessment of possibility of reintervention, or digital subtraction angiography commonly associated with percutaneous reintervention. An unfractionated heparin (UFH) dose of 60 IU/kg was administered during single-step hybrid interventions. For staged hybrids 30 IU/kg UFH was used during open and 60 IU/kg at the endovascular step.



Пример одновременного дистального гибридного вмешательства, выполненного пациенту возрастом 64 года с критической ишемией нижней конечности и глубокими трофическими изменениями в бассейне латеральной подошвенной артерии: *a* – интродьюсер 6F установлен антеградно через боковую ветвь функционирующего бедренно-подколенного шунта; *b* – селективная прямая ангиография артерий подколенно-большеберцового сегмента, выполненная через интродьюсер: окклюзия всех артерий голени; *c* – реканализация задней большеберцовой артерии: введение контрастного вещества в латеральную подошвенную артерию через просвет баллонного катетера; *d* – окончательный результат эндоваскулярного вмешательства: все три артерии голени функционируют; *e* – прямая ангиосомная реваскуляризация стопы

Example of a simultaneous distal hybrid intervention performed on a 64-year-old patient with CLI and deep trophic changes in the lateral plantar artery: *a* – the introducer 6F is placed antegradely via the lateral branch of the functioning femoral-popliteal shunt/bypass (FPB); *b* – selective direct angiography of the arteries of the popliteal-tibial segment performed through the introducer: occlusion of all tibial arteries; *c* – recanalization of the posterior tibial artery: injection of contrast agent into the lateral plantar artery through the lumen of the balloon catheter; *d* – the final result of the endovascular intervention: all three tibial arteries are functioning; *e* – direct angiosomal foot revascularization

Таблица 3

Тридцатидневная смертность и осложнения

Table 3

Thirty-day mortality and complications

Mortality, n (%)	1 (1.25)
Graft failure, n (%)	4 (5)
Crural artery thrombosis, n (%)	2 (2.5)
Major amputation, n (%)	1 (1.25)
Thrombotic occlusion of CFA used for endovascular access, n (%)	1 (1.25)

The analysis of the patency of reconstructions and limb-salvage analyzes were performed using Kaplan–Meier life tables. Differences in clearance between patient groups were assessed by use of the log-rank test. P values <0.05 were regarded as statistically significant. The continuities of hybrid reconstructions were evaluated for the performance as a whole, i.e., simultaneously for its endovascular and vascular-surgical intervention.

Results

The analysis was performed in 80 patients and all the patients underwent hybrid revascularization procedures (figure). The mean age of patients in the study was 69.5 years (range: 50–87 (years) with a predominance of men (60; 75 %). The incidence of cardiovascular comorbidities was: diabetes 42,5 % of patients, hypertension 85,8 % of patients, ischemic heart disease 48,0 % of patients, history of myocardial infarction 19,7 % of patients, stroke history of event 16,5 % of patients, hyperlipidemia 55,9 % of patients, chronic renal insufficiency 10 % patients, active smokers 90 % and stop-smokers 20,2 % of patients.

Thirty-day mortality after hybrid interventions was 1.25 % (1 death due to acute coronary syndrome) (table 3). Four patients (5 %) had early graft failure, both occurred 1 day after a single-step hybrid. There were no cases of early graft failure during (between open and endovascular steps) or after staged hybrid interventions. Two (2.5 %) patients had early thrombosis of a crural artery after balloon angioplasty (BAP) with stenting. The bypass, however, remained functional and the signs of chronic limb ischemia (CLI) resided. One (1.25 %) above-knee amputation was performed within 30 days after revascularization. Access site complications included one (1.25 %) case of contralateral common femoral artery (CFA) thrombosis successfully treated with endarterectomy.

A year after the operation, the primary patency of the shunt reached 77.7 % (95 % CI 61.7–93.7) in the first group. Among the representatives of the second group, this indicator is 57.1 % (95 % CI 42.9–71.3). One-year survival without amputation was 82.1 % (95 % CI 66.8–97.4) versus 69.6 % (95 % CI 56.1–83.1), respec-

tively. The frequency of angiosomal revascularization in patients who underwent hybrid bypass surgery reached 90.0 %. In the other group, the indicator was lower and amounted to 69.2 % ($p=0.006$).

When monitoring the effect of comorbidities on the patency of reconstruction, we reached several paradoxical findings, although below the limit of statistical significance. Patients with diabetes, hyperlipidemia and active smokers showed improved reconstruction clearance compared to patients who did not have the indicated comorbidities.

Discussion

Hybrid revascularization procedures are already an integral part of the treatment of vascular Workplaces not only in the world, but also in the Russian Federation [5]. They allow multilevel revascularization of the limb affected by ischemia, in a very gentle way for the patient, with minimization of the extent of vascular-surgical interventions. Patients with multilevel disability of leg arterial disease represent comorbidities in very affected patient population. Because of their restricted capacity to undergo substantial surgical revascularization as a substitute for hybrid intervention, perioperative morbidity and mortality are disproportionately increased in real-world settings. For these reasons, hybrid performance is attractive, less invasive form of revascularization [6]. The advantage of simultaneous intervention is the elimination of risk hematomas, pseudo development and other complications after percutaneous transluminal angioplasty. Listed the procedure also eliminates the risk of failed percutaneous cannula of the arterial bed.

Hybrids of this sort are seldom done in CLI patients [7]. Published studies contain small numbers of patients and don't include any relevant comparators. Therefore, trying to define indications to this type of interventions we relied on two well-known and widely adopted principles. First, we preferred bypass to peripheral vascular intervention (PVI) in long (>20 cm) SFA CTOs. This was due to lower patency of PVI in extensive SFA disease as compared to open surgery [8]. As well, the outcome of SFA BAP/stenting is worse in patients with severe crural disease [9].

A matter of discussion here, of course, is the choice of a hybrid approach with femoropopliteal bypass and crural BAP instead of simply performing femoral tibial/pedal bypass, the latter being the method of choice for the majority of vascular surgeons. Indeed, most would opt to provide direct flow to the foot at the expense of increased bypass length, avoiding the need for any PVI. Indirect evidence to support this is the high proportion of FTB (12 % to 40–50 %) in large studies and registries of open reconstructions in CLI [10]. The reverse side of such practice, however, might be more early failures (up to 9 %), major amputations (4.7–8.3 %) [11], early revisions (13.3 %) [12] and, finally, higher mortality (4.6–6.8 %). This became one of the things for us favoring FPB. In fact, our study showed the rate of early failures after distal hybrids being lower compared to the published studies of open infrainguinal interventions.

Trying to address this issue we reviewed publications concerning infrainguinal bypass with distal anastomosis

at the genicular, sural or isolated («blind») popliteal arteries [13]. These studies commonly enrolled several dozens of patients. Most authors used vein conduit [14], others implanted even PTFE grafts [15]. No double antiplatelet therapy or anticoagulation were used. Early failure rate of vein grafts was 0–3.3 %. Primary patency of vein bypass at 1 year was 73 % to 94 % [16], at 3 years – 65–84.1 % [17], at 5 years – 72–74 % [18]. Limb salvage at 3 years reached 68–90 % and up to 78 % at 5 years. Importantly, no author measured healing time. Despite functioning bypass, 3.3 to 6.3 % patients [19] still had progressive CLI and required below-knee amputation. Therefore, even complete occlusion of all crural arteries didn't seem to be linked to an increased early failure rate or any decline in the long-term patency as compared to the results obtained in large studies of infrainguinal reconstructions. Lastly, recent guidelines on peripheral arterial disease treatment [20] recommend considering bypass to an isolated popliteal artery in case of insufficient conduit length or no other recipient vessels present. At the same time, there's been no trial comparing FPB with 3-vessel crural CTO to FTB. In addition, we haven't found any published data on the volume flow through FPB to a «blind» popliteal segment.

Another important principle that led us to the concept of distal hybrids was angiosomic revascularization [21] achieved through crural BAP. Here it's worth mentioning that, despite affirmative conclusions made in large meta-analyses [22], the need for direct foot revascularization is still a matter of debate. Thus, some authors found no benefit of direct angiosomic revascularization (DR) over the indirect (IR) [23]. Others showed improved healing time for DR vs IR with no difference in limb salvage rates [24] or vice versa [25]. As for the method of revascularization, there were studies that included only bypass reconstructions, or, on the contrary, solely PVI. Finally, some authors studied both open and endovascular interventions. Publications varied in the proportion of superficial and profound tissue loss, the per cent of minor amputations vs debridement and even the very definition of DR: Fossaceca R. et al. [26]; Kabra A. et al. [24]; Soderstrom M. et al. [27] and Lejay A. et al. [28] used «classic» layout of foot angiosomes; others regarded revascularization of toes through plantar arch and/or heel area revascularization via peroneal artery as DR [29, 30, 31]. A common trait of all studies reviewed was the presence of at least one patent crural artery in the IR cohort. Similarly, the published data on distal hybrid interventions mostly include cases with a minimum of one crural runoff vessel [32]. Our own series, however, is remarkable for the high proportion of patients (65 %) with three-vessel crural CTO. Therefore, the above studies (particularly those showing no benefit of DR vs IR) are unlikely to reflect the prospects of healing in our patients. The three-vessel crural CTO can by itself cause CLI and this, we believe, also created grounds for performing runoff CLI after an FPB.

An important reason for us to choose hybrid approach was the high proportion of deep necrotic changes eventually requiring minor amputation. In such settings, failure to achieve foot healing might lead to a below-knee

amputation even with a functioning bypass. And, with a distal anastomosis located above the knee, you avoid the otherwise inevitable bypass ligation and preserve good perfusion of the stump [33].

Hybrid reconstruction clearance results in our file fall into the dispersion of the results of published works. A relatively high percentage (19,7 %) patients with a short follow-up interval are considered to be a factor that adversely affected the results statistics. The effectiveness of hybrid intervention to deal with multilevel lesions and the impact of the arterial system is also proven by the results of both groups, which is typical population of patients with multiple-stage disability. The paradox of the favorable effect of the presence of diabetes, hyperlipidemia and the status of active smoking on the patency of reconstruction is not clearly explained. Although the data do not reach statistical significance, at the same time, however, they are not explained by the representation of favorable or unfavorable types of performances. Thirty-day mortality and complications show's table 3. The average patient follow-up interval is short and negatively affected by a relatively high number of patients with a short monitoring period [34].

All these considerations, of course, need to be confirmed by comparative studies. Though, it can be concluded that hybrid approach to long SFA CTO with extensive crural runoff disease is a viable and effective strategy in patients with CLI.

Conclusion

Hybrid revascularization is a combination of vascular-surgical and endovascular types of treatment the effective use of which permit to achieve a clinically significant regression of long SFA CTO and multilevel disability of leg arterial system in one or two sessions. It is loaded low risk of periprocedural mortality and morbidity for the patient. It can achieve good results of the continuity of the arterial system and the rescue of the limb, regardless of the type of chronic ischemia (claudication, severe limb ischemia). Results in patients with acute limb ischemia, they are inferior. As the best performance is the combination the two-step interventions of the arteries associated with transluminal angioplasty of the tibial arteries or outflow tract of the limb. Hybrid performance allows us to reduce invasiveness vascular-surgical intervention with subsequent positive impact on perioperative complications of patients. Larger comparative studies using intraoperative flowmetry to measure the volume flow are needed.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

- Porter JM, Eidemiller LR, Dotter CT et al. Combined arterial dilatation and femoro-femoral bypass for limb salvage. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137:409-412.
- Blair JM, Gewertz BL, Moosa H et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1989;9:698-703. Doi: 10.1016/S0741-5214(89)70042-2.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernest C et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia:

revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517-538. Doi: 10.1016/S0741-5214(97)70045-4.

- Davies MG, Saad WE, Peden EK et al. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions for rest pain and tissue loss. *J Vasc Surg.* 2008;48(3):619-625. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.04.013.

- Kurianov P, Lipin A, Antropov A et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. *Ann Vasc Surg.* 2020;68:417-425. Doi: 10.1016/j.avsg.2020.04.054.

- Antonious GA, Sfyroeras GS, Karathanos C et al. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(5):616-622. Doi: 10.1016/j.ejvs.2009.06.016.

- Zhou M, Huang D, Liu C et al. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1595-1603.

- Ah Chong AK, Tan CB, Wong MW et al. Bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischaemia due to infrainguinal arterial occlusive disease? *Hong Kong Med J.* 2009;15(4):249-254.

- Ihnat DM, Duong ST, Taylor ZC et al. Contemporary outcomes after superficial femoral artery angioplasty and stenting: the influence of TASC classification and runoff score. *J Vasc Surg.* 2008;47(5):967-974. Doi: 10.1016/j.jvs.2007.12.050.

- Lees T, Troëng T, Thomson IA et al. International Variations in Infrainguinal Bypass Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(2):185-192. Doi: 10.1016/j.ejvs.2012.05.006.

- Baláz P, Rokošný S, Wohlfahrt P et al. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *Vasa.* 2013;42(4):292-300. Doi: 10.1024/0301-1526/a000290.

- Siracuse JJ, Menard MT, Eslami MH et al. Vascular Quality Initiative. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative. *J Vasc Surg.* 2016;63(4):958-965. Doi: 10.1016/j.jvs.2015.09.063.

- De Luccia N, Sasaki P, Durazzo A et al. Limb salvage using bypass to the perigeniculate arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(3):374-378. Doi: 10.1016/j.ejvs.2011.04.024.

- Ferraresi R, Centola M, Ferlini M et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-342. Doi: 10.1016/j.ejvs.2008.12.001.

- Barral X, Salari GR, Toursarkissian B et al. Bypass to the perigeniculate collateral vessels. A useful technique for limb salvage: preliminary report on 22 patients. *J Vasc Surg.* 1998;27(5):928-935. Doi: 10.1016/S0741-5214(98)70274-5.

- Brochado NF, Gonzalez J, Cinelli M Jr et al. Bypass to the genicular arteries for revascularisation of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(6):545-549. Doi: 10.1053/ejvs.2000.1236.

- Satiani B, Das BM. Predictors of success in bypass grafts to the isolated popliteal segment. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;162:525-530.

- Kram HB, Gupta SK, Veith FJ et al. Late results of two hundred seventeen femoropopliteal bypasses to isolated popliteal artery segments. *J Vasc Surg.* 1991;14(3):386-390. Doi: 10.1016/0741-5214(91)90092-9.

- de Latour B, Nourissat G, Duprey A et al. Bypass to the perigeniculate collateral arteries: mid-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(4):473-479. Doi: 10.1016/j.ejvs.2007.11.013.

- Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients

With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135(12):e686-e725. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000470.

21. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg.* 1987;40(2):113-141. Doi: 10.1016/0007-1226(87)90185-8.

22. Huang TY, Huang TS, Wang YC et al. Direct Revascularization With the Angiosome Concept for Lower Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(34):e1427. Doi: 10.1097/MD.0000000000001427.

23. Varela C, Acín F, de Haro J et al. The role of foot collateral vessels on ulcer healing and limb salvage after successful endovascular and surgical distal procedures according to an angiosome model. *Vasc Endovascular Surg.* 2010;44(8):654-660. Doi: 10.1177/1538574410376601.

24. Kabra A, Suresh KR, Vivekanand V et al. Outcomes of angiosome and non-angiosome targeted revascularization in critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):44-49. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.042.

25. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ et al. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg.* 2009;23(3):367-373. Doi: 10.1016/j.avsg.2008.08.022.

26. Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(3):637-644. Doi: 10.1007/s00270-012-0544-4.

27. Söderström M, Albäck A, Biancari F et al. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2013;57(2):427-435. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.057.

28. Lejay A, Georg Y, Tartaglia E et al. Long-term outcomes of direct and indirect below-the-knee open revascularization based on the angiosome concept in diabetic patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):983-989. Doi: 10.1016/j.avsg.2013.08.026.

29. Moxey PW, Hofman D, Hinchliffe RJ et al. Trends and outcomes after surgical lower limb revascularization in England. *Br J Surg.* 2011;98(10):1373-1382. Doi: 10.1002/bjs.7547.

30. Kuchay AA, Lipin AN, Kuryanov PS, Gruzdev NN. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemias.* 2023; 52(3):37-43.

31. Conte MS, O'Banion LA. Apples and oranges? A comparison of BEST-CLI to BASIL-2. *J Vasc Surg.* 2023;78(2):265-268. Doi: 10.1016/j.jvs.2023.05.042.

32. Riccoa J-B, Saucy F. Hybrid Surgery in Patients With CLTI. A Stimulating Report From Egypt. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(6):956. Doi: 10.1016/j.ejvs.2020.03.006.

33. Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M, Elzeneini M, Megaly M, Omer M, Banerjee S, Drachman DE, Aronow HD. Contemporary revascularization strategies and outcomes among patients with diabetes with critical limb ischemia: insights from the National Inpatient sample. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(6):664-674. Doi: 10.1016/j.jcin.2020.11.032.

34. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(6S):3S-125S.e40. Doi: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.

Информация об авторах

Кучай Аршед Ахмад – сердечно-сосудистый хирург, клинический исследователь, Городской центр спасения конечностей, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: drarshedcvs@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7974-9369.

Липин Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра военно-морской и госпитальной хирургии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, руководитель центра спасения конечностей, СПб ГБУЗ Городская больница № 14, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: a_lipin2001@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8347-8821.

Курьянов Павел Сергеевич – зав. городским центром диабетической стопы и хирургической инфекции, СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pcurjanov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5844-2547.

Authors information

Kuchay Arshed A. – Cardiovascular Surgeon, Clinical Researcher, City Limb Salvage Center, Saint Petersburg, Russia, e-mail: drarshedcvs@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7974-9369.

Lipin Aleksander N. – MD, Professor, Department of Naval and Hospital Surgery, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Head, City Limb Salvage Center, City Hospital № 14, Saint Petersburg, Russia, e-mail: a_lipin2001@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8347-8821.

Kurianov Pavel S. – Head, Center of Diabetic Foot and Surgical Infection, St. George's City Hospital, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pcurjanov@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5844-2547.

УДК 616-003.971

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-67-73

С. Г. МЕЛОЯН¹, А. А. БЕЛЯКОВА², А. Е. БЕРКОВИЧ³,
Т. Г. ГРИШАЧЕВА¹, С. Г. ЖУРАВСКИЙ⁴, С. Г. ЧЕФУ¹,
Д. Ю. ИВКИН⁵, Н. Н. ПЕТРИЩЕВ¹

Моделирование окклюзии бедренной артерии кроликов высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком

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

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

195251, Россия, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

³ ООО «Медико-техническая лаборатория», Санкт-Петербург, Россия

194100, Россия, Санкт-Петербург, Лесной пр., д. 63, лит. А

⁴ 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

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

E-mail: sevak.meloyan@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.11.23 г.; принята к печати 19.01.24 г.

Резюме

Одним из эффективных методов окклюзии артерии и вен, применяемых в экспериментальных исследованиях и в клинике при некоторых заболеваниях, является локальное воздействие на сосуды высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU). Широкое применение этого метода в нашей стране ограничено отсутствием соответствующей отечественной аппаратуры. В Санкт-Петербургском политехническом университете Петра Великого, в лаборатории Ультразвуковых технологий в Центре перспективных исследований разработан стенд для HIFU-воздействий на различные биологические объекты. Опыта применения этой установки в ангиологии пока нет. Целью нашего исследования было выяснить возможность использования высокотехнологичного мобильного медицинского устройства для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008» для моделирования окклюзии сосудов и остановки кровотока в период облучения. *Материал и методы.* Объект исследования – бедренная артерия кролика. Источник HIFU – высокотехнологичное мобильное медицинское устройство для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008»; частота излучения 2 МГц (опытный образец). В работе были использованы следующие режимы облучения: длительность – 50 мс, пауза между воздействиями – 10 мс, количество импульсов – 20, 30, 40. Этим режимам соответствовали следующие значения энергии: 58 Дж, 87 Дж, 116 Дж. Облучение бедренной артерии наркотизированного кролика производили чрескожно. Визуализацию артерий и измерение скорости кровотока осуществляли ультразвуковым методом. По данным ультразвукового исследования после облучения HIFU отмечалась остановка кровотока в артерии. Фактором, способствующим окклюзии артерии, является остановка кровотока во время облучения. При гистологическом исследовании участка артерии, подвергнутого облучению, выявлены структурные изменения во всех слоях сосудистой стенки. *Результаты.* Облучения HIFU с интенсивностью 87 и 116 Дж оказывают выраженное дозозависимое деструктивное воздействие на стенку артерии мышечного типа. Более интенсивное повреждающее воздействие (116 Дж) вызывает некроз гладкомышечных клеток. Время прямого воздействия на структуры стенки сосуда не превышало 3 с. В процессе эксперимента установлено, что HIFU в использованных режимах вызывает повышение температуры до 45–60 °С, что достаточно для термического повреждения клеток в зоне облучения. *Заключение.* Таким образом, в результате проведенных экспериментов показано, что высокотехнологичное мобильное медицинское устройство для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008» может быть использовано для моделирования окклюзии сосудов.

Ключевые слова: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), HIFU-технология, HIFU в ангиологии, HIFU-индуцированная окклюзия артерий

Для цитирования: Мелоян С. Г., Белякова А. А., Беркович А. Е., Гришачева Т. Г., Журавский С. Г., Чёфу С. Г., Ивкин Д. Ю., Петрищев Н. Н. Моделирование окклюзии бедренной артерии кроликов высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):67–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-67-73.

S. G. MELOIAN¹, A. A. BELIAKOVA², A. E. BERKOVICH³,
T. G. GRISHACHEVA¹, S. G. ZHURAVSKII⁴, S. G. CHEFU¹,
D. Yu. IVKIN⁵, N. N. PETRISHCHEV¹

Modeling of rabbit femoral artery occlusion by high-intensity focused ultrasound

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

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

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

29, Politekhnicheskaya str., Saint Petersburg, Russia, 195251

³ Medical and Technical Laboratory, OOO, Saint Petersburg, Russia

63, litera A, Lesnoj pr., Saint Petersburg, Russia, 194100

⁴ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

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

⁵ Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

14, litera A, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197376

E-mail: sevak.meloian@mail.ru

Received 22.11.23; accepted 19.01.24

Summary

One of the effective methods of artery and vein occlusion used in experimental studies and in clinical practice for certain diseases is local exposure of vessels to high-intensity focused ultrasound (HIFU). The wide use of this method in our country is limited by the lack of appropriate domestic equipment. At the Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, in the Laboratory of Ultrasound Technologies of the Center for Advanced Research, a stand for HIFU effects on various biological objects has been developed. There is no experience in using this device in angiology yet. The *purpose* of our research was to study the possibility of using Medusa 008, a high-tech mobile medical device designed for ultrasound diagnosis and personalized HIFU therapy, to model vascular occlusion and stop blood flow during irradiation. *Materials and methods.* The object of the study is the femoral artery of a rabbit. The source of HIFU is Medusa 008, the high-tech mobile medical device designed for ultrasound diagnostics and personalized HIFU-therapy with radiation frequency of 2 MHz (prototype). The following irradiation modes were used in the research: irradiation duration - 50 ms, pause between exposures - 10 ms, number of pulses - 20, 30, 40. The following energy values corresponded to these modes: 58 J, 87 J, 116 J. Irradiation of the femoral artery of an anesthetized rabbit was performed percutaneously. We used ultrasound to visualize the arteries and measure the blood flow velocity. According to ultrasound data, after HIFU irradiation, blood flow in the artery stopped. The factor contributing to arterial occlusion is the cessation of blood flow during irradiation. A histological examination of the area of the irradiated artery revealed structural changes in all layers of the vascular wall. *Results.* HIFU irradiation with intensity of 87 and 116 J has a significant dose-dependent destructive effect on the muscular arterial wall. The more intense damaging irradiation (116 J) causes smooth muscle cell necrosis. The time of direct influence on the vessel wall structures did not exceed 3 sec. During the experiment, we found that HIFU in the used modes causes temperature increase up to 45–60 °C, which is enough for thermal damage of cells in the irradiation zone. *Conclusion.* Thus, as a result of the above experiments, it was shown that Medusa 008, the high-tech mobile medical device designed for ultrasound diagnostics and personalized HIFU-therapy can be used to simulate vascular occlusion.

Keywords: high-intensity focused ultrasound (HIFU), HIFU technology, HIFU in angiology, HIFU induced arterial occlusion

For citation: Meloian S. G., Beliakova A. A., Berkovich A. E., Grishacheva T. G., Zhuravskii S. G., Chifu S. G., Ivkin D. Yu., Petrishchev N. N. Modeling of rabbit femoral artery occlusion by high-intensity focused ultrasound. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):67–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-67-73.

Введение

Окклюзия артерий является одной из частых причин ишемии сердца, мозга и других органов. В экспериментальных исследованиях острую окклюзию артерий чаще всего моделируют путем перевязки и компрессии, эндоваскулярного баллонирования и эндоваскулярной эмболизации.

В настоящее время для моделирования окклюзии сосудов широкое распространение получил метод локального воздействия на артерии и вены высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU). Впервые HIFU для моделирования окклюзии артерий использовали Fallon и соавт. Авторы облучали центральную артерию уха кролика и наблюдали структурные нарушения во всех слоях сосудистой стенки [1]. В дальнейшем окклюзия артерий и вен как эффект HIFU продемонстрирована во многих экспериментальных исследованиях. Было показа-

но, что в механизме нарушения проходимости артерий, при этом, имеют значение как термические (термокоагуляция), так и механические (кавитация) факторы [2–5].

В литературе имеются немногочисленные данные об использовании окклюзии артерий с помощью HIFU при некоторых заболеваниях [6–7]. Преимуществом HIFU-технологий является возможность неинвазивного воздействия на артерии, в том числе в глубоких отделах организма.

Данные о неинвазивном воздействии HIFU на артерии немногочисленны, поэтому целью нашего исследования было выяснить возможность использования высокотехнологичного мобильного медицинского устройства для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008» для моделирования окклюзии сосудов и остановки кровотока в период облучения.



Рис. 1. Высокотехнологичное мобильное медицинское устройство для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008»

Fig. 1. Medusa 008, the high-tech mobile medical device for ultrasound diagnostics and personalized HIFU therapy

Материал и методы исследования

Исследования выполнялись на кроликах-самцах массой 2500–4000 г, полученных из ФГУП «Питомника лабораторных животных «Рапполово» НИЦ «Курчатовский институт».

Эксперименты проводились в соответствии с «Руководством по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» [8]. Протокол ЛЭК от 21.02.2022 г. «Rabbits-Blood-22/1».

Все манипуляции, связанные с фиксацией животных и инвазивными воздействиями, проводились под наркозом. Животных наркотизировали свежеприготовленной смесью препаратов:

- Золетил 100 (VIRBAC, Франция) – 1,5 мл;
- Ксилазин гидрохлорид 2 % («De Adelaar» B. V., Нидерланды) – 2,1 мл.

Препараты вводили внутримышечно, в заднюю поверхность бедра, в дозе 0,36 мл/кг, при необходимости дополнительно вводили 0,2 мл/кг.

Наркотизированных животных фиксировали к станку животом вверх, в области проекции бедренной артерии удаляли шерсть и наносили эхогель «Аквагель» (ООО «ДЕСМО», Россия).

В качестве источника HIFU использовали высокотехнологичное мобильное медицинское устройство для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008»; частота излучения 2 МГц (опытный образец).

В состав устройства входят:

- модуль терапевтический (источник HIFU);
- модуль диагностический (обеспечивает визуализацию, прицеливание, режим Доплера);
- блок ультразвуковой (терапевтический пьезопреобразователь, диагностический преобразователь, обеспечивает контакт с объектом исследования).

Принадлежность к устройству: робот коллаборативный UR3-e.

Общий вид устройства представлен на рис. 1.

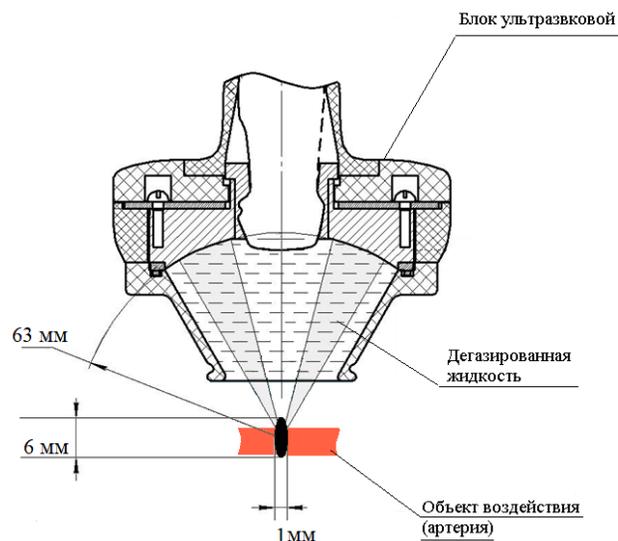


Рис. 2. Схема воздействия HIFU на артерию кролика Rice. 2. Scheme of the HIFU effect on the rabbit artery

Блок ультразвуковой зафиксирован в работе при помощи специального крепежа (рис. 2).

Зона воздействия HIFU – фокус, зависит от геометрии и физических характеристик излучателя. У излучателя, используемого в экспериментах, фокус имеет форму эллипсоида с размером: малая ось 1 мм, большая ось – 6 мм.

Как видно из рис. 2, фокус излучения находился в центре сосуда.

Для точной навигации при помощи коллаборативного робота UR3 осуществляли фиксацию координат ультразвукового блока относительно цели воздействия (для прицеливания использован режим импульсно-волновой доплерографии). Выполняли ультразвуковую доплерографию бедренной артерии кролика, измеряли скорость кровотока.

Частота терапевтического излучателя 2 МГц.

В работе были использованы следующие режимы облучения:

- 1) длительность 50 мс, пауза между воздействиями 10 мс, 20 импульсов;
- 2) 50 мс, пауза 10 мс, 30 импульсов;
- 3) 50 мс, пауза 10 мс, 40 импульсов.

Этим режимам соответствовали следующие значения энергии: 58 Дж, 87 Дж, 116 Дж соответственно.

С увеличением количества импульсов от 20 до 40 энергия воздействия возрастала линейно.

Оценка энергии, в фокус в течение одиночного или многократного воздействия, делается путем умножения мощности на полное время работы излучателя (длительность импульса, умноженная на количество повторов). E , Дж:

$$E = P \cdot t_p \cdot N,$$

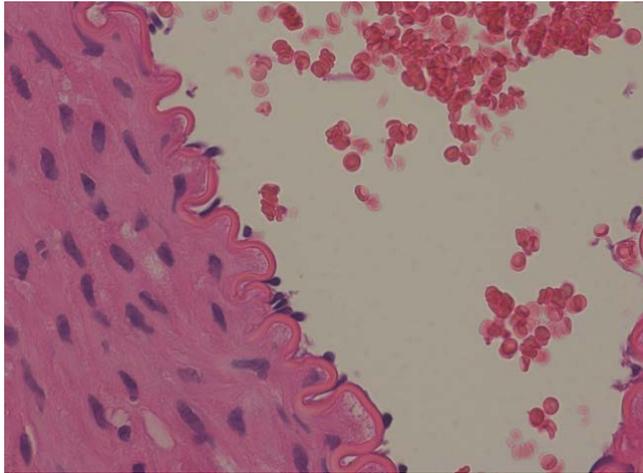
где P – мощность, Вт; t_p – длительность одиночного включения излучателя, (время работы) с; N – число повторений включения излучателя с длительностью t_p .

После завершения экспериментов производили забор материала для гистологического исследования.

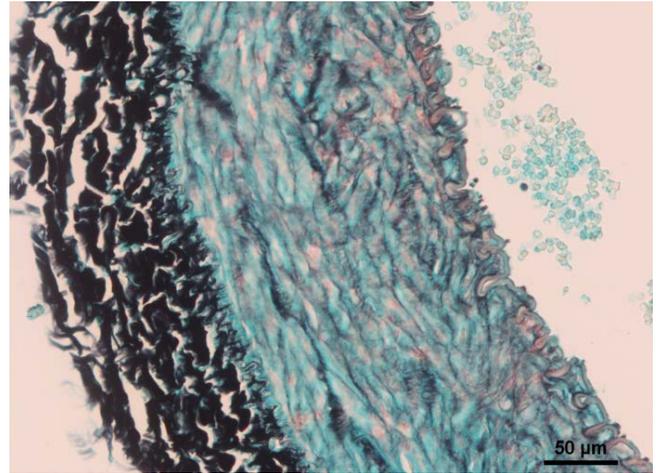
Влияние чрескожного облучения HIFU на кровоток в бедренной артерии

Effect of percutaneous HIFU irradiation on blood flow in the femoral artery

№	Режим облучения	Скорость кровотока, см/с	Эффект воздействия
1	Длительность 50 мс, пауза между воздействиями 10 мс, число импульсов 20, энергия 58 Дж	17,5	Кровоток отсутствует
2	50 мс, пауза 10 мс, 30 импульсов, 87 Дж. 30 секунд перерыв; Повторное чрескожное воздействие HIFU в режиме 50 мс, пауза 10 мс, 30 импульсов, 87 Дж	44,0	Кровоток отсутствует
3	50 мс, пауза 10 мс, 40 импульсов, 116 Дж	23,0	Кровоток отсутствует
4	50 мс, пауза 10 мс, 40 импульсов, 116 Дж	20,0	Уменьшение кровотока до 9,4 см/с



а



б

Рис. 3. Бедренная артерия кролика без воздействия HIFU: а – эндолуминальная поверхность. Эндотелий и внутренняя эластическая мембрана. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 400; б – эластический каркас средней (мышечной) оболочки. Окраска по Грокотт. Ув. 200. Ширина интимы около 20 мкм, ширина меди около 160 мкм, ширина адвентиции около 75–90 мкм

Fig. 3. Rabbit femoral artery without HIFU treatment: а – the endoluminal surface. Endothelium and internal elastic membrane. Ocd.: hematoxylin and eosin. Uv. 400; б – elastic framework of the middle (muscular) membrane. Ocr. by Grotkott. Uv. 200. The width of the intima is about 20 microns, the width of the media is about 160 microns, the width of the adventitia is about 75-90 microns

Артерии фиксировали в 10 % нейтральном формалине на фосфатном буфере (рН 7,4) в течение суток, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации и заливали в парафиновые блоки по стандартной гистологической методике. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали для обзорной оценки гематоксилином и эозином (*Bio-Optica*, Италия). Сохранность волокнистых структур соединительной ткани оценивали окраской по Маллори и по методу Грокотт («Биовитрум», Россия). Возможность применения аргентофильной реакции, лежащей в основе методики окрашивания по Грокотт, для выявления эластического соединительнотканного каркаса артерий была показана нами ранее [9]. Микроскопический анализ проводили на световом микроскопе Leica DM750 (Германия) при увеличении в 100, 200 и 400 раз. Фотосъемку гистологических объектов выполняли, используя цифровую микрофотокамеру ICC50 (*Leica*, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе экспериментов в условиях *in vitro* оценивали термический эффект HIFU при использованных режимах воздействия. Известно, что для оценки термического эффекта HIFU, так же, как и лазерного излучения, используют биофантомы [10–

12]. В нашей работе мы использовали биофантом, приготовленный на основе полиакриламидного геля. Рецепт, способ приготовления биофантама и измерение температуры подробно описаны ранее [11]. В процессе эксперимента установлено, что HIFU в использованных режимах вызывает повышение температуры до 45–60 °С, что достаточно для термического повреждения клеток в зоне облучения.

На втором этапе эксперимента производилось чрескожное облучение HIFU бедренной артерии наркотизированных кроликов в разных условиях. После УЗ-визуализации бедренной артерии и определения скорости кровотока производили облучение, прицеливание осуществляли с помощью робота. Ни в одном эксперименте не наблюдалось изменения скорости кровотока.

Мы провели также опыты (N=4) по облучению бедренной артерии при сохранном кровотоке (в условиях УЗ-контроля). Ни в одном эксперименте не наблюдалось изменения скорости кровотока.

Учитывая данные литературы о значении движения крови как фактора теплоотведения в зоне воздействия HIFU [13–15], были проведены эксперименты с облучением бедренной артерии в условиях временно прекращенного кровотока. Мануальная компрессия дистального отдела брюшной аорты приводила к полной остановке кровотока в бедренной артерии.

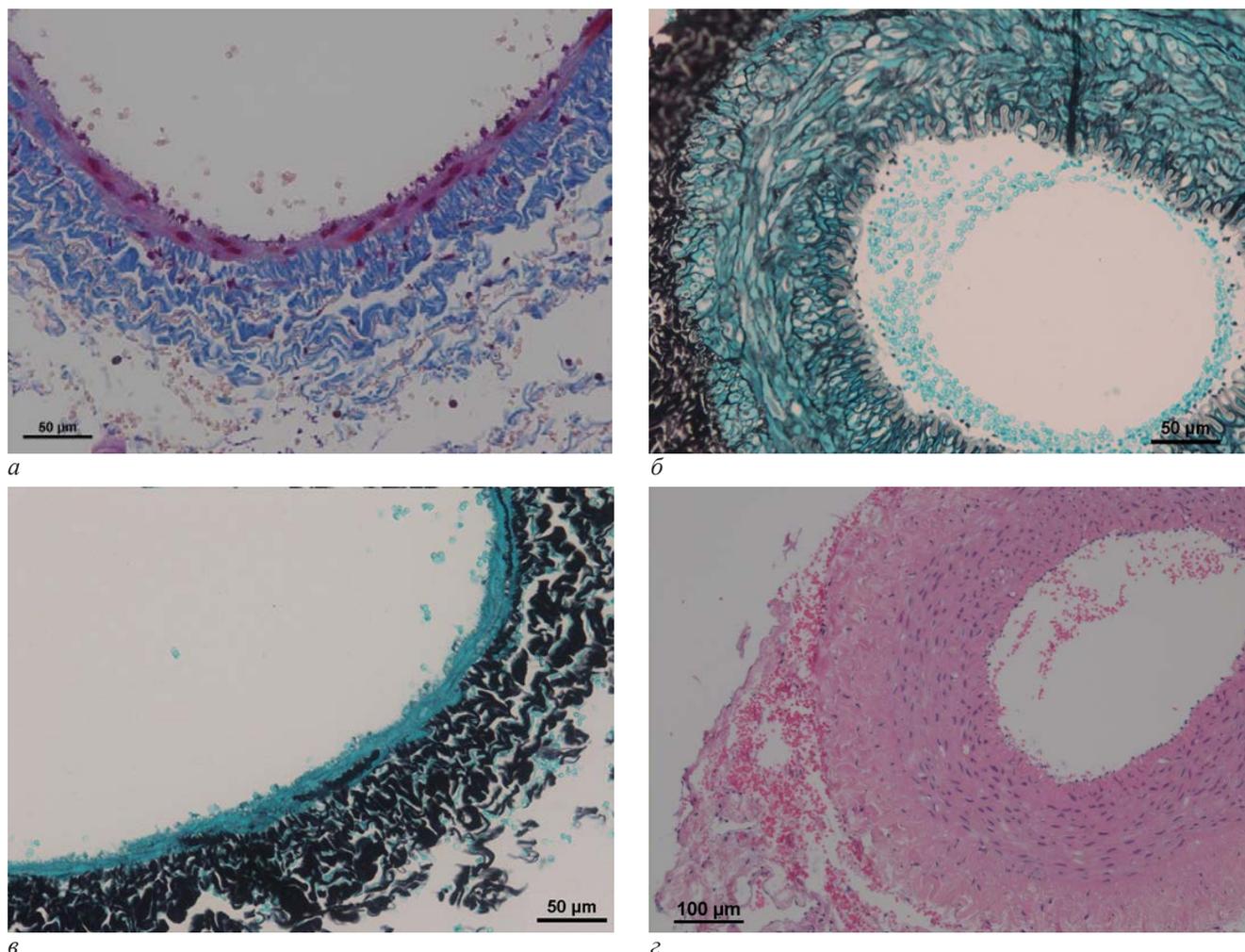


Рис. 4. Различные слои бедренной артерии кролика в условиях HIFU при разной энергии воздействия: *а* – грубые нарушения структуры сосудистой стенки при HIFU с энергией 116 Дж. Десквамация эндотелия, утончение среднего (мышечного) слоя артерии. Окраска: по Маллори. Увеличение $\times 200$; Интима разрушена, ширина медиы около 15 мкм, ширина адвентиции 50–85 мкм; *б* – стенка сосуда при HIFU с энергией 87 Дж. Начальные нарушения структуры эластического каркаса мышечной оболочки; внутренняя эластическая мембрана сохранена. Окраска: по Грокотт. Увеличение $\times 200$; *в* – грубые нарушения структуры сосудистой стенки при HIFU с энергией 116 Дж. Утрачены внутренняя эластическая мембрана, эластический каркас медиы. Окраска: по Грокотт. Увеличение $\times 200$; *з* – зона кровоизлияния в рыхлой соединительной ткани слоя адвентиции (участок «с 6 до 11 часов») при HIFU с энергией 87 Дж. Окр.: гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 100$. Ширина интимы 14–18 мкм, ширина медиы 108–133 мкм, ширина адвентиции 94–113 мкм

Fig. 4. Different layers of the rabbit femoral artery under HIFU conditions at different exposure energies: *a* – gross violations of the vascular wall structure in HIFU with an energy of 116 J. Desquamation of the endothelium, thinning of the middle (muscular) layer of the artery. Ocd.: according to Mallory. Uv. 200; Intima is destroyed, the width of the media is about 15 microns, the width of the adventitia is 50–85 microns; *б* – the vessel wall at HIFU with an energy of 87 J. Initial violations of the structure of the elastic framework of the muscular membrane; the internal elastic membrane is preserved. Ocd.: according to Grokott. Uv. 200; *в* – gross violations of the vascular wall structure in HIFU with an energy of 116 J. The internal elastic membrane and the elastic framework of the media have been lost. Ocr.: according to Grokott. Uv. 200; *з* – hemorrhage zone in the loose connective tissue of the adventitia layer (section «from 6 to 11 o'clock») at HIFU with an energy of 87 J. Ocd.: hematoxylin and eosin. Uv. 100. Intima width is 14–18 microns, media width is 108–133 microns, adventitia width is 94–113 microns

После декомпрессии кровотока восстанавливался, и не наблюдалось случаев окклюзии бедренной артерии.

Черескожное облучение бедренной артерии проводилось на фоне мануальной компрессии. Через 2 мин после завершения воздействия HIFU производили декомпрессию и с помощью ультразвука определяли состояние кровотока. Общая продолжительность воздействия HIFU при разных режимах колебалась от 1 до 2 с.

Полученные данные представлены в таблице.

Как видно из данных таблицы, при всех режимах облучения наблюдалось нарушение кровотока в бедренной артерии – в трех случаях импульсная волна не регистрировалась – полная остановка кровотока в бедренной артерии после воздействия HIFU, а в одном случае – импульсная волна была значительно меньше исходного.

При осмотре облученных бедренных артерий были видны сгустки крови внутри сосуда, не имеющие тесной связи со стенкой сосуда.

В трех случаях не наблюдалось изменение кровотока после воздействия HIFU, хотя макроскопически были признаки термического повреждения окружающих тканей. Очевидно, отрицательный результат связан с нарушением фокусировки.

Морфологические изменения в артерии после воздействия HIFU представлены в рис. 3, 4.

В условиях после HIFU-облучения с энергией от 87 до 116 Дж наблюдаются нарастающие морфологические изменения всех слоев сосудистой стенки. Клетки эндотелия интимы представлены в состоянии от вакуолизации до пикноза, местами десквамированы. Внутренняя эластическая мембрана с разной степенью повреждения: разрыхлена, утолщена,

местами исчезает (не визуализируется). В мышечной оболочке эластический каркас с разной степенью утраты, вплоть до полного исчезновения. Миоциты полиморфного вида, с округлым более интенсивно прокрашиваемым ядром. Средняя оболочка утончена при энергии HIFU 116 Дж более чем в 10 раз. Адвентиция существенно истончена. Отдельные участки поверхности сосуда с очагами кровоизлияний (вероятно в зоне наибольшего контакта с источником излучения). В просвете сосуда – без фиксированного тромботического содержимого (рис. 2).

Гистологический анализ бедренной артерии показал, что облучения HIFU с интенсивностью 87 и 116 Дж оказывают выраженное дозозависимое деструктивное воздействие на стенку артерии мышечного типа. Наиболее чувствительными к повреждению оказываются эластические волокна средней (мышечной) оболочки, вслед за ними мишенью дегенерации становятся эндотелиоциты и внутренняя эластическая мембрана интимы. Более интенсивное повреждающее воздействие (116 Дж) вызывает некроз гладкомышечных клеток. Потеря упругости сосудистой стенки проявляется развитием острой дилатации участка сосуда под давлением тока крови.

Роль прямого действия HIFU на кровь, в том числе при временной остановке кровотока, в процессе облучения изучена недостаточно. В литературе имеются единичные указания на изменения крови при гепаринизированной крови в условиях *in vitro* при воздействии HIFU [16].

В механизме окклюзии сосудов при воздействии HIFU, как уже отмечалось, имеют значение как термические, так и механические факторы, вызывающие структурные изменения в стенке сосудов [17–19].

Следует подчеркнуть, что время прямого воздействия на структуры стенки сосуда не превышало 3 сек. Забор материала для гистологического исследования производился через 2 мин после завершения облучения, то есть фиксировались морфологические изменения в самый ранний период после облучения. Однако при этом выявлены существенные нарушения во всех отделах сосудистой стенки, которые приводили к выделению из нее тромбогенных факторов (тканевой тромбопластин, фактор Виллебранда, коллаген), которые инициировали процесс свертывания крови и последующее тромбообразование.

В результате проведенных экспериментов показано, что высокотехнологичное мобильное медицинское устройство для ультразвуковой диагностики и персонализированной HIFU-терапии «Медуза 008» может быть использовано для моделирования окклюзии сосудов, при этом обязательным условием является остановка кровотока в период облучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Fallon JT, Stehbins WE, Eggleton RC. Effect of ultrasound on arteries. *Arch Pathol.* 1972(94):380-388.

2. Denbow ML, Rivens IH, Rowland IJ et al. Preclinical development of noninvasive vascular occlusion with focused ultrasonic surgery for fetal therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000(182):387-392.

3. Goertz DE. An overview of the influence of therapeutic ultrasound exposures on the vasculature: High intensity ultrasound and microbubble-mediated bioeffects. *Int J Hyperthermia.* 2015;31(2):134-144. Doi: 10.3109/02656736.2015.1009179.

4. Zderic V, Keshavarzi A, Noble ML et al. Hemorrhage control in arteries using high-intensity focused ultrasound: A survival study. *Ultrasonics.* 2006;44:46-53.

5. Vaezy S, Martin R, Kaczkowski P et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding. *J Vasc Surg.* 1999;29(3):533-542.

6. Groen MHA, Sliker FJB, Vink A, de Borst GJ, Simons MV, Ebbini ES, Doevendans PA, Hazenberg CEVB, van Es R. Safety and feasibility of arterial wall targeting with robot-assisted high intensity focused ultrasound: a preclinical study. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):903-912. Doi: 10.1080/02656736.2020.1795278.

7. Barnat N, Grisey A, Lecuelle B, Anquez J, Gerold B, Yon S, Aubry JF. Noninvasive vascular occlusion with HIFU for venous insufficiency treatment: preclinical feasibility experience in rabbits. *Phys Med Biol.* 2019;64(2):025003. Doi: 10.1088/1361-6560/aaf58d.

8. Белозерцева И.В. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. – СПб.: Изд-во Издательский центр Спб ПГМУ, 2014 г. – 80 с. [Belozertseva IV. Guidelines for the use of laboratory animals for scientific and educational purposes at PSPbSMU named after I.P. Pavlov. Saint-Petersburg, Publishing house St. Petersburg State Medical University Publishing Center, 2014:80. (in Russ.)].

9. Журавский С.Г., Юкина Г.Ю., Паневин А.А. и др. Морфологический способ оценки биораспределения хитозан-содержащих соединений гистохимической реакцией по Грокотт // Трансляц. мед. – 2017. – Т. 4, № 1. – С. 63–70. [Zhuravsky SG, Yukina GYu, Panevin AA, Pochkaeva EI, Skorik YuA, Sonin DL. Morphological method for assessing the biodistribution of chitosan-containing compounds by histochemical reaction according to Grocott. *Transl Med.* 2017; 4(1):63-70. (in Russ.)].

10. Guntur SR, Choi MJ. An improved tissue-mimicking polyacrylamide hydrogel phantom for visualizing thermal lesions with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40(11):2680-2691. Doi: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2014.06.010.

11. Острейко О.В., Галкин М.А., Папаян Г.В. и др. Применение биофантомов для оценки термических эффектов лазерного излучения с длинами волн 970 нм и 1560 нм при разных режимах воздействия // *Biomedical Photonics.* – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 12–22. [Ostreiko OV, Galkin MA, Papayan GV, Grishacheva TG, Petrishchev NN. Application of biophantoms to evaluate the thermal effects of laser radiation with wavelengths of 970 nm and 1560 nm under different exposure modes. *Biomedical Photonics.* 2022;11(2):12-22. (in Russ.)]. Doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-2-12-22.

12. Gryzunov V, Kim Y, Furash I, Gaponenko I, Kuchinskaya S, Naumova P, Tkhai D, Gunina A, Oganyan K. Heat and shock wave effects of HIFU on tissue-equivalent phantom. *DSF.* 2020;40(1):20-26.

13. Петрищев Н.Н., Цибин А.Ю., Семенов Д.Ю. и др. Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности для облитерации вен в эксперименте // *Патол. физиол. и эксперим. тер.* – 2016. – Т. 60, № 1. – С. 89–93. [Petrishchev NN, Tsibin AU, Semenov DU, Berkov-

ich AE et al. *Primenenie fokusirovannogo ultrazvuka visokoi intensivnosti dlya oblitteracii ven v eksperimente. Pathol Physiol Experim Ther.* 2016;60(1):89-93. (in Russ.)].

14. Hynynen K, Colucci V, Chung A, Jolesz F. *Noninvasive arterial occlusion using MRI-guided focused ultrasound. Ultrasound Med Biol.* 1996;22(8):1071-1077.

15. Mitsuyoshi I, Sasaki K, Umemura S-i, Kushima M, Okai T. *Blood flow occlusion via ultrasound image-guided high-intensity focused ultrasound and its effect on tissue perfusion. Ultrasound Med Biol.* 2007;33(3):452-459. Doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2006.08.016.

16. Liu Y, Maruvada S, Herman BA, Harris GR. *Egg white as a blood coagulation surrogate. J Acoust Soc Am.* 2010;128(1):480-489. Doi: 10.1121/1.3442361.

17. Петрищев Н.Н., Семенов Д.Ю., Цибин А.Ю. и др. *Применение HIFU-технологии в ангиологии // Вестн. хир. им. И.И. Грекова.* – 2017. – Т. 176, № 5. – С. 101–105. [Petrishchev NN, Semyonov DYU, Tsibin AYU, Berkovich AE, Bursian AA. *Application of HIFU technology in angiology. Grekov's Bull Surg.* 2017;176(5):101-105. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/0042-4625-2017-176-5-101-105.

18. Park S, Pham NT, Huynh HT, Kang HW. *Development of temperature controller-integrated portable HIFU driver for thermal coagulation. Biomed Eng Online.* 2019;18(1):77. Doi: 10.1186/s12938-019-0697-3.

19. Цибин А.Ю., Беркович А.Е., Бурсиан А.А. и др. *Экспериментальное обоснование применения HIFU-технологии в лечении варикозной болезни нижних конечностей // Мед. техника.* – 2022. – № 2. – С. 34–36. [Tsibin AYU, Berkovich AE, Bursian AA, Ulimbasheva ZM, Vakhitov MSH. *Experimental substantiation of the use of HIFU technology in the treatment of varicose veins of the lower extremities. Med Equipment.* 2022;(2):34-36. (in Russ.)].

Информация об авторах

Мелоян Севак Гагикович – специалист по учебно-методической работе кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: sevak.meloyan@mail.ru.

Белякова Анастасия Андреевна – инженер отдела передовых медицинских технологий, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nastyabvk98@gmail.com.

Беркович Александр Ефимович – генеральный директор, ООО «Медико-техническая лаборатория», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: aebervovich@yandex.ru.

Гришачева Татьяна Георгиевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Центра лазерной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-

верситет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tgrishacheva@gmail.com.

Журавский Сергей Григорьевич – д-р мед. наук, в. н. с. – руководитель научно-исследовательской группы экспериментальной патоморфологии Института экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: s.jour@mail.ru.

Чефу Светлана Григорьевна – канд. биол. наук, заведующая НИЛ экспериментальных исследований Центра лазерной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chefusveta@yandex.ru.

Ивкин Дмитрий Юрьевич – канд. биол. наук, доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

Петрищев Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lasmed@yandex.ru.

Authors information

Meloyan Sevak G. – Specialist in Educational and Methodological Work, Department of Pathophysiology with Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: sevak.meloyan@mail.ru.

Beliakova Anastasia A. – Engineer of the Department of Advanced Medical Technologies Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: nastyabvk98@gmail.com.

Berkovich Aleksandr E. – Director General, Medical-Technical Laboratory, ООО, Saint Petersburg, Russia, e-mail: aebervovich@yandex.ru.

Grishacheva Tatyana G. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Senior Researcher, Laser Medicine Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tgrishacheva@gmail.com.

Zhuravskii Sergei G. – Doctor of Medical Sciences, Lead Researcher, Head, Research Group of Experimental Pathomorphology, Almazov National Medical Research Centre Saint Petersburg, Russia, e-mail: s.jour@mail.ru.

Chefu Svetlana G. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Head, Scientific Laboratory of Experimental Studies, Laser Medicine Center, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: chefusveta@yandex.ru.

Ivkin Dmitrii Yu. – Candidate (PhD) of Biological Sciences, Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University Saint Petersburg, Russia, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

Petrishchev Nickolay N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lasmed@yandex.ru.

УДК 612.135, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83

И. З. ЧХАИДЗЕ

Половые различия реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной липополисахарид-индуцированной эндотоксинемии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

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

199106, Санкт-Петербург, В. О., 21-я линия, д. 8а

E-mail: chkhaidze_i@mail.ru

Статья поступила в редакцию 28.12.23 г.; принята к печати 05.04.24 г.

Резюме

Ведущая роль в развитии системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации отводится бактериальному липополисахариду (ЛПС). Эндотелиальные клетки, наряду с другими клетками-мишенями, интенсивно акцептируют эндотоксины с развитием эффектов прямой и цитокин-опосредованной цитотоксичности на сосудистую систему, проявляющихся изменениями тонуса сосудов, реологических свойств крови, системы гемостаза вплоть до развития эндотоксического шока. *Цель.* Изучение особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии у самцов и самок крыс. *Материал и методы.* Моделирование эндотоксинемии проводилось внутрибрюшинным введением ЛПС клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica* самцам и самкам крыс стока Wistar. Использовали две дозы ЛПС: 50 мг/кг и 10 мг/кг. Методом лазерной доплеровской флоуметрии оценивали перфузию кожи до и после введения ЛПС, изменения кровотока в условиях пробы с локальной контактной гипотермией, вызванной термоэлементом. *Результаты.* Через 48 часов после введения ЛПС наблюдалось снижение кровотока, особенно выраженное при дозе ЛПС 50 мг/кг. При проведении пробы с локальным охлаждением кожи отмечалось изменение кинетики реакции. Редукция кровотока составила 75 % (ЛПС 50 мг/кг) и 51 % (ЛПС 10 мг/кг), статистически значимо отличаясь от контрольных групп. При этом во всех группах с введением ЛПС отсутствовал классический феномен «холодовой вазодилатации», наблюдаемый у контрольных крыс. Максимальная перфузия после восстановления кровотока у самок достигалась в 3 раза быстрее, чем у самцов (ЛПС 10 мг/кг). *Заключение.* При экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии выявлено снижение перфузии кожи, имеющее дозозависимый характер. Получены новые данные об отсутствии выраженной «холодовой вазодилатации» при локальной контактной гипотермии. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении механизмов нейрогенной вазоконстрикции и эндотелийзависимой вазодилатации, отражающем системные расстройства регуляции микроциркуляции. При этом у самок прослеживалась более положительная динамика восстановления кровотока в пробе с локальным охлаждением кожи, свидетельствующая о большем функциональном резерве и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови. Функциональная проба с локальным контактным охлаждением кожи высокоинформативна для оценки реактивности сосудов и сохранности механизма ауторегуляции микроциркуляции при моделировании эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: крыса, локальное охлаждение, кожный кровоток, микроциркуляция, реактивность, липополисахарид, эндотоксинемия, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Чхаидзе И. З. Половые различия реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной липополисахарид-индуцированной эндотоксинемии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):74–83. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83.

UDC 612.135, 616-092.9

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83

I. Z. CHKHAIDZE

Sex differences in skin microcirculatory vascular reactivity in experimental lipopolysaccharide-induced endotoxemia

Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

8a, 21 line, V. O., Saint Petersburg, Russia, 199106

E-mail: chkhaidze_i@mail.ru

Received 28.12.23; accepted 05.04.24

Summary

Bacterial lipopolysaccharide (LPS) plays a leading role in the development of a systemic inflammatory response and endogenous intoxication. However, the sex differences in the functional state of the microcirculatory bed in LPS-induced endotoxemia have been poorly studied. *Objective.* To study the characteristics of skin microcirculatory vascular reactivity in experimental LPS-induced endotoxemia in male and female rats. *Material and methods.* Modeling of endotoxemia

was performed by intraperitoneal injection of LPS of the cell wall of the bacterium *Salmonella enterica* to male and female Wistar stock rats. Two doses of LPS were used: 50 mg/kg and 10 mg/kg. We used laser Doppler flowmetry to evaluate skin perfusion before and after LPS injection, blood flow changes under test conditions with local contact hypothermia caused by a thermoelement. **Results.** 48 hours after LPS injection, a decrease in blood flow was observed, especially pronounced at a dose of LPS 50 mg/kg. During the test with local cooling of the skin, a change in the kinetics of the reaction was noted. Blood flow reduction was 75% (LPS 50 mg/kg) and 51% (LPS 10 mg/kg), statistically significantly different from the control groups. At the same time, the classic phenomenon of “cold vasodilation” observed in control rats was absent in all groups with the injection of LPS. Maximum perfusion after restoration of blood flow in females was achieved 3 times faster than in males (LPS 10 mg/kg). **Conclusion.** In experimental LPS-induced endotoxemia, a dose-dependent decrease in skin perfusion was revealed. We obtained new data on the absence of pronounced “cold vasodilation” at local contact hypothermia. The results of the study indicate a violation of the mechanisms of neurogenic vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation, reflecting systemic disorders of microcirculation regulation. At the same time, the females showed a more positive dynamics of blood flow restoration in the test with local cooling of the skin, indicating a greater functional reserve and a more effective mechanism of autoregulation of the blood microcirculation system. A functional test with local contact cooling of the skin is highly informative for assessing vascular reactivity and preservation of the autoregulation mechanism of microcirculation in modeling endogenous intoxication.

Keywords: rat; local cooling, skin blood flow, microcirculation, reactivity, lipopolysaccharide, endotoxemia, laser Doppler flowmetry

For citation: Chkhaidze I. Z. Sex differences in skin microcirculatory vascular reactivity in experimental lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2024;23(2):74–83. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-74-83.

Введение

Предрасположенность ко многим заболеваниям, особенности течения и исходы нередко связаны с полом и репродуктивным статусом [1–3]. Показано, что эстрогены активируют развитие гуморального иммунного ответа, тестостерон же оказывает супрессорное влияние на функциональную активность клеток врожденного иммунитета [1, 4]. Данные о половых различиях тяжести течения воспалительных заболеваний с выраженными системными проявлениями противоречивы [3, 5–9]. Так, считается, что частота и тяжесть течения инфекционно-воспалительных заболеваний в репродуктивном возрасте выше у мужчин по сравнению с женщинами [3, 7, 8]. Даже неонатальный сепсис чаще встречается у новорожденных мальчиков [10]. Показатель летальности при сепсисе у мужчин составляет 52 %, а у женщин – 36 % [11], вместе с тем отмечено повышение уровня заболеваемости у женщин в постменопаузе по сравнению с репродуктивным периодом [12].

Известно, что наиболее часто выявляемыми возбудителями при сепсисе являются грамотрицательные микроорганизмы [8, 13, 14]. В развитии системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации (ЭИ) ведущая роль отводится бактериальному липополисахариду (ЛПС) – основному компоненту клеточной стенки грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumonia* и др.) [8, 15, 16]. ЛПС постоянно образуется в просвете желудочно-кишечного тракта при естественной гибели грамотрицательных бактерий. При избыточном росте условно-патогенной или патогенной флоры концентрация эндотоксинов в просвете кишечника и в кровотоке возрастает, индуцируя синтез цитокинов и других медиаторов воспаления [17, 18]. Кроме того, известно о негативном воздействии собственной дисбиотной микробиоты кишечника, при массивном росте которой формируется патологический микробиоценоз, в дальнейшем становящийся источником эндогенной инфекции [18]. Эффекты действия эндотоксина зависят, прежде всего, от его концентрации. В физиологической концентрации от

0,1 до 1,0 ЕУ/мл в сыворотке крови ЛПС бактерий выполняют адаптационную функцию, поддерживают защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают физиологический уровень активности иммунной, свертывающей, нервной систем, в то время как в более высокой концентрации ЛПС приводят к гиперактивации этих систем и способствуют развитию воспалительных реакций [15, 17].

В системном кровотоке ЛПС образует комплекс со специфическим белком, связывающим ЛПС (*lipopolysaccharide-binding protein, LBP*). Далее комплекс ЛПС-LBP связывается с рецепторами *CD14* [15, 19]. Распознавание комплекса антигенных структур происходит с участием *трансмембранных белков семейства Toll-подобных рецепторов (TLR – toll-like receptors)*, насчитывающих 13 типов у млекопитающих, однако специфичным к ЛПС является *TLR4* [15, 16, 20]. Взаимодействие ЛПС с *TLR4* приводит к освобождению и транслокации в ядро *нуклеарного фактора транскрипции Kappa B (NF-κB)*, ответственного за регуляцию более чем 150 генов цитокинов, *NO*-синтазы и других медиаторных белков и регуляторных молекул воспаления [8, 15, 21]. Основными клетками-мишенями для ЛПС являются нейтрофильные гранулоциты, мононуклеарные фагоциты, дендритные клетки, эндотелиоциты, гепатоциты, эпителиальные клетки кишечника, респираторного и уrogenитального трактов [15, 17, 21]. ЛПС является ключевым активирующим лигандом для *TLR4*, расположенных на поверхности этих клеток-мишеней. Взаимодействие *TLR4* и ЛПС инициирует *NF-κB*-зависимую продукцию провоспалительных цитокинов, которые активируют реакции врожденного иммунитета и воспаления [15, 21, 22]. Гиперактивация этих реакций сопровождается развитием *синдрома системного воспалительного ответа*: диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, респираторного дистресс-синдрома, дистрофических изменений в печени, сердечно-сосудистой недостаточности [23], и клинически проявляется гипер- или гипотермией, тахикардией, тахипноэ, лейкоцитозом или лейкопенией.

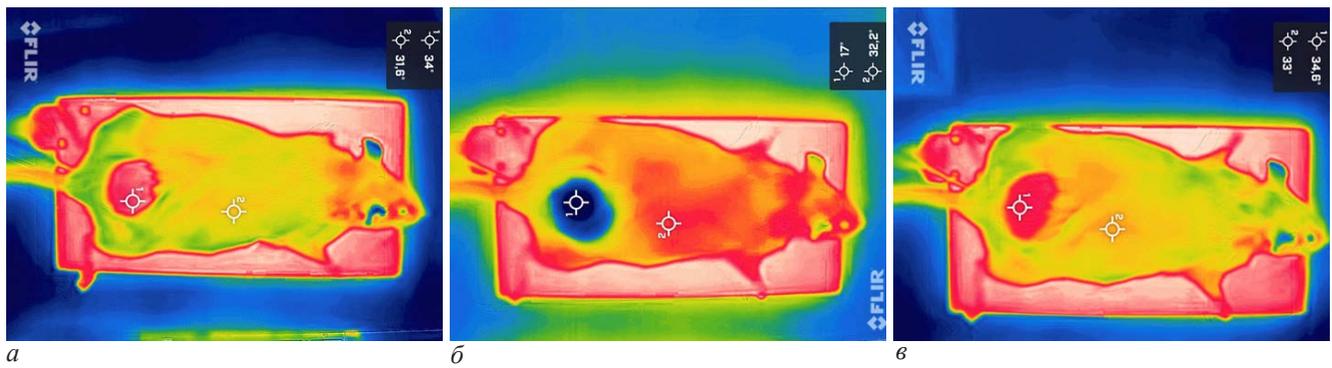


Рис. 1. Термограмма кожи у контрольных и подопытных животных: а – контроль, маркер – температура кожи крысы до начала эксперимента; б – термометрия кожи крысы сразу после локальной контактной гипотермии (10 °С): точка 1 – зона воздействия; 2 – интактная зона; в – термометрия кожи крысы в период восстановления кровотока

Fig. 1. Skin thermogram in control and experimental animals: а – control, marker – rat skin temperature before the beginning of the experiment; б – rat skin thermometry immediately after local contact hypothermia (10 °С): point 1 – exposure zone; 2 – intact zone; в – rat skin thermometry during the period of blood flow recovery

В настоящее время существует множество экспериментальных моделей для воспроизведения острой и хронической ЭИ [16, 24–28]. Основной отличительной чертой для моделирования хронического процесса является длительность, кратность и доза введения различных препаратов. Существуют модели с внутрибрюшинным (интраперитонеальным), подкожным, ингаляционным, внутривенным, внутрикишечным, интратрахеальным, внутрикраниальным введением ЛПС [16, 26–30], выбор которых непосредственно влияет на скорость развития и выраженность патогенного действия токсина. Исследователи преимущественно использовали штаммы *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, при этом концентрация интраперитонеально вводимого ЛПС варьировала от 0,2 до 20 мг/кг массы экспериментального животного [16, 22]. Несмотря на огромный исследовательский интерес к нарушениям системной микрогемодинамики при эндогенной интоксикации, половые различия функционального состояния микроциркуляторного русла при ЛПС-индуцированной эндотоксинемии мало изучены.

Цель исследования – изучение особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи при экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии у самцов и самок крыс.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на половозрелых (возраст – 3 месяца) крысах (самках и самцах) стока Wistar весом 260±40 г, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» в соответствии с директивой ЕС (The European Council Directive (86/609/ЕЕС)) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Протокол исследований был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (№ 100_ПФ1_092023/26_160 от 5 ноября 2023 г.). Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стандартный рацион для лабораторных крыс К-120 фирмы «Информкорм», Россия) и воды при фиксированном световом режиме 12.00:12.00 ч (свет:темнота). Температура воздуха поддерживалась в пределах 22–25 °С, от-

носительная влажность – 50–70 %. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла не менее 14 дней.

Перед началом эксперимента животных наркотизировали путем внутримышечного введения препаратов «Золетил 100» (*Virbac*, Франция) 29,3 мг/кг + «Ксила» (*Interchemie*, Эстония) 5,87 мг/кг. Крыс помещали на термостатируемый столик ТСАТ-2LV (*Physitemp*, США), с ректальным датчиком температуры для контроля и поддержания постоянной температуры тела в период проведения эксперимента (36,9–37,4 °С).

Кожу спины крыс в зоне исследования микроциркуляции очищали от шерсти механическим путем. Маркером по трафарету, с учетом костных ориентиров, отмечали зону оценки кожного кровотока. Температуру кожи (в зоне лазерной флоуметрии) в ходе эксперимента измеряли бесконтактным инфракрасным термометром AND DT-635 (Япония). Распределение температурных полей оценивали с помощью тепловизора FLIR ONE Pro (*FLIR Systems Inc.*, США) с диапазоном рабочих температур от –20 до 120 °С, точностью ±5 % и тепловой чувствительностью 100 мК (рис. 1).

Для локальной контактной гипотермии использовали прибор с охлаждаемым до 10 °С элементом площадью 1,5 см² (термоэлектрический преобразователь – элемент Пельтье), с регулируемым термостатом собственной сборки. Исследуемую зону кожи животных охлаждали в течение 5 минут. Площадь зоны максимального охлаждения кожи составила 2,25 см².

Для оценки тканевой перфузии в коже использовали лазерный доплеровский флоуметр Laser Doppler Monitor BLF21 (*Transonik Systems Inc.*, США), подключенный к компьютеру с программным обеспечением для анализа полученных данных. Мощность диодного источника излучения с длиной волны 780 нм не более 2,0 мВт. Диаметр датчика – 0,78 см². Флоуметр позволяет регистрировать перфузию от 0 до 100 мл/мин на 100 г ткани, на глубину до 1 мм. Результаты в виде показателя микроциркуляции (ПМ) приводятся в перфузионных единицах (пф. ед.).

Моделирование эндотоксинемии проводилось внутрибрюшинным (в/б) введением ЛПС клеточной стенки бактерии *Salmonella enterica*. Использовали

Показатели перфузии кожи крыс (пф. ед.) с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией

Table 1

Rat skin perfusion indices (пф. ед.) with experimental LPS-induced endotoxemia

Группа животных	Пол	Показатели перфузии кожи, пф. ед.	
		Исходный ПМ, до введения ЛПС/буфера	ПМ через 48 часов после введения ЛПС/буфера
1А (ЛПС 50 мг/кг)	Самцы	4,22±0,84	1,41±0,32*#
1Б (ЛПС 10 мг/кг)	Самцы	4,38±0,61	3,34±0,55*
2А (ЛПС 50 мг/кг)	Самки	4,02±0,39	1,42±0,44*#
2Б (ЛПС 10 мг/кг)	Самки	3,83±0,38	2,62±0,14*
Самцы (фосфатно-солевой буфер), контроль	Самцы	4,06±0,54	4,1±0,3
Самки (фосфатно-солевой буфер), контроль	Самки	3,71±0,42	3,82±0,5

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

две дозы ЛПС: 50 мг/кг и 10 мг/кг. Растворитель – раствор фосфатно-солевого буфера (рН=7,4). В качестве контроля использовали животных с в/б введением фосфатно-солевого буфера.

Животных разделили на 4 группы:

I группа – самцы (n=18) с экспериментальной эндотоксинемией: подгруппа 1А (ЛПС 50 мг/кг), подгруппа 1Б (ЛПС 10 мг/кг);

II группа – самки с экспериментальной эндотоксинемией (n=18): подгруппа 2А (ЛПС 50 мг/кг), подгруппа 2Б (ЛПС 10 мг/кг);

III группа – контрольные самцы (n=8) (фосфатно-солевой буфер);

IV группа – контрольные самки (n=8) (фосфатно-солевой буфер).

Во всех группах животных оценивали исходную перфузию кожных покровов в исследуемой зоне и ее динамику в условиях проведения функциональной пробы с локальным охлаждением.

Схема проведения экспериментов: 1) регистрация исходного кровотока, ректальной и кожной температуры до введения ЛПС; 2) регистрация кровотока, ректальной и кожной температуры через 48 часов после введения ЛПС и далее после локального охлаждения кожи. Процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) выражается как $Q_{\% \text{сниж}} = (Q_{\text{исх}} - Q_{\text{мин}}) / Q_{\text{исх}} \times 100$, где $Q_{\text{исх}}$ – исходный кровоток в коже, $Q_{\text{мин}}$ – минимальный кровоток в коже.

Статистическую обработку полученных количественных данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 10.0 (Stat Soft) for Windows, Microsoft Excel 2019 (MSO). Расчеты данных основаны на проведении непараметрической статистической обработки в условиях небольшой выборки внутри каждой группы крыс (U-критерий Манна-Уитни). Нормальность распределения определялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Данные описаны средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). Для оценки динамики показателей в качестве фоновых значений использовали данные измерений, полученные за 48 часов до моделирования ЛПС-индуцированной эндотоксинемии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У контрольных животных в течение двух суток вес увеличился на 2,8–3,4 % ($p > 0,05$). У опытных животных после введения ЛПС отмечали снижение массы тела: в подгруппах 1А и 2А (ЛПС 50 мг/кг) вес снизился на 15–17 % ($p < 0,05$), в подгруппах 2А и 2Б (ЛПС 10 мг/кг) – на 8,5–12,5 % ($p < 0,05$) независимо от пола животного. При этом регистрировали гибель животных в период от 12 до 48 часов после введения ЛПС: через 12 часов погибло 1 животное (2,7 %); к концу первых суток – 3 (8,3 %); через 48 часов – 4 (11,1 %). Всего погибли 8 животных (22,2 %), из них 5 самцов и 3 самки.

Кровоток в сосудах микроциркуляторного русла кожи исследуемой зоны у самцов и самок крыс контрольных групп до и после введения фосфатно-солевого буфера статистически значимо не отличался ($p > 0,05$) и был примерно одинаковым в обеих группах, как и при наших предыдущих исследованиях [31].

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в группах животных с экспериментальной эндотоксинемией через 48 часов после введения ЛПС наблюдалось значимое снижение кровотока, особенно выраженное при дозе ЛПС 50 мг/кг (табл. 1).

С целью оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи проведены функциональные пробы с локальной контактной гипотермией. В динамике проведения холодной пробы регистрировались поминутные изменения ПМ у самцов (рис. 2) и самок крыс (рис. 3) с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией:

Как видно из данных, представленных на рисунках 2 и 3, реакция сосудов кожи крыс на холодную пробу имела фазный характер, согласуясь с полученными нами ранее данными [31], однако обращает на себя внимание наблюдаемое изменение кинетики реакций: **I фаза** – при охлаждении кожи и подлежащих тканей в зоне контакта с охлаждаемым элементом прибора на ЛДФ-записи регистрировался резкий спад кривой и снижение ПМ, что можно объяснить вазоконстрикцией артериол в исследуемой

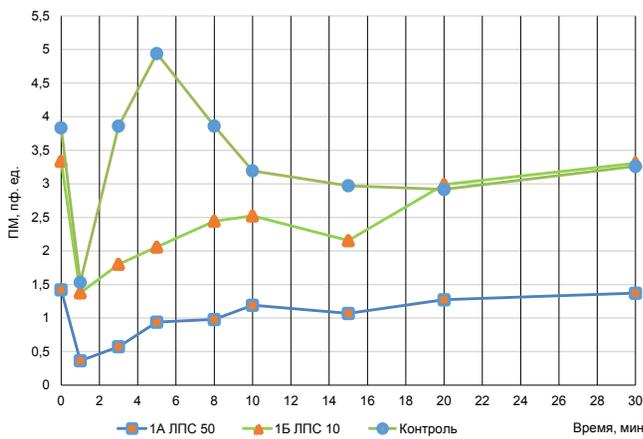


Рис. 2. Динамика кожного кровотока при локальной контактной гипотермии у самцов крыс

Fig. 2. Dynamics of skin blood flow in response to local cooling test in male rats

зоне. Процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) при введении ЛПС в дозе 50 мг/кг у самцов и самок крыс статистически значимо не отличался, составив 75 % от исходных значений. При этом $Q_{\%}$ у контрольных самцов составил 54 %, у самок – 47 % от исходных значений; **II фаза** – постепенное повышение ПМ, что объясняется увеличением локальной температуры кожи и дилатацией сосудов [32–35]. Возврат ПМ к исходным значениям наблюдался на 30-й минуте после локальной гипотермии кожи у самцов и на 20-й минуте – у самок. Однако при этом отсутствовал феномен «холодовой вазодилатации», наблюдаемый в контрольной группе: максимальная перфузия после восстановления кровотока на 5-й минуте у самцов и на 3-й минуте у самок, составившая 147 % и 150 % соответственно [31]; **III фаза** – в контрольной группе животных отмечается постепенный спад кривой и снижение ПМ после регистрации проявлений феномена «холодовой вазодилатации», который вовсе отсутствовал в группах с ЛПС-индуцированной эндотоксинемией.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в группах животных с экспериментальной эндотоксинемией через 48 часов после введения меньшей дозы ЛПС также наблюдалось статистически значимое снижение кровотока.

При локальном охлаждении процент редукции кожного кровотока ($Q_{\%}$) в **I фазе** у самцов с ЛПС-индуцированной эндотоксинемией (группа 1Б) составил 40,6 %, у самок (группа 2Б) – 51 % от исходных значений. **II фаза** – постепенное повышение ПМ. При этом, как и в группах с большей дозой введенного ЛПС (1А и 2А), также отсутствовал классический феномен «холодовой вазодилатации», наблюдаемый в контрольной группе: максимальная перфузия после восстановления кровотока у самок (группа 2Б) отмечена на 3-й минуте, не достигая при этом исходных значений (77 % от исходного ПМ), а у самцов (группа 1Б) – только на 10-й минуте (72 % от исходного ПМ). **III фаза** – постепенное восстановление ПМ с возвратом к исходным значениям на 20-й минуте у самок и 30-й минуте – у самцов (рис. 2, 3).

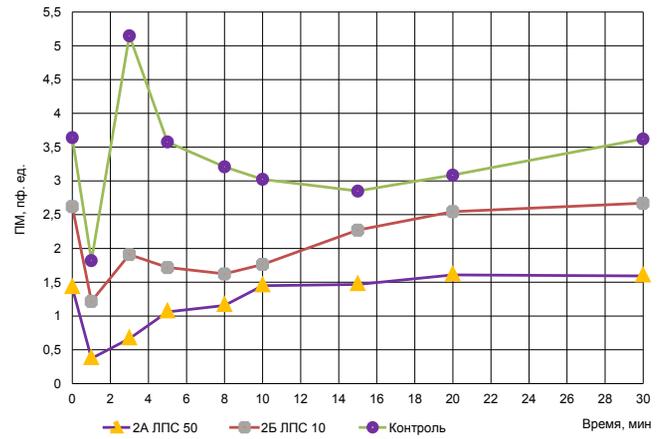


Рис. 3. Динамика кожного кровотока при локальной контактной гипотермии у самок крыс

Fig. 3. Dynamics of skin blood flow in response to local cooling test in female rats

Полученные в ходе проведения холодных проб данные свидетельствуют, что исходная перфузия (до введения ЛПС) у самцов и самок крыс с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией статистически значимо не отличались. Через 48 часов в группах животных **1А** и **2А** с введением высоких доз ЛПС (50 мг/кг) кровотоки статистически значимо не отличались (1,41 и 1,42 пф. ед. соответственно), однако снизился на 67 % у самцов и 65 % – у самок по сравнению с контрольными группами. В группах животных **1Б** и **2Б** с введением ЛПС в дозе 10 мг/кг через 48 часов ПМ у самцов был несколько выше, чем у самок (3,34 и 2,62 пф. ед. соответственно) и статистически значимо отличался от ПМ в контрольных группах, снизившись на 24 % и 31 % соответственно. При этом следует отметить, что при локальном охлаждении кожи максимальная перфузия после восстановления кровотока у самок группы 2Б достигалась быстрее (на 3-й минуте), чем у самцов группы 1Б (на 10-й минуте), отражая тем самым наибольший функциональный резерв микрососудов и более эффективный механизм ауторегуляции системы микроциркуляции крови у самок крыс.

В наших экспериментах одновременно с регистрацией динамики ПМ в ходе холодной пробы у животных проводилось измерение ректальной и кожной температуры. В течение эксперимента ректальная температура оставалась постоянной и составляла $37,2 \pm 0,3$ °C. Исходная температура кожи и распределение температурных полей у самцов и самок крыс статистически значимо не отличались. Локальная контактная гипотермия в группах животных **1А** и **2А** с введением высоких доз ЛПС сопровождалась значимым снижением температуры кожи и ПМ (в зоне лазерной флоуметрии) сразу после воздействия, достигая на первой минуте после проведения холодной пробы $17,6$ °C у самцов (рис. 4) и $17,8$ °C у самок (рис. 5), с последующим увеличением температуры кожи и ПМ, достигающих исходных значений к 10-й минуте у животных обоих полов. Локальное охлаждение кожи в группах животных **1Б** и **2Б** с введением меньшей дозы ЛПС сопровождалось снижением температуры кожи и ПМ (в зоне лазерной флоуметрии)

Показатели перфузии кожи (пф. ед.) в ходе локальной контактной гипотермии ($M \pm SD$) у крыс с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией (ЛПС 10 мг/кг)

Table 2

Rat skin perfusion indices (пф. ед.) in response to local cooling test ($M \pm SD$) in rats with experimental LPS-induced endotoxemia (LPS 10 mg/kg)

Время, мин	Показатели перфузии кожи, пф. ед.			
	Самцы 1Б	Самки 2Б	Самцы, контроль	Самки, контроль
1	1,38±0,09*#	1,22±0,58*#	1,53±0,42	1,82±0,38
3	1,80±0,32*#	1,91±0,23*#	3,86±1,68	5,15±1,77
5	2,06±0,37*#	1,72±0,42*#	4,94±1,4	3,58±1,23
8	2,44±0,4*#	1,62±0,37*#	3,86±0,41	3,21±0,93
10	2,52±0,36*#	1,76±0,25*#	3,19±0,29	3,03±0,98
15	2,15±0,55*#	2,27±0,19*#	2,97±0,4	2,85±0,71
20	2,99±0,34*	2,54±0,15*	2,92±0,26	3,09±0,92
30	3,31±0,26*	2,67±0,11*	3,26±0,16	3,62±0,9

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями до начала пробы; # – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

сразу после воздействия, достигая на первой минуте после проведения холодной пробы 19 °С в обеих группах, с последующим увеличением температуры кожи и ПМ (рис. 4, 5). Статистически значимых различий у самцов и самок крыс с экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемией не наблюдалось ($p > 0,05$).

Примечательно, что в отличие от самцов у самок крыс групп 2А и 2Б динамика температуры кожи в зоне локального охлаждения статистически значимо отличалась от контрольной группы: на первой минуте после проведения холодной пробы в группе 2А достигала 17,8 °С, в группе 2Б – 18,6 °С, в контрольной же – 22,7 °С (рис. 5).

Известно, что температура кожи различных участков поверхности тела определяется особенностями кровоснабжения тканей, уровнем метаболизма в них и различиями в теплопроводности подкожных структур, преимущественно обусловленными разным развитием жировой клетчатки [33–35]. При небольшой площади охлаждения восстановление температуры кожи в основном происходит за счет конвекционной формы переноса тепловых потоков – путем контакта и конвекции с током теплой крови по сосудам, при этом вклад контактной передачи тепла подкожными тканями и переноса тепловых потоков в виде инфракрасного излучения малозначимы [33–35]. Охлаждение кожи ведет к рефлекторной симпатической констрикции артерий, резистивных микрососудов, артериоло-веноулярных анастомозов – шунтов, что приводит к снижению величины общей перфузии ткани [34]. Хирургическая симпатэктомия или блокада высвобождения медиатора из адренергических нервных окончаний устраняет вазоконстрикторную реакцию на охлаждение тела [33, 35]. Холодовая проба вызывает раздражение холодовых рецепторов тканей с последующей выраженной активацией адренергических симпатических нервных волокон. Доминирующую роль в сосудосуживающем отве-

те на прямое локальное охлаждение кожи играют $\alpha 2$ -адренорецепторы кожи [33]. В условиях нашего эксперимента, с учетом расположения наркотизированных животных на термостолике в ходе проведения холодной пробы, вклад кровотока в изменение температуры кожи крыс оказался невысоким. Даже редуцированный кровоток вследствие ЛПС-индуцированной эндотоксинемии не нарушил тепловой баланс кожи – ауторегуляция кожной температуры сохранилась.

Центральную роль в сужении сосудов в ответ на локальное охлаждение кожи наряду с рефлекторной активацией адренергических симпатических нервных волокон играет ингибирование NOS (NO-синтаза) и снижение образования оксида азота [36]. Так, было показано, что одновременная блокада обеих систем полностью подавляла сосудосуживающую реакцию на медленное локальное охлаждение кожи [33, 36]. Таким образом, когда NOS не функционирует, вазоконстрикция осуществляется только за счет активации $\alpha 2$ -адренорецепторов; когда симпатическая иннервация подавлена, вазоконстрикция достигается за счет ингибирования NOS. Когда обе системы заблокированы, вазоконстрикция в ответ на местное охлаждение устраняется.

Серия ранних исследований показала, что первоначальная вазоконстрикция при холодной пробе постепенно устраняется, а уровень тканевой перфузии повышается с последующим ее снижением, несмотря на продолжение действия холодового раздражителя [32]. Эти колебания кровотока во время локального охлаждения кожи называют «холодовой вазодилатацией». Компенсаторная реакция («холодовая вазодилатация»), предохраняющая ткани от переохлаждения, известна сравнительно давно, но физиологические механизмы ее возникновения до настоящего времени не имеют единого объяснения. Дилаторный эффект при холодом воздействии ряд авторов объясняет угнетением миоцитов сосудистой стенки, в результате чего

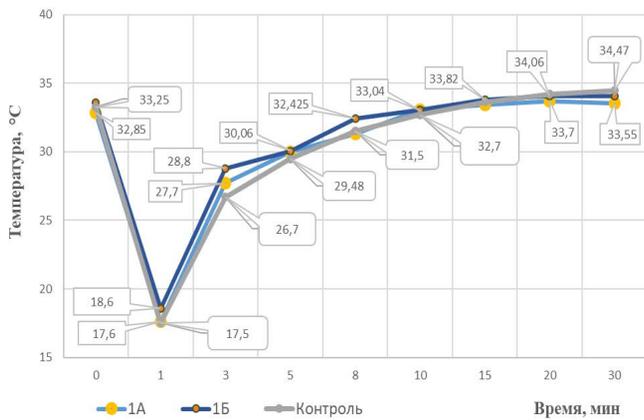


Рис. 4. Динамика температуры кожи у самцов крыс в зоне локальной контактной гипотермии по данным тепловизора FLIR ONE Pro

Fig. 4. Dynamics of skin temperature in male rats in the zone of local contact hypothermia according to the thermal imaging camera FLIR ONE Pro

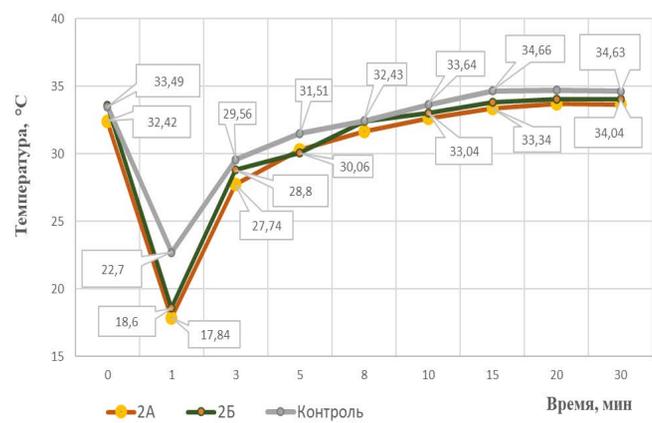


Рис. 5. Динамика температуры кожи у самок крыс в зоне локальной контактной гипотермии по данным тепловизора FLIR ONE Pro

Fig. 5. Dynamics of skin temperature in female rats in the zone of local contact hypothermia according to the thermal imaging camera FLIR ONE Pro

они теряют способность сокращаться, расширяются и превращаются в пассивное сосудистое ложе [32–34]. Другие исследователи рассматривают возможность центральной регуляции вазодилатации. Так, острое охлаждение кисти одной стороны вызывает рефлекторную сосудодвигательную реакцию в контралатеральной [37] с одновременным повышением системного артериального давления [38]. Последнее, в свою очередь, по принципу обратной связи тормозит симпатический и активизирует парасимпатический отделы вегетативной нервной системы, что может приводить к расширению артериол.

Полученные нами в ходе проведения холодовых проб данные свидетельствуют, что исходная перфузия и перфузия после восстановления кровотока у самцов и самок крыс контрольных групп статистически значимо не отличались. При ЛПС-индуцированной эндотоксинемии на фоне примерно одинаково выраженной интоксикации, учитывая сходные показатели потери веса у самцов и самок, наблюдались изменения микроциркуляции крови и реактивности микрососудов кожи, которые можно рассматривать как проявления системных нарушений микрогемодинамики. Кровоток в коже через 48 часов после введения ЛПС снижался у животных обоих полов, причем отмечалась выраженная дозозависимость. Так, в группах животных с экспериментальной эндотоксинемией с введением высоких доз ЛПС (1А и 2А) кровоток статистически значимо не отличался, однако достоверно снизился на 66 % у самцов и 65 % – у самок по сравнению с исходными показателями. При этом возврат ПМ к исходным значениям после локальной гипотермии кожи у самок происходил в 3 раза быстрее, чем у самцов. В группах животных с введением меньших доз ЛПС (1Б и 2Б) ПМ достоверно снизился относительно исходных значений (на 24 % у самцов, 32 % – у самок), однако восстановление кровотока быстрее происходило так же у самок.

Максимальная перфузия и резерв капиллярного кровотока у самок оказался выше по сравнению с самцами – вероятно, ввиду влияния эстрогенов на состояние сосудистого тонуса. На протяжении

эстрального цикла у самок концентрация эстрогенов и прогестерона варьирует, а у самцов содержание женских половых гормонов ниже, чем у самок, что, по-видимому, вносит вклад в различия чувствительности и резистентности к патогенам, тяжести течения острых или хронических вирусных и бактериальных заболеваний. Биологическое и клиническое значение влияния эстрогенов на сердце и сосуды не вызывает сомнений [39]. Однако до сих пор не существует единого мнения о механизмах противовоспалительного действия эстрогенов на уровне внутриклеточных посредников. В частности, описано ингибирующее влияние эстрадиола на NF- κ B через геномный и негеномный пути [40]. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что эстрогены ингибируют ЛПС-индуцированную провоспалительную активацию перитонеальных макрофагов [39], а также интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, 6) и ФНО- α в макрофагах (МФ) селезенки. Данный противовоспалительный эффект объясняют ингибирующим влиянием на NF- κ B [41]. Передача сигналов через ER β активирует индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS) и выработку оксида азота, при этом ER α подавляет этот ответ [42, 43].

Гормональный профиль оказывает разнонаправленное влияние на иммунный ответ, тем самым определяя половые различия его проявлений. Однако механизмы взаимодействия половых стероидов с иммунокомпетентными клетками определяются многими факторами, в частности зависят от возраста, фазы эстрального цикла, возбудителя, формы заболевания, что затрудняет интерпретацию разнообразных литературных данных. Так, в работах А. М. Косыревой показано, что у самцов крыс всех возрастных групп ЛПС-индуцированные системные проявления воспаления более выражены, чем у самок, что, по-видимому, связано с уровнем экспрессии генов иммунного ответа, расположенных в половых хромосомах, а не с различиями в содержании эстрадиола и тестостерона, концентрация которых изменяется с возрастом [22, 44]. У новорожденных самцов, в сыворотке крови которых содержание эстрадиола ниже, чем у самок, воспалительный процесс в легких протекал тяжелее.

Также в группах самок разных возрастных групп наиболее выраженные воспалительные изменения выявлены у особей в препубертатном периоде, который характеризовался низким содержанием эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с новорожденными и половозрелыми самками [22, 44]. Показано, что высокое содержание эстрадиола в сыворотке крови имеет материнское происхождение, и в препубертатном периоде его концентрация постепенно снижается. Пик же половых стероидных гормонов у особей обоих полов наблюдается в период полового созревания. В препубертатном периоде у самцов и самок физиологические концентрации эстрадиола и тестостерона не различаются, и они низкие. Но, несмотря на это, тяжесть воспалительного процесса в печени и легких самцов была более выражена, чем у самок [22, 44].

Половой диморфизм тяжести течения системной эндотоксинемии и сепсиса может быть обусловлен различиями уровня циркулирующего в крови эндотоксина. Выявлено, что уровень эндотоксина в крови у самок крыс с экспериментально индуцированным сепсисом значительно ниже, чем у самцов [45]. В клинических исследованиях A. Koch et al. [46] на ранних этапах развития сепсиса уровень эндотоксина коррелирует со скоростью и выраженностью тромбообразования, что в последующем приводит к развитию ДВС-синдрома, патологическим изменениям в органах-мишенях и полиорганной недостаточности [23]. Более высокий уровень эндотоксина в сыворотке крови у половозрелых самцов по сравнению с самками, по-видимому, определяет более выраженные патологические изменения в печени [44]. Несмотря на изменения содержания эстрадиола и тестостерона во всех возрастных группах – у новорожденных, препубертатных и половозрелых самцов крыс Wistar – воспалительные проявления в печени и легких у самцов более выражены, чем у самок.

Заключение

Таким образом, при экспериментальной ЛПС-индуцированной эндотоксинемии у самцов и самок крыс выявлено снижение перфузии кожи, имеющее дозозависимый характер. Получены новые данные об отсутствии выраженной «холодовой вазодилатации» при локальной контактной гипотермии. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении механизмов нейрогенной вазоконстрикции и эндотелийзависимой вазодилатации, которые, как нам представляется, отражают системные расстройства регуляции микроциркуляции. При этом у самок прослеживалась более положительная динамика восстановления кровотока в пробе с локальным охлаждением кожи, свидетельствующая о большем функциональном резерве и более эффективном механизме ауторегуляции системы микроциркуляции крови. Функциональная проба с локальным контактным охлаждением кожи высокоинформативна для оценки реактивности сосудов и сохранности механизма ауторегуляции микроциркуляции при моделировании эндогенной интоксикации. Полученные данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav.* 2017;88:95-105. Doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.017.
2. Lakbar I, Luque-Paz D, Mege J-L, Einav S, Leone M. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0241827. Doi: 10.1371/journal.pone.0241827.
3. Thompson K, Hammond N, Bailey M, Darvall J, Low G, McGloughlin S, Modra L, Pilcher D. Sex differences in long-term survival after intensive care unit treatment for sepsis: A cohort study. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281939. Doi: 10.1371/journal.pone.0281939.
4. Gubbels Bupp MR, Jorgensen TN. Androgen-Induced Immunosuppression. *Front Immunol.* 2018;9:794. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00794.
5. Marcolini EG, Albrecht JS, Sethuraman KN, Napolitano LM. Gender Disparities in Trauma Care: How Sex Determines Treatment, Behavior, and Outcome. *Anesthesiol Clin.* 2019;37(1):107-117. Doi: 10.1016/j.anclin.2018.09.007.
6. López-Mestanza C, Andaluz-Ojeda D, Gómez-López JR, Bermejo-Martín JF. Clinical factors influencing mortality risk in hospital-acquired sepsis. *J Hosp Infect.* 2018;98(2):194-201. Doi: 10.1016/j.jhin.2017.08.022.
7. Lakbar I, Munoz M, Pauly V, Orleans V, Fabre C, Fond G, Vincent J-L, Boyer L, Leone M. Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022;41(3):101082. Doi: 10.1016/j.accpm.2022.101082.
8. Lakbar I, Einav S, Lalevée N, Martin-Loeches I, Pastene B, Leone M. Interactions between Gender and Sepsis-Implications for the Future. *Microorganisms.* 2023;11(3):746. Doi: 10.3390/microorganisms11030746.
9. Ko RE, Kang D, Cho J, Na SJ, Chung CR, Lim SY, Lee YJ, Park S, Oh DK, Lee SY, Park MH, Lee H, Lim CM, Suh GY; Korean Sepsis Alliance (KSA) investigators. Influence of gender on age-associated in-hospital mortality in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multi-center cohort study. *Crit Care.* 2023;27(1):229. Doi: 10.1186/s13054-023-04515-5.
10. Shin YJ, Ki M, Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatr Int.* 2009;51(2):225-232. Doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02685.x.
11. O'Brien Z, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Bellomo R, Mårtensson J; RENAL Study Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Clinical Trials Group. Sex and mortality in septic severe acute kidney injury. *J Crit Care.* 2019;49:70-76. Doi: 10.1016/j.jcrc.2018.10.017.
12. Vrachnis N, Zygouris D, Iliodromiti Z, Daniilidis A, Valsamakis G, Kalantaridou S. Probing the impact of sex steroids and menopause-related sex steroid deprivation on modulation of immune senescence. *Maturitas.* 2014;78(3):174-178. Doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.014.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Cooper-Smith CM, Hotchkiss R S, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. Doi: 10.1001/jama.2016.0287.

14. Zhang MQ, Macala KF, Fox-Robichaud A, Mendelson AA, Lalu MM. Sepsis Canada National Preclinical Sepsis Platform. Sex- and Gender-Dependent Differences in Clinical and Preclinical Sepsis. *Shock*. 2021;56(2):178-187. Doi: 10.1097/SHK.0000000000001717.
15. Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия: гемостаз и общая патология. – Москва: «Наука», 2021. – 184 с. [Iakovlev MYu. Sistemnaia endotoksinemiia: gemostaz i obshchaia patologii. Moskva, Nauka, 2021:184. (In Russ.)].
16. Калашникова С.А., Полякова Л.В. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях // *Вестн. новых мед. технол.* – 2017. – Т. 24, № 2. – С. 209–219. [Kalashnikova SA, Poliakova LV. Ispol'zovanie bakterial'nogo lipopolisakharida dlia modelirovaniia patologicheskikh protsessov v mediko-biologicheskikh issledovaniiax. *J New Med Technol*. 2017;24(2):209-219. (In Russ.)]. Doi: 10.12737/article_5947d50a4ddf68.91843258.
17. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека // *Бюлл. Оренбургского науч. центра УрО РАН.* – 2012. – № 3. – С. 1–6. [Bondarenko VM, Likhoded VG. Rol endotoksina kischechnoy mikroflory v fiziologii i patologii cheloveka. *Vyulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*. 2012;(3):1-6. (In Russ.)].
18. Вишневецкая О.Н., Рыбальченко О.В., Ларионова И.В. и др. Сравнительный анализ плотных контактов эпителия тощей кишки крыс при действии липополисахарида и холерного токсина // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* – 2016. – № 2. – С. 3–9. [Vishnevskaya ON, Rybalchenko OV, Larionov IV, Orlova OG, Markov AG. Comparative analysis of tight junctions of epithelium of rats jejunum under the effect of lipopolysaccharide and cholera toxin. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2016;(2):3-9. (In Russ.)].
19. Wei L, Yang J, He X, Mo G, Hong J, Yan X, Lin D, Lai R. Structure and function of a potent lipopolysaccharide-binding antimicrobial and anti-inflammatory peptide. *J Med Chem*. 2013;56(9):3546-3556. Doi: 10.1021/jm4004158.
20. Park BSL, Lee JO. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Exp Mol Med*. 2013;45(12):e66. Doi: 10.1038/emm.2013.97.
21. Wei L, Yang J, He X, Mo G, Hong J, Yan X, Lin D, Lai R. Structure and function of a potent lipopolysaccharide-binding antimicrobial and anti-inflammatory peptide. *J Med Chem*. 2013;56(9):3546-3556. Doi: 10.1021/jm4004158.
22. Половые и возрастные различия системной воспалительной реакции при экспериментальной эндотоксинемии / Косырева А.М., Макарова О.В., Михайлова Л.П., Кактурский Л.В. // *Иммунология.* – 2019. – Т. 40, № 3. – С. 28–40. [Kosyreva AM, Makarova OV, Mikhailova LP, Kakturskiy LV. Sex and age differences of the systemic inflammatory response in experimental endotoxinemia. *Immunology*. 2019;40(3):28-40. (in Russ.)]. Doi: 10.24411/0206-4952-2019-13004.
23. Мишнев О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе // *Международ. журн. прикладных и фундамент. исслед.* – 2017. – № 8. – С. 267–271. [Mishnev OD, Tumanova UN, Schegolev AI. Pathology of the liver in sepsis. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2017;(8):267-271. (in Russ.)].
24. Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol*. 2019;10:1687. Doi: 10.3389/fimmu.2019.01687.
25. Mai SHC, Sharma N, Kwong AC, Dwivedi DJ, Khan M, Grin PM, Fox-Robichaud AE, Liaw PC. Body temperature and mouse scoring systems as surrogate markers of death in cecal ligation and puncture sepsis. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6(1):20. Doi: 10.1186/s40635-018-0184-3.
26. Murando F, Peloso A, Cobianchi L. Experimental abdominal sepsis: sticking to an awkward but still useful translational model. *Mediators Inflamm*. 2019;8971036:1-8. Doi: 10.1155/2019/8971036.
27. MengQi Zh, Fergusson DA, Sharma R, Khoo C, Mendelson A A, McDonald B, Macala KF, Sharma N, Gill SE, Fiest KM, Lehmann C, Shorr R, Jahandideh F, Bourque SL, Liaw PC, Fox-Robichaud A, Lalu MM. Canadian Critical Care Translational Biology Group, the Sepsis Canada National Preclinical Sepsis Platform. Sex-based analysis of treatment responses in animal models of sepsis: a preclinical systematic review protocol. *Syst Rev*. 2023;12(1):50. Doi: 10.1186/s13643-023-02189-2.
28. Sharma N, Chwastek D, Dwivedi DJ, Schlechte J, Yu IL, McDonald B, Arora J, Cani E, Eng M, Engelberts D, Kuhar E, Medeiros SK, Bourque SL, Cepinskas G, Gill SE, Jahandideh F, Macala KF, Panahi S, Pape C, Sontag D, Sunohara-Neilson J, Fergusson DA, Fox-Robichaud AE, Liaw PC, Lalu MM, Mendelson AA; National Preclinical Sepsis Platform, Sepsis Canada. Development and characterization of a fecal-induced peritonitis model of murine sepsis: results from a multi-laboratory study and iterative modification of experimental conditions. *Intensive Care Med Exp*. 2023;11(1):45. Doi: 10.1186/s40635-023-00533-3.
29. Пугач В.А., Тюнин М.А., Ильинский Н.С. и др. Экспериментальная модель прямого острого повреждения легких у крыс, вызванного интратрахеальным введением липополисахарида *Salmonella enterica* // *Биомедицина.* – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 84–89. [Pugach VA, Tyunin MA, Ilnskiy NS, Levchuk EV, Strokina EI, Eltsov AA. An Experimental Model of Direct Acute Lung Injury in Rats Caused by Intratracheal Administration of Lipopolysaccharide from *Salmonella enterica*. *J Biomed*. 2021;17(3):84-89. (In Russ.)]. Doi: 10.33647/2074-5982-17-3-84-89.
30. Пугач В.А., Чефу С.Г., Тюнин М.А. и др. Экспериментальная оценка показателей капиллярного кровотока, гемореологии и гемостаза на модели острого респираторного дистресс-синдрома у крыс // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 86–95. [Pugach VA, Chefu SG, Tyunin MA, Strokina EI, Faizullina DR, Petrishchev NN. Eksperimentalnaya otsenka pokazateley kapillyarnogo krovotoka, gemoreologii i gemostaza na modeli ostrogo respiratornogo distress-sindroma u krys. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2023;22(3):86-95. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-86-95.
31. Чхаидзе И.З. Гендерные особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 58–66. [Chkhaidze IZ. Gender specificity of reactivity rat skins microvessels according to laser doppler flowmetry. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2022;21(4):58-66. (in Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2022-21-4-58-66.
32. Shepherd JT, Rusch NJ, Vanhoutte PM. Effect of cold on the blood vessel wall. *Gen Pharmacol*. 1983;14(1):61-64. Doi: 10.1016/0306-3623(83)90064-2.
33. Johnson JM, Minson CT, Kellogg DLJ. Cutaneous Vasodilator and Vasoconstrictor Mechanisms in Temperature Regulation. *Compr Physiology*. 2014;4(1):33-89. Doi: 10.1002/cphy.c130015.
34. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 256 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow, Meditsina, 2005:256. (In Russ.)].

35. Воловик М.Г., Долгов И.М., Хрипковский Д.Н. Функциональные пробы в медицинском тепловидении. – М.: Дигнозис, 2023. – 130 с. [Volovik MG, Dolgov IM, Khripkovskii DN. *Funktsionalnye probny v medicinskom teplovidenii*. Moscow, Dignosis, 2023:130. (in Russ.)].
36. Hodges GJ, Zhao K, Kosiba WA, Johnson JM. The involvement of nitric oxide in the cutaneous vasoconstrictor response to local cooling in humans. *J Physiol*. 2006; 574(Pt 3):849-857. Doi: 10.1113/jphysiol.2006.109884.
37. Райгородская Т.Г., Анисимов А.И. Исследование реакции сосудов кистей рук на непрямоe охлаждение // Физиол. человека. – 1996. – Т. 22, № 1. – С. 138–139. [Raiгородskaja TG, Anisimov AI. *Issledovanie reakcii sosudov kistei ruk na nepriamoe okhlazhdenie*. *Fiziologiya cheloveka*. 1996;22(1):138-139. (in Russ.)].
38. LeBlanc J. Factors Affecting Cold Acclimation and Thermogenesis in Man. *Med Sci Sports Exerc*. 1988;20(5 Suppl):S193-S196. Doi: 10.1249/00005768-198810001-00018.
39. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов / Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Иванов Н.В. // Артер. гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 349–355. [Shishkin AN, Khudyakova NV, Pchelin IYu, Ivanov NV. *Pathogenic aspects of the cardiovascular effects of estrogens*. *Arter Hypertens*. 2015;21(4):349-355. (In Russ.)]. Doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4.
40. Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let 7a and miR 125b in primary human macrophages. *J Immunol*. 2010;184(9):5029-5037. Doi: 10.4049/jimmunol.0903463.
41. Biswas DK, Singh S, Shi Q, Pardee AB, Iglehart JD. Crossroads of estrogen receptor and NF-kappaB signaling. *Sci STKE*. 2005;2005(288):pe27. Doi: 10.1126/stke.2882005pe27.
42. Tsutsumi S, Zhang X, Takata K, Takahashi K, Karas RH, Kurachi H, Mendelsohn ME. Differential regulation of the inducible nitric oxide synthase gene by estrogen receptors 1 and 2. *J Endocrinol*. 2008;199(2):267-273. Doi: 10.1677/JOE-07-0292.
43. Di Florio DN, Sin J, Coronado MJ, Atwal PS, Fairweather D. Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. *Redox Biol*. 2020;31:101482. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101482.
44. Косырева А.М., Макарова О.В. Половые различия морфофункциональных изменений иммунной системы у крыс Вистар разных возрастных групп при экспериментальной эндотоксинемии // Человек и его здоровье. – 2020. – № 2. – С. 65–73. [Kosyreva AM, Makarova OV. *Sex differences in morphofunctional changes in the immune system in Wistar rats of different age groups with experimental endotoxemia*. *Humans Their Health*. 2020;(2):65-73. (In Russ.)]. Doi: 10.21626/vestnik/2020-2/09.
45. Erikoğlu M, Sahin M, Ozer S, Avunduk MC. Effects of gender on the severity of sepsis. *Surg Today*. 2005;35(6):467-472. Doi: 10.1007/s00595-004-2958-3.
46. Koch A, Meesters MI, Scheller B, Boer C et al. Systemic endotoxin activity correlates with clot formation: an observational study in patients with early systemic inflammation and sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R198. Doi: 10.1186/cc12892.

Информация об авторе

Чхайдзе Ия Зурабовна – ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

Information about authors

Chkhaidze Iya Z. – Assistant, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Institute of Medicine, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: chkhaidze_i@mail.ru.

УДК 616-092.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-89

А. А. ПЕТРОСЯН

Влияние накопительного эффекта золедроновой кислоты на состояние микроциркуляции в пародонте крысы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8
E-mail: 89119309875@mail.ru

Статья поступила в редакцию 22.01.24 г.; принята к печати 05.04.24 г.

Резюме

Цель. Установить характер изменения реактивности микрососудов пародонта крысы в зависимости от кратности введения золедроновой кислоты. **Материал и методы.** Крысы линии Вистар (n=36) были разделены на группы по 9 крыс: группа № 1 (контрольная) – крысам 1 раз в неделю в течение 3 недель вводили 0,9 % стерильный раствор хлорида натрия; группа № 2 – крысам однократно вводили золедроновую кислоту (ЗК); группа № 3 – крысам 1 раз в неделю в течение 3 недель внутривенно вводили ЗК; группа № 4 – крысам 1 раз в неделю в течение 6 недель вводили ЗК. ЗК вводилась в дозе 0,18 мг/кг в 0,9 % стерильном растворе хлорида натрия в объеме 1 мл/кг. Определяли показатели микроциркуляции в пародонте до введения ЗК и на 3-й день после введения методами лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и ультразвуковой высокочастотной доплерографии (УЗДГ). С помощью ацетилхолиновой пробы определяли реактивность сосудов пародонта. **Результаты.** После введения ЗК показатели реакции сосудов микроциркуляторного русла уменьшились относительно результатов, полученных до введения ЗК, у крыс групп № 3 и № 4: при исследовании методом УЗДГ максимальный прирост скорости кровотока отмечен на 2-й минуте и составил 133±8,5 и 112±7,8 % соответственно. У крыс группы № 2 прирост скорости кровотока соответствовал значению контрольной группы. При исследовании методом ЛДФ максимальные показатели притока крови были ниже, чем в контроле у крыс, которым вводили препарат в течение 3 и 6 недель соответственно. **Заключение.** Золедроновая кислота дозозависимо вызывает нарушение реакции сосудов и приводит к уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз челюсти (БОН), микроциркуляции в пародонте, состояние кровотока в костной ткани нижней челюсти, ультразвуковая высокочастотная доплерография, лазерная доплеровская флоуметрия

Для цитирования: Петросян А. А. Влияние накопительного эффекта золедроновой кислоты на состояние микроциркуляции в пародонте крысы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):84–89. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-89.

UDC 616-092.2

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-89

A. L. PETROSYAN

Influence of the zoledronic acid accumulative effect on the microcirculation state in the rat periodontium

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: 89119309875@mail.ru

Received 22.01.24; accepted 05.04.24

Summary

Objective. To determine the character of changes in the reactivity of rat periodontal microvessels depending on the multiplicity of zoledronic acid administration. **Material and Methods.** Wistar rats (n = 36) were divided into groups of 9 rats each. In group No. 1 (control), rats were injected with 0.9% sterile sodium chloride solution once a week for 3 weeks; in group No. 2, rats were injected once with zoledronic acid (ZA) once a week; in group No. 3, rats were injected intravenously with ZA once a week for 3 weeks; in group No. 4, rats were injected with ZA once a week for 6 weeks. ZA was administered at a dose of 0.18 mg/kg in 0.9% sterile sodium chloride solution in the volume of 1 ml/kg. The microcirculation parameters in the periodontium were determined before ZA administration and on the 3rd day after administration by laser Doppler flowmetry (LDF) and ultrasound high-frequency dopplerography (UHFD) methods. Periodontal vascular reactivity was determined using acetylcholine assay. **Results.** After ZA administration, the indices of microcirculatory vascular reactivity decreased in rats of groups No. 3 and No. 4 in comparison with the results obtained before ZA administration: at ultrasound examination the maximum increase of blood flow velocity was noted at the 2nd minute and amounted to 133±8,5, 112±7,8 %, respectively. In rats of group No. 2, the increase in blood flow velocity corresponded to the value of the control group. In LDF study, the maximal blood flow rates were lower than in the control group in rats administered the drug for 3 and 6 weeks, respectively. **Conclusion.** Zoledronic acid dose-dependently causes impaired vascular responsiveness and leads to a decrease in endothelium-dependent vasodilation.

Keywords: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), microcirculation in the periodontium, the state of blood flow in the bone tissue of the mandible, ultrasound high-frequency dopplerography, laser doppler flowmetry

For citation: Petrosyan A. L. Influence of the zoledronic acid accumulative effect on the microcirculation state in the rat periodontium. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):84–89. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-89.

Введение

Онкологические заболевания – одна из самых серьезных проблем современной медицины, которая требует постоянного внимания и исследований. Раковые заболевания ставят под угрозу жизни и здоровье миллионов людей по всему миру, и каждый год число заболевших только увеличивается [1]. Поэтому изучение причин возникновения рака, методов диагностики и лечения становится все более актуальной задачей. Поздние стадии рака зачастую характеризуются яркой клинической симптоматикой, а у 40–50 % пациентов опухоль метастазирует в кости [2].

Также существует довольно высокая распространенность онкологических осложнений, в частности развитие остеонекрозов на фоне применения препаратов группы бисфосфонатов [3].

Бисфосфонаты – ингибиторы резорбции костной ткани, используемые в онкологии для профилактики SRE (skeletal related events) у пациентов с метастазами в костях и лечения гиперкальциемии на фоне злокачественных новообразований. Единственным препаратом для профилактики SRE при солидных опухолях с доказанной эффективностью является золедроновая кислота.

Золедроновая кислота – это бисфосфонат, обладающий избирательным действием на костную ткань. Препарат, защищающий кости от потенциальных переломов и проникновения метастазов в кости при злокачественных опухолях. Этот препарат также является ингибитором костной резорбции и оказывает противоопухолевое действие: подавляет размножение и трансформацию раковых клеток и индуцирует их гибель.

Однако при нанесении травмы (удалении зуба), на фоне развития иммунодефицита, вызванного опухолью или противоопухолевым лечением, у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, нередко развивается бисфосфонатный остеонекроз (БОН) верхней или нижней челюсти как осложнение терапии бисфосфонатами.

Наиболее значимыми факторами, запускающими механизмы остеонекроза, считаются: наследственный фактор, нарушение метаболизма костной ткани, нарушение иммунной регуляции и избыточное воспаление, ускорение апоптоза остеобластов и остеоцитов [4]. В то же время в некоторых работах отмечается патогенетическое значение нарушения кровообращения, связанного с тромбозом сосудов, а также повреждением эндотелия [5], что приводит к нарушению кровообращения в костной ткани. Перечисленные механизмы развития остеонекроза не являются взаимоисключающими, тем более что многие из них описаны на фоне комплексного применения противоопухолевой терапии.

Поскольку золедроновая кислота имеет долгий период полувыведения из костей крысы – 150–200 дней [6],

то еженедельный режим ее введения сопровождается накоплением, а следовательно, увеличением концентрации в тканях. Ранее нами было показано, что реактивность микрососудов пародонта крысы нарушается при трехкратном введении золедроновой кислоты [7]. Однако вопрос, является ли этот эффект накопительным и зависит ли он от кратности введения ЗК, остается открытым.

Цель работы – установить характер изменения реактивности микрососудов пародонта крысы в зависимости от кратности введения золедроновой кислоты.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с основными принципами доказательной медицины, изложенными в Хельсинкской декларации (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.), и одобрено локальным этическим комитетом, выписка из протокола 03/2022 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России от 28 марта 2022 г. Исследования проводились на крысах линии Вистар. Животные содержались при неограниченном потреблении корма и воды. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с принципами Базельской декларации, одобрения биоэтического комитета Института и рекомендациями, используемыми при проведении работ на животных.

Все животные (n=36) были разделены на четыре группы по 9 крыс в каждой (рис. 1):

1) группа № 1 (контрольная) – крысам 1 раз в неделю в течение 3 недель вводили 0,9 % стерильный раствор хлорида натрия;

2) группа № 2 (ЗК 1 неделя) – крысам однократно вводили золедроновую кислоту (ЗК);

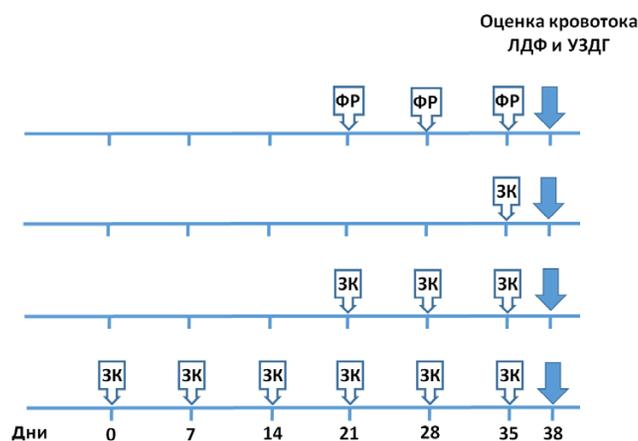


Рис. 1. Дизайн эксперимента по исследованию регионарного кровообращения в ткани пародонта у крыс: ФР – физиологический раствор, ЗК – золедроновая кислота

Fig. 1. Experimental design for the study of regional blood circulation in periodontal tissue in rats: ФР – physiological solution; ЗК – zoledronic acid

3) группа № 3 (ЗК 3 недели) – крысам 1 раз в неделю в течение 3 недель внутривенно вводили ЗК;

4) группа № 4 (ЗК 6 недель) – крысам 1 раз в неделю в течение 6 недель вводили ЗК.

Золедроновая кислота вводилась в дозе 0,18 мг/кг в 0,9 % стерильном растворе хлорида натрия. Все введения проводились внутривенно, в объеме 1 мл/кг.

Показатели микроциркуляции в пародонте определяли до введения золедроновой кислоты, а также на 3-й день после последнего введения.

Оценку микроциркуляции проводили методами Лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и ультразвуковой высокочастотной доплерографии (УЗДГ).

УЗДГ проводили с помощью прибора «Минимакс-Доплер-К» (Санкт-Петербург, Россия) с использованием двухэлементного высокочастотного ультразвукового датчика с частотой 25 МГц. Диаметр рабочей части датчика, находящейся в непосредственном контакте с тканью, составлял 1,5 мм. Ультразвук с датчика этой частоты способен проникать в ткани на глубину до 3,5 мм [8]. Таким образом, определяли тканевую перфузию слизистой оболочки и твердых тканей нижней челюсти на глубине до 3,5 мм. Угол установки датчика к исследуемой поверхности составлял 60° для наилучшего доплеровского сигнала. Кровоток измеряли в проекции бифуркации корней зубов как с язычной, так и щечной стороны.

ЛДФ проводили на приборе BLF21 фирмы *Transonic*, США (длина волны $\lambda=780$ нм) с иглообразным датчиком 1,2 мм (ABLPHN18 тип N). Этот датчик позволяет исследовать кровоток в участке ткани площадью 1 мм², на глубине до 1 мм. Датчик устанавливали перпендикулярно поверхности слизистой оболочки до соприкосновения с ней, без давления, с помощью лабораторного штатива.

Реактивность сосудов пародонта определяли с помощью ацетилхолиновой пробы. Ацетилхолин вызывает эндотелийзависимую вазодилатацию, которая в сосудах кожи крысы связана с образованием оксида азота (NO), простаглицлина (PGI₂), эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF) [9]. Для стандартизации дозы ацетилхолин наносили на слизистую оболочку десны с помощью кружков фильтровальной бумаги диаметром 6 мм. Фильтровальную бумагу смачивали 3 % раствором Ацетилхолина гидрохлорида («Ксантис Фарма Лимитед», Словацкая Республика), после чего накладывали на зону, в которой измерялась скорость кровотока. Расчетное среднее количество ацетилхолина, содержащееся в фильтровальной бумаге, составило 0,0118 мг. Время экспозиции составляло 1 мин, после этого в течение последующих 6 мин измеряли кровоток либо методом УЗДГ, либо ЛДФ и записывали показатели динамики кровотока с последующим расчетом прироста тканевой перфузии (объемного кровотока) в процентном отношении к исходному уровню. При ацетилхолинстимулированной вазодилатации сосудов слизистой оболочки пародонта у крыс с помощью методов УЗДГ и ЛДФ оценивали следующие показатели:

T_1 – время начала реакции, мин;

T_{max} – время наступления максимума реакции, мин;

A – амплитуда реакции, % от исходного уровня;

T_2 – время восстановления кровотока к исходному уровню, мин;

AUC – площадь под огибающей кривой (area under the curve) – показатель, который часто используют для суммарной оценки эффектов, изменяющихся во времени;

AUC (0–2) – площадь под огибающей кривой за 0–2 мин;

AUC (0–5) – площадь под огибающей кривой за 0–5 мин;

AUC (2–5) – площадь под огибающей кривой за 2–5 мин.

Единицы измерения AUC зависят от метода: ЛДФ – перфузионные единицы/мин, УЗДГ – мл/мин/с.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20 (США). Описательные характеристики количественных показателей представлены в виде среднего арифметического \pm среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) для показателей, имеющих нормальное распределение (например, линейные размеры дефектов), или в виде медианы (Q1–Q3), где Q1 – первый квартиль (25 %) и Q3 – третий квартиль (75 %). Рассчитывали следующие гемодинамические показатели, оцениваемые методом УЗДГ: T_1 – время начала реакции, мин; T_{max} – время наступления максимума реакции, мин; A – амплитуда реакции, процент от исходного уровня; T_2 – время восстановления кровотока к исходному уровню, мин.

Кроме того, применяли расчетный показатель площади под кривой (AUC, area under curve), динамики сосудистых реакций, выраженной в процентах к исходному кровотоку в разные временные интервалы. Площади под кривой рассчитывали методом трапеций Симпсона–Ньютона.

Для линейной визуализации статистически достоверных данных были смоделированы графики в статистическом пакете программ MS Excel (*Office Professional 2016*). На графиках представлены арифметические средние показатели и 95 % доверительные интервалы.

Ненормальное распределение большинства показателей и небольшие группы животных в каждом отдельном эксперименте позволили в качестве основных использовать непараметрические критерии: для сравнения экспериментальных групп – критерий Манна–Уитни, для сравнения изменений во времени (внутри групп) – критерий Вилкоксона.

Для оценки корреляции размеров костных дефектов, представленных на компьютерных томограммах крыс, и кровотока костной ткани вышележащих гистологических слоев рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

За критический уровень статистической значимости был принят $p=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании кровотока в пародонте крыс до начала введения золедроновой кислоты была от-

Таблица 1

Скорость кровотока, измеренная методом УЗДГ, в пародонте у крыс контрольной группы и в группах ЗК 1, 3, 6 недель

Параметр	Контрольная группа	ЗК 1 нед.			ЗК 3 нед.			ЗК 6 нед.			P						
		Т ₁ , мин	Т _{max} , мин	A _{max} , %	A ₁ (Qas), мл/с	A _{max} (Qas), мл/с	Т ₁ , мин	Т _{max} , мин	A _{max} , %	Т ₁ , мин	Т _{max} , мин	A _{max} , %	ЗК1 и К	ЗК3 и ЗК1	ЗК6 и ЗК3	ЗК3 и К	ЗК6 и К
Т ₁ , мин	0,43 (0,39–0,52)	0,48 (0,38–0,61)	0,56 (0,47–0,62)	0,62 (0,56–0,68)*	0,62 (0,56–0,68)*	0,48 (0,38–0,61)	0,56 (0,47–0,62)	0,62 (0,56–0,68)*	0,62 (0,56–0,68)*	0,48 (0,38–0,61)	0,56 (0,47–0,62)	0,62 (0,56–0,68)*	0,08	0,6	0,5	0,3	0,03*
Т _{max} , мин	2,00 (1,84–2,28)	2,01 (1,83–2,11)	2,13 (1,37–1,76)*, **	2,23 (1,41–1,66)*, ***	2,23 (1,41–1,66)*, ***	2,01 (1,83–2,11)	2,13 (1,37–1,76)*, **	2,23 (1,41–1,66)*, ***	2,23 (1,41–1,66)*, ***	2,01 (1,83–2,11)	2,13 (1,37–1,76)*, **	2,23 (1,41–1,66)*, ***	0,14	0,02**	0,07	0,01*	0,02*
A _{max} , %	142 (140–164)	142 (139–145)	133 (124–136)*, **	112 (110–121)*, ***	112 (110–121)*, ***	142 (139–145)	133 (124–136)*, **	112 (110–121)*, ***	112 (110–121)*, ***	142 (139–145)	133 (124–136)*, **	112 (110–121)*, ***	0,4	0,04**	0,03***	0,03*	0,01*
A ₁ (Qas), мл/с	1,25 (1,12–1,35)	0,9 (0,86–1,04)	0,91 (0,8–1,12)**	0,55 (0,59–0,78)*, ***	0,55 (0,59–0,78)*, ***	0,9 (0,86–1,04)	0,91 (0,8–1,12)**	0,55 (0,59–0,78)*, ***	0,55 (0,59–0,78)*, ***	0,9 (0,86–1,04)	0,91 (0,8–1,12)**	0,3	0,2	0,04***	0,08	0,04*	
A _{max} (Qas), мл/с	1,84 (1,52–1,99)	1,11 (1,04–1,44)	1,21 (1,01–1,3)	0,62 (0,57–0,88)*, ***	0,62 (0,57–0,88)*, ***	1,11 (1,04–1,44)	1,21 (1,01–1,3)	0,62 (0,57–0,88)*, ***	0,62 (0,57–0,88)*, ***	1,11 (1,04–1,44)	1,21 (1,01–1,3)	0,31	0,2	0,03***	0,3	0,02*	
Т ₁ , мин	4,02 (3,79–4,51)	4,32 (4,19–5,02)	4,31 (4,28–4,57)	4,94 (4,79–5,19)*, ***	4,94 (4,79–5,19)*, ***	4,02 (3,79–4,51)	4,32 (4,19–5,02)	4,31 (4,28–4,57)	4,94 (4,79–5,19)*, ***	4,02 (3,79–4,51)	4,32 (4,19–5,02)	0,24	0,4	0,03***	0,07	0,02*	
AUC (0–5 мин), мл·мин/с	7,86 (7,72–8,07)	7,16 (7,12–7,37)	6,63 (6,58–6,82)*, **	4,7 (3,95–4,39)*, ***	4,7 (3,95–4,39)*, ***	7,86 (7,72–8,07)	7,16 (7,12–7,37)	6,63 (6,58–6,82)*, **	4,7 (3,95–4,39)*, ***	7,86 (7,72–8,07)	7,16 (7,12–7,37)	0,2	0,02**	0,02***	0,02*	0,01*	
AUC (0–2 мин), мл·мин/с	3,85 (3,11–4,02)	3,36 (3,04–3,82)	4,02 (3,92–4,12)*, **	2,6 (2,31–2,63)*, ***	2,6 (2,31–2,63)*, ***	3,85 (3,11–4,02)	3,36 (3,04–3,82)	4,02 (3,92–4,12)*, **	2,6 (2,31–2,63)*, ***	3,85 (3,11–4,02)	3,36 (3,04–3,82)	0,71	0,02**	0,04***	0,04*	0,02*	
AUC (2–5 мин), мл·мин/с	3,75 (3,14–4,01)	3,80 (3,53–3,92)	2,61 (2,4–3,12)**	2,1 (2,08–2,18)*, ***	2,1 (2,08–2,18)*, ***	3,75 (3,14–4,01)	3,80 (3,53–3,92)	2,61 (2,4–3,12)**	2,1 (2,08–2,18)*, ***	3,75 (3,14–4,01)	3,80 (3,53–3,92)	0,5	0,03**	0,04***	0,07	0,02*	

Примечание: здесь и в таблице 2 данные представлены в виде медианы (Q1–Q3), Q1 – min, квартиль (25 %), Q1 – max, квартиль (75 %); AUC – площадь под кривой, мл·мин/с; полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия; * – достоверные отличия от контрольной группы; ** – достоверные отличия от группы ЗК 1 нед. (ЗК1); *** – достоверные отличия от группы ЗК 3 нед. (ЗК3); ЗК1 – группа введения золедроновой кислоты 1 раз в неделю; ЗК3 – группа введения золедроновой кислоты 1 раз в неделю 3 недели; ЗК6 – группа введения золедроновой кислоты 1 раз в неделю 6 недель; К – контрольная группа

Таблица 2

Скорость кровотока, измеренная методом ЛДФ, в пародонте у крыс контрольной группы и групп ЗК 1, 3, 6 недель

Параметр	Контрольная группа	ЗК 1 нед.			ЗК 3 нед.			ЗК 6 нед.			P					
		Т ₁ , мин	Т _{max} , мин	A _{max} , %	A ₁ (Qas), мл/с	A _{max} (Qas), мл/с	Т ₁ , мин	Т _{max} , мин	A _{max} , %	Т ₁ , мин	Т _{max} , мин	A _{max} , %	ЗК1 и К	ЗК3 и ЗК1	ЗК6 и ЗК3	ЗК3 и К
Т ₁ , мин	0,11 (0,10–0,14)	0,48 (0,38–0,61)*	0,56 (0,47–0,62)***	0,44 (0,39–0,55)*	0,44 (0,39–0,55)*	0,11 (0,10–0,14)	0,48 (0,38–0,61)*	0,56 (0,47–0,62)***	0,44 (0,39–0,55)*	0,11 (0,10–0,14)	0,48 (0,38–0,61)*	0,03*	0,4	0,5	0,02*	0,03*
Т _{max} , мин	2,04 (1,26–1,63)	2,01 (1,83–2,11)*	2,23 (2,01–2,41)*	2,33 (2,21–2,66)*, ***	2,33 (2,21–2,66)*, ***	2,04 (1,26–1,63)	2,01 (1,83–2,11)*	2,23 (2,01–2,41)*	2,33 (2,21–2,66)*, ***	2,04 (1,26–1,63)	2,01 (1,83–2,11)*	0,02*	0,03**	0,03***	0,01*	0,02*
A _{max} , %	162 (152–197)	159 (150–161)	145 (139–148)*	133 (130–138)*, **, ***	133 (130–138)*, **, ***	162 (152–197)	159 (150–161)	145 (139–148)*	133 (130–138)*, **, ***	162 (152–197)	159 (150–161)	0,31	0,04**	0,04***	0,03*	0,01*
A ₁ (Qas), мл/с	8,6 (7,86–9,24)	7,92 (7,86–8,24)	5,42 (5,28–5,62)*	6,99 (6,82–7,12)***	6,99 (6,82–7,12)***	8,6 (7,86–9,24)	7,92 (7,86–8,24)	5,42 (5,28–5,62)*	6,99 (6,82–7,12)***	8,6 (7,86–9,24)	7,92 (7,86–8,24)	0,08	0,2	0,04***	0,03*	0,06
A _{max} (Qas), мл/с	13,92 (12,02–15,6)	11,96 (9,12–11,78)*	10,96 (9,12–10,78)*	8,0 (7,8–8,12)*, ***	8,0 (7,8–8,12)*, ***	13,92 (12,02–15,6)	11,96 (9,12–11,78)*	10,96 (9,12–10,78)*	8,0 (7,8–8,12)*, ***	13,92 (12,02–15,6)	11,96 (9,12–11,78)*	0,03*	0,2	0,03***	0,02*	0,02*
Т ₁ , мин	3,23 (2,88–3,42)	3,34 (3,28–3,38)	3,91 (3,78–4,01)*, ***	3,94 (3,89–4,09)*	3,94 (3,89–4,09)*	3,23 (2,88–3,42)	3,34 (3,28–3,38)	3,91 (3,78–4,01)*, ***	3,94 (3,89–4,09)*	3,23 (2,88–3,42)	3,34 (3,28–3,38)	0,31	0,03**	0,5	0,04*	0,01*
AUC (0–5 мин), мл·мин/с	8,1 (8,05–8,4)	6,93 (6,72–7,14)	6,51 (6,22–6,74)*	5,17 (4,95–5,29)*, ***	5,17 (4,95–5,29)*, ***	8,1 (8,05–8,4)	6,93 (6,72–7,14)	6,51 (6,22–6,74)*	5,17 (4,95–5,29)*, ***	8,1 (8,05–8,4)	6,93 (6,72–7,14)	0,08	0,2	0,02***	0,03*	0,01*
AUC (0–2 мин), мл·мин/с	5,93 (5,27–6,29)	4,02 (3,92–4,12)	2,91 (2,6–3,18)*, **	2,07 (1,91–2,2)*, ***	2,07 (1,91–2,2)*, ***	5,93 (5,27–6,29)	4,02 (3,92–4,12)	2,91 (2,6–3,18)*, **	2,07 (1,91–2,2)*, ***	5,93 (5,27–6,29)	4,02 (3,92–4,12)	0,24	0,03**	0,04***	0,04*	0,02*
AUC (2–5 мин), мл·мин/с	2,17 (2,03–2,67)	2,91 (2,6–3,18)	3,61 (3,3–3,78)*, ***	3,1 (2,88–3,38)*	3,1 (2,88–3,38)*	2,17 (2,03–2,67)	2,91 (2,6–3,18)	3,61 (3,3–3,78)*, ***	3,1 (2,88–3,38)*	2,17 (2,03–2,67)	2,91 (2,6–3,18)	0,07	0,04**	0,5	0,03*	0,04*

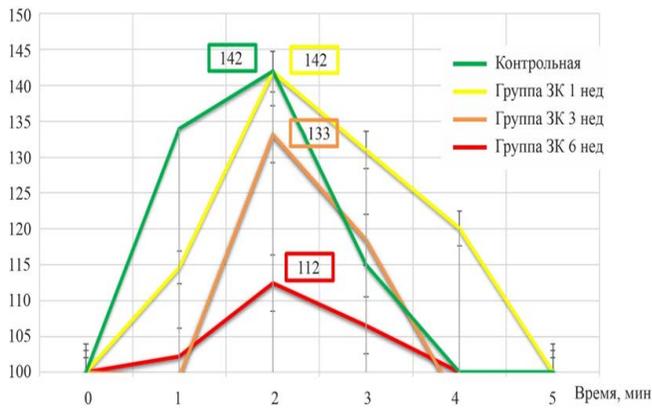


Рис. 2. Скорость кровотока, измеренная методом УЗДГ, в пародонте при аппликации ацетилхолина крысам контрольной группы и в группах ЗК 1, 3, 6 недель (процент от исходного уровня)

Fig. 2. Blood flow velocity measured by UHFV in the periodontium during acetylcholine application to rats of the control group and in the groups of ZA 1, 3, 6 weeks old (percent of baseline)

мечена следующая реакция на аппликацию ацетилхолина: прирост скорости кровотока начинался на 1-й минуте после окончания воздействия ацетилхолина, на 2-й минуте достигал максимальных значений ($142 \pm 17\%$), после чего снижался и достигал исходного уровня к 5-й минуте.

Реакция сосудов у крыс контрольной группы в течение 3 недель на аппликацию ацетилхолина не изменилась, из чего можно сделать вывод, что введение физиологического раствора не повлияло на эндотелийзависимую вазодилатацию. После введения ЗК показатели реакции сосудов микроциркуляторного русла уменьшились у крыс двух групп, которым вводили препарат в течение 3 и 6 недель соответственно. Так, при исследовании методом УЗДГ максимальный прирост скорости кровотока отмечен также на 2-й минуте и составил $133 \pm 8,5$ и $112 \pm 7,8\%$ у крыс 3-й и 4-й групп соответственно, что достоверно ниже, чем в контрольной группе ($142 \pm 17\%$); у крыс 2-й группы (1 неделя введения ЗК) – $142 \pm 42\%$, что соответствовало значению контрольной группы (табл. 1, рис. 2). При измерении скорости кровотока методом ЛДФ максимальный приток крови был также ниже, чем в контроле у крыс, которым вводили препарат в течение 3 и 6 недель соответственно. Это достоверно ниже значений контрольной группы – $162 \pm 31,8\%$ (табл. 2, рис. 3).

Причем оба метода измерения кровотока показали максимальные нарушения реактивности сосудов при введении ЗК в течение 6 недель. Из полученных результатов видно, что однократное введение золедроновой кислоты не приводило к изменению скорости кровотока в пародонте крысы.

В настоящей работе нами была сделана попытка не только установить роль сосудистого компонента в развитии БОН, но и найти возможные пути его профилактики. Мы использовали достаточно высокую дозу ЗК ($0,18$ мг/кг в неделю), но не максимальную, описанную в литературе ($0,6$ мкг/кг в неделю [10]), и вводили ее внутривенно. Это в наибольшей степени соответствует клиническим случаям, так как именно внутривенное введение

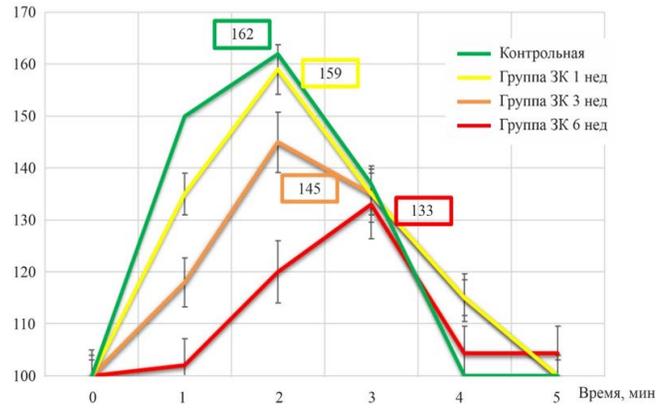


Рис. 3. Скорость кровотока, измеренная методом ЛДФ, в пародонте при аппликации ацетилхолина крысам контрольной группы и в группах ЗК 1, 3, 6 недель (процент от исходного уровня)

Fig. 3. Blood flow velocity measured by LDF method in the periodontium during acetylcholine application to rats of the control group and in the groups of ZA 1, 3, 6 weeks old (percent of baseline)

ЗК у человека сопровождается наибольшим риском развития БОН. Введение ЗК 1 раз в неделю в течение 1, 3 или 6 недель отражает не столько длительность лечения, сколько степень ее накопления в тканях крысы.

Время полувыведения ЗК из костей крысы, по данным Н. М. Weiss et al. [6], составляет 150–200 дней. Из мягких тканей, безусловно, ЗК удаляется быстрее, хотя по показателю площади под кривой (AUC) на протяжении 256 дней соотношение концентрации ЗК в тканях и в плазме крови составило 8/40. Таким образом, трех- и шестикратное введение ЗК 1 раз в неделю сопровождается ее накоплением в костной ткани, а также увеличением содержания в мягких тканях, включая стенку сосуда.

Мы оценивали состояние микроциркуляции в области интактного пародонта, то есть до нанесения травмы в виде удаления зуба. Таким образом, мы отмечали исходное состояние кровотока, который влияет как на заживление, так и на степень вторичного повреждения в зоне заживления, а следовательно, может быть напрямую связан с некрозом.

Мы получили данные, что введение ЗК дозозависимо (соответственно числу введений) влияет на состояние микроциркуляции в интактном пародонте. Ранее мы получили данные, что однократное введение ЗК не влияло на костный дефект после удаления зуба, в то время как введение ЗК в течение 3 и 6 недель сопровождалось увеличением костного дефекта, а также появлением гистологических признаков остеонекроза [11]. При этом введение ЗК в течение 6 недель приводило к максимальному повреждению. Таким образом, полученные нами данные позволяют предположить прямую связь между степенью остеонекроза и нарушением реактивности микрососудов. Наши данные подтверждаются и результатами других авторов. Так, показано, что после введения ЗК происходит нарушение кровообращения в микрососудах нижней челюсти у крысы, при этом результаты были показаны с помощью микро-КТ, то есть методом, имеющим высокую чувствительность [12]. Таким образом, наши данные

не исключают возможной ишемии и даже, скорее, подтверждают нарушение кровообращения в пародонте до удаления зуба.

Вывод

Золедроновая кислота дозозависимо вызывает нарушение реакции сосудов и приводит к уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации. Максимальные расстройства регионарного кровообращения наблюдали при шестинедельном введении ЗК, в то время как однократное введение не сопровождалось изменением сосудистой реакции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / Author declares that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с. [Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu*. M, MNIOI im. P.A. Gercena - filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2017:236. (In Russ.)]. ISBN 978-5-85502-231-5.

2. Oprea-Lager DE, Cysouw MCF, Boellaard R, Deroose CM, de Geus-Oei LF, Lopci E, Bidaut L, Herrmann K, Fournier LS, Bäuerle T, deSouza NM, Lecouvet FE. Bone Metastases Are Measurable: The Role of Whole-Body MRI and Positron Emission Tomography. *Front Oncol*. 2021;19:11:772530. Doi: 10.3389/fonc.2021.772530.

3. Остеонекроз. Часть I / Ильиных Е.В., Барскова П.И., Лидов П.И., Насонов Е.Л. // *Соврем. ревматол.* – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 17–24. [Ilyinyh EV, Barskova PI, Nasonov EL. *Osteonekroz. Chast' I. Sovremennaya revmatologiya*. 2013;7(1):17-24. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2013-2362.

4. Andrew E, Rosenberg A, Khurana JS. Osteomyelitis and osteonecrosis. *Diagnostic Histopathology*. 2016;22(10):355–368. Doi: 10.1016/j.mpdhp.2016.09.005.

5. Роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе бисфосфонат-ассоциированного остеонекроза / Петросян А.Л., Яременко А.И., Виноградов С.Ю., Власов Т.Д. // *Институт стоматол.* – 2023. – Т. 101, №4. – С. 96–98. [Petrosyan AL, Yaremenko AI, Vinogradov SYu, Vlasov TD. *Rol' mikrocirkulyatornyh narushenij v patogeneze bisfosfonat-associirovannogo osteonekroza*. Institut stomatologii. 2023;101(4):96-98. (In Russ.)].

6. Weiss HM, Pfaar U, Schweitzer A, Wiegand H, Skerjanec A, Schran H. Biodistribution and plasma protein binding of zoledronic acid. *Drug Metab Dispos*. 2008;36(10):2043–2049. Doi: 10.1124/dmd.108.021071.

7. Петросян А.Л., Кутукова С.И., Чёфу С.Г. и др. Изменения микроциркуляции в области пародонта крыс под воздействием золедроновой кислоты // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* – 2019. – Т. 105, № 4. – С. 473–480. [Petrosyan AL, Kutukova SI, Chefu SG, Kosach SA, Kosach GA, Yaremenko AI, Vlasov TD. *Changes of Microcirculation in the Periodontal Area of Rats under the Influence of Zoledronic Acid*. *Russ J Physiol*. 2019;105(4):473-480. (In Russ.)]. Doi: 10.1134/S0869813919040083.

8. Петрищев Н.Н., Менишутина М.А., Власов Т.Д. и др. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов: патент на полезную модель № 47202. Приоритет полезной модели 12.04.2005. [Petrishhev N. N., Menshutina M. A. et al. *Kompleks diagnostiki disfunkcii jendotelija sosudov: Patent na poleznuju model' No 47202*. *Prioritet poleznoj modeli 12.04.2005*. [Complex of endothelial dysfunction diagnostics]. (In Russ.)].

9. Роль различных эндотелиальных вазодилататоров в регуляции тонуса артерий у крыс / Лобов Г.И., Васина Е.Ю., Малахова З.Л., Власов Т.Д. // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2018. – Т. 104, № 3. – С. 327–337. [Lobov GI, Vasina EYu, Malakhova ZL, Vlasov TD. *The role of various endothelial vasodilators in regulation of artery tonus in rats*. 2018;104(3):327-337. (In Russ.)].

10. Ersan N, van Ruijven LJ, Bronckers AL, Olgaç V, Ilgüyü D, Everts V. Teriparatide and the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a rat model. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014;43(1):20130144. Doi: 10.1259/dmfr.20130144.

11. Kosach GA, Petrosyan AL, Yaremenko AI, Zubareva AA, Kutukova SI, Yagmurov OD, Chefu SG, Molokova VA, Ignatova VD, Kosach SA, Vlasov TD. Disorders of microcirculation in the mechanism of bisphosphonate osteonecrosis: preliminary study in rats. *Br J Oral Maxillofacial Surgery*. 2020;58(9):38-44. Doi:10.1016/j.bjoms.2020.05.030.

12. Guevarra CS, Borke JL, Stevens MR, Bisch FC, Zakhary I, Messer R, Gerlach RC, Elsalanty ME. Vascular alterations in the sprague-dawley rat mandible during intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Implantology*. 2015;41(2):24-29. Doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00074.

Информация об авторе

Петросян Александр Львович – ассистент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, E-mail: 89119309875@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0397-2767.

Author information

Petrosyan Aleksandr L. – Assistant, Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: 89119309875@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0397-2767.

УДК 616-092.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90

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

Гематоэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция)

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

Статья поступила в редакцию 31.10.23 г.; принята к печати 22.12.23 г.

Резюме

Проблема поддержания здоровья на должном уровне пациентов пожилого и старческого возраста год от года становится все более актуальной. Эта актуальность совершенно понятна, так как детальное изучение этой темы позволит улучшить качество жизни у преимущественно уязвимой категории граждан. Общеизвестно, что старение – это физиологический процесс, который затрагивает все без исключения органы и системы организма. Однако, на наш взгляд, наиболее значима проблема возрастных изменений в головном мозге, поскольку ничто так сильно не снижает качество жизни пациентов старших возрастных групп, как нарушения функционирования структур центральной нервной системы (ЦНС). В статье представлен обзор литературы, в котором освещены современные представления о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) и его влиянии на возраст-ассоциированные изменения в нервной ткани.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, старение, нейродегенерация

Для цитирования: Баландин А. А., Тимганова Г. С., Баландина И. А. Гематоэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):84–90. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.

УДК 616-092.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90

А. А. BALANDIN, G. S. TIMGANOVA, I. A. BALANDINA

Blood-brain barrier as guardian of brain youth (lecture)

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

Received 31.10.24; accepted 22.12.23

Summary

The problem of maintaining the health at the proper level in elderly and senile patients is becoming more and more urgent from year to year. This relevance is quite understandable, since a detailed study of this topic will improve the quality of life in a predominantly vulnerable category of citizens. It is well known that aging is a physiological process that affects all organs and systems of the body without exception. However, in our opinion, the most significant problem is age-related changes in the brain, since nothing reduces the quality of life of elderly patients so much as dysfunction of the central nervous system (CNS) structures. The article presents a review of the literature, which highlights modern ideas about the blood-brain barrier (BBB) and its impact on age-associated changes in nervous tissue.

Keywords: blood-brain barrier, aging, neurodegeneration

For citation: Balandin A. A., Timganova G. S., Balandina I. A. Blood-brain barrier as guardian of brain youth (lecture). Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):84–90. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.

Для людей, живших до середины XX века, было совершенно естественно уйти из жизни, не дожив до пожилого и старческого возраста по состоянию здоровья, однако современные веяния медицины с постоянно развивающейся диагностикой и новыми технологиями значительно изменили эту тенденцию. Теперь достижения в сфере здравоохранения значительно увеличили продолжительность жизни человека, а персонализированный подход по сути ставит вопрос ребром – каждый живущий человек должен получить квалифицированную медицинскую помощь и достойно встретить старость [1–4].

Именно поэтому изучение проблем поддержания здоровья на должном уровне у лиц пожилого и старческого возраста год от года становится все более актуальным, что подтверждается как отечественными публикациями [5–8], так и расширением списка зарубежной научной литературы [9–11]. Все это говорит о большой заинтересованности многих исследователей в развитии такого медицинского направления, как геронтология. Такое стремление совершенно понятно, поскольку детальное изучение этой темы позволит улучшить качество жизни у преимущественно уязвимой категории граждан.

Общеизвестно, что старение – это физиологический процесс, который затрагивает все без исключения органы и системы организма. Кости с возрастом становятся менее эластичными и плотными, в них накапливаются микротрещины [12], в органах репродуктивной системы из-за снижения синтеза гормонов происходит оскудение клеточной архитектоники с разрастанием соединительной ткани [13], а у скелетных мышц уменьшается площадь поперечного сечения, мышечная ткань теряет свою физическую силу и механическую прочность [14]. Однако, на наш взгляд, наиболее значима проблема возрастных изменений в головном мозге, поскольку ничто так сильно не снижает качество жизни пациентов старших возрастных групп, как нарушения функционирования структур центральной нервной системы (ЦНС). Сюда можно отнести и повышенный травматизм на фоне нарушенной координации (по данным литературы, частота падения в пожилом и старческом возрасте составляет 15,8 % – практически каждый шестой, а половина таких упавших получают травмы различной степени тяжести) [15, 16], некачественный сон [17, 18], нарушения полноценного функционирования когнитивной сферы и расстройства эмоционального спектра [19–21]. Именно все вышперечисленное сформировало наш выбор на создание систематического обзора для улучшения понимания морфофункциональных особенностей микроциркуляторной сети ЦНС, а в фокус был взят гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Стоит начать с того, что ГЭБ – это не какая-то «стена», а уникальная функция кровеносных сосудов, которые снабжают кровью головной мозг. Прежде всего такая функциональная особенность сосудов для сохранения гомеостаза ЦНС обеспечивает правильную работу нейронов, а также защиту нервной ткани от токсических веществ и патогенных микроорганизмов. Любое изменение этой «нематериальной стены» является важным компонентом в запуске патологических процессов при различных неврологических заболеваниях [22–24]. Важно понимать, что задача ГЭБ – не просто поддерживать биохимический состав ткани мозга, а обеспечивать особый гомеостаз, необходимый для нормального функционирования нейронных цепей при синаптической передаче, синаптической перестройки нейронной сети, и, что самое важное, ГЭБ позволяет качественно протекать процессам нейрогенеза во взрослом мозге, т.е. помогает в создании новых нейронов [25].

Важнейшим компонентом ГЭБ, обеспечивающим такую высокоспециализированную нейрососудистую систему, являются эндотелиальные клетки. Они выстилают кровеносные сосуды, образуя единый «клеточный монолит», соединяясь между собой хитрым способом замыкательных пластинок, что позволяет создать плотный контакт между клеточной сомой. Клетки астроглии, окружающие их, соединяются между собой точно так же. Они играют важную роль в развитии и поддержании этой системы, опутывая своими концевыми ножками капилляры. Клетки астроглии синтезируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глия-производный нейротрофический фактор и ангиопоэтин-1 [26–28].

По этой причине перенос из крови в ткани мозга крупномолекулярных соединений и больших органических молекул становится практически невозможным. Крайне ограниченное количество молекул может пассивно диффундировать через ГЭБ. К ним относятся кислород и углекислый газ, а также небольшие молекулы жирорастворимых веществ с молекулярной массой менее 400 Да либо содержащие менее 8 водородных связей (как пример, этанол). Отдельно хочется заметить, что это еще не весь ГЭБ. За «клеточным монолитом» находится базальная мембрана (не путать с клеточным базальным слоем). По своей биохимической характеристике она представляет собой высокоорганизованный пласт из белков и является уникальной формой внеклеточного матрикса толщиной не более 100 нанометров. Эта базальная мембрана также непрерывна, тесно связана с эндотелиальными клетками, а коллагеновые волокна в ее составе обеспечивают дополнительную механическую прочность ГЭБ [28–30].

Что интересно, ГЭБ, хоть и является неотъемлемой частью микроциркуляторной сети ЦНС, но присутствует не везде. По меньшей мере шесть анатомических участков большого мозга характеризуются отсутствием ГЭБ в омывающем их сосудистом русле. К таким участкам относятся *area postrema* – самое заднее поле ромбовидной ямки, шишковидное тело (эпифиз), нейрогипофиз, прикрепленная пластинка *lamina affixa*, субфорникальный и субкомиссуральный органы. Большинство этих регионов большого мозга принадлежат к нейроэндокринным структурам, активно участвующим в процессах нейрогуморальной регуляции. Наличие ГЭБ препятствовало бы исполнению данными анатомическими образованиями своих функций [31].

В целом можно выделить как минимум четыре основных механизма, осуществляющих транспорт веществ через систему ГЭБ, и два вспомогательных. К основным механизмам относятся активный АТФ-зависимый транспорт; транспорт, опосредованный переносчиками; рецепторно-опосредованный транспорт; ионный транспорт. Вспомогательные механизмы – это пассивная диффузия (так называемый параклеточный транспорт) и трансклеточный транспорт [32]. Каждый из этих механизмов работает одновременно с другими, дополняя друг друга. Так, например, механизм транспортировки, опосредованный переносчиками, характеризуется высокой избирательностью, задействуя молекулы, например переносчика глюкозы-1 (GLUT1), LAT1/2, а также переносчиков катионных аминокислот-1 и -3 (CAT1/3), переносчиков монокарбоновых кислот-1 и -8 (MCT1/8). При этом он отличается высокой скоростью [33]. Механизм транспорта, опосредованный рецепторами, напротив, требует гораздо больше времени, так как основан на связывании лиганда с рецептором на плазматической мембране. После присоединения вещества к рецептору формируются внутриклеточные пузырьки и лишь затем они отделяются от мембраны и транспортируются к различным местам назначения [34, 35]. Также отдельно хочется подметить значимость ГЭБ для сохранения гомеостаза. На поддержание многочисленных

механизмов транспорта через ГЭБ тратится огромное количество энергии. По этой причине эволюционно эндотелиальные клетки сосудов ЦНС имеют значительно большее количество митохондрий в собственной соме в сравнении с остальными эндотелиальными клетками [32].

В отличие от основных, вспомогательные механизмы, осуществляющие транспорт веществ, не являются энергозатратными. Параклеточный транспорт достаточно ограничен за счет плотных белковых соединений между стыками эндотелиальных клеток. К этим белкам относятся окклюдин (65 кДа), клаудины (claudin-1, -3, -5, -12) (22 кДа) и мембраносвязанная гуанилаткиназа (MAGUK) семейства белков *zonula occludens* (ZO1 (220 кДа), ZO2 (160 кДа) и ZO3 (130 кДа)). Клаудины, особенно клаудин-5, являются основным герметизирующим компонентом ГЭБ. Окклюдинин – белок, который значительно крупнее клаудинов, принимает участие в регулировании адгезионных свойств между клетками, а также обеспечивает взаимодействие с белками внутри клеточной сомы и актиновым цитоскелетом [36]. Они собираются вместе, формируя белковые гетерополимеры с образованием внутримембранных нитей с флукуирующими каналами. Именно эти каналы позволяют запустить процессы селективной диффузии ионов и молекул, гидрофильных по своей биохимической природе [37]. Семейство ZO представлено белковыми молекулами, необходимыми для закрепления мембранных пептидов к актиновому цитоскелету клеток, при взаимодействии как с клаудинами, так и с окклюдинами [38].

Несмотря на весь широкий спектр защитно-приспособительных механизмов, система ГЭБ остается достаточно уязвимой. Так, нарушение лишь только одного процесса транспортировки может значительно изменить гомеостаз в нервной ткани. Например, дисфункция транспорта глюкозы GLUT1, транспорта аминокислот LAT1 и транспорта гормонов щитовидной железы MCT8 приводит к судорогам, синдромам аутистического спектра и психомоторной заторможенности соответственно [39–41].

Дисфункция ГЭБ провоцирует проникновение в нервную ткань различных токсинов и патогенов, занос иммунных клеток, а также «неудержание» белков, важных для нормального функционирования нейронов, что впоследствии негативно влияет на гомеостатический «ионно-белковый баланс» ткани мозга, вызывая различную неврологическую симптоматику. Например, утечка белков плазмы, таких как альбумин, протромбин и плазминоген, может привести к массовому апоптозу нейронов [42]. Существует огромное количество научных исследований, доказывающих, что дисфункция ГЭБ является одним из главных звеньев запуска патогенеза многих неврологических заболеваний, включая инсульты, посттравматическую энцефалопатию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [43–46].

Однако наш обзор не случайно посвящен роли возраста в запуске различных заболеваний, так как главную скрипку в развитии заболеваний ЦНС, а

впоследствии нарушении работы ГЭБ, стоит отдать такому физиологическому и неизбежному состоянию, как старение [47].

Если же проанализировать исследования, которые посвящены возрастным анатомическим изменениям в головном мозге, то большинство из них сводятся к одному – уменьшению линейных и кубических параметров отделов ЦНС. При этом бросается в глаза – начинаются эти процессы уже в зрелом возрасте, еще задолго до вступления человека в период пожилого и старческого возраста [48–52].

Безусловно, возраст является наиболее влиятельной причиной риска развития патологии в системе сосудов [53–55]. Даже при отсутствии пресловутых факторов риска, таких как курение или чрезмерное употребление алкогольсодержащих напитков, возраст-ассоциированные изменения стенок сосудов приводят к хронической церебральной гипоперфузии, вызывающей фенотипические изменения в мозге и, следовательно, делают ткани мозга более уязвимым и к различным поражениям [56–59].

Так, в исследовании Y. Ohene et al. (2021) было установлено, что в коре головного мозга пожилых мышей среднее время водообмена было на 32 % быстрее в сравнении со взрослыми особями. Это указывает на снижение устойчивости системы ГЭБ к проникновению воды с возрастом [60]. В исследовании X. Jiang et al (2018), при изучении взрослых мышей с дефицитом пероцитов, выявили у последних гипоперфузию в микроциркуляторном русле с повышенным накоплением в тканях мозга васкулотоксичных и/или нейротоксичных молекул, что в итоге приводит к повреждению сосудистой стенки и массовому апоптозу нейронов [61].

При нормальном старении ГЭБ претерпевает ряд изменений. Доказано, что с возрастом происходит снижение концентрации окклюдина в «белковом герметике» между стыками эндотелиальных клеток [62, 63]. Также выявлено снижение транспортировки молекулы глюкозы в мозг, что, по мнению исследователей, обусловлено изменением экспрессии транспортера GLUT1 с возрастом в тканях [63].

Помимо вышесказанного в стенках стареющей сосудистой сети происходят характерные морфологические и функциональные изменения, такие как утолщение стенки и снижение скорости синтеза молекул оксида азота. Все это приводит к постепенному разрушению биохимического баланса в сосудистой стенке. Дополнительно происходят изменения функции и редокс-статуса гладкомышечных клеток сосудов, что способствует их возрастному ремоделированию. В результате проявляется та самая «сосудистая дисфункция» [64, 65].

Безусловно, все перечисленное обусловлено механизмами старения, которые запрограммированы на уровне генов [66]. Но помимо них определенное значение в возрастной патологии имеет окислительный стресс митохондрий. Еще в середине XX века была озвучена учеными так называемая митохондриальная теория старения, которая с течением времени не раз опровергалась, подтверждалась, пополнялась и уточнялась. При этом роль митохондрий в процессе

старения тканей организма получает все большее признание. В целом роль митохондрий в поддержании энергетического баланса нервной ткани особенно интересна, так как мозг – самый «энергопотребляющий» орган среди всех. К примеру, головной мозг, составляя всего лишь 5 % от массы тела, потребляет более 15 % всех поступающих питательных веществ и микроэлементов, в том числе кислорода и глюкозы. Это означает, что нервная ткань крайне чувствительна к аэробным нарушениям и митохондриальной дисфункции [67, 68]. Установлено, что в церебральных эндотелиоцитах митохондрии относительно крупные (0,2–0,6 мкм) и представлены гораздо большим количеством в сравнении с эндотелиальными клетками других локализаций, что говорит о дополнительной «эволюционной подстраховке» [69]. Как следствие, ключевой движущей силой сосудистого окислительного стресса является возрастная дисфункция митохондрий, приводящая к изнашиванию сосудов с возрастом [70, 71].

Однако в этом роль митохондрий в физиологическом старении тканей не ограничивается. Существует рабочая гипотеза, что митохондрии участвуют в образовании «пигмента старости» – липофусцина – аутофлуоресцентного белкового конгломерата коричнево-желтого оттенка, состоящего из липидов, ионов различных металлов (Fe, Ca, Zn) и неправильно сформированных пептидов. Включений липофусцина особенно много в цитоплазме, нейронах и клетках глии. С течением времени эти конгломераты постепенно накапливаются в лизосомах стареющих клеток мозга [72–74]. Эти включения липофусцина определяют специфический паттерн старения, что негативно воздействует на цитоскелет нейронов, ухудшая тот самый параклеточный транспорт, замедляя метаболические процессы внутри сомы нейронов. Будучи связанным с механизмами ухода нейронов в апоптоз, а также пролиферацией и активацией глии, липофусцин долгое время считался исследователями лишь свидетелем различных возрастных нейродегенеративных процессов. Однако последние работы в этой области доказывают обратное. Молекулы липофусцина в процессах нейродегенерации являются наиважнейшим фактором старения, тем самым узловым звеном, которое представляет собой движущую силу возрастных инволютивных изменений нервной ткани при физиологическом старении [74–76].

Подводя обзор к логическому завершению, стоит обобщить, что ГЭБ действительно стоит на страже «молодости» головного мозга. Это очень сложная, энергозатратная для организма и функционально хитро устроенная система, которая на протяжении всей жизни человека старается поддерживать гомеостаз тканей головного мозга. Малейшие нарушения этих компенсаторных механизмов обрушивают каскад реакций от молекулярно-клеточного до тканевого уровня – запуск возрастной нейродегенерации.

Заключение

Таким образом, подводя итог выше сформированному обзору, становится ясно, что ухудшение

морфофункциональных показателей ГЭБ присуще не только различным неврологическим заболеваниям, и является характерной чертой здорового физиологического старения. ГЭБ, вне всяких сомнений, поддерживает молодость мозга, поэтому дальнейшее изучение его возрастных изменений необходимо для понимания механизмов, запускающих и ускоряющих возрастную нейродегенерацию тканей ЦНС. Данный подход может существенно продвинуть такие сферы медицины как неврология, гериатрия, реабилитация пожилых, а также повлиять на стратегию фармакологических компаний, занимающихся производством лекарственных средств следующего поколения, направленных на профилактику возрастных нейродегенеративных заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Литература / References

1. Пальцев М. Персонализированная медицина // Наука в России. – 2011. – № 1. – С. 12–17. [Palcev M. Personalized medicine. *Sci Russ.* 2011;(1):12-17. (in Russ.)].
2. Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention // *PLoS One.* 2022;17(4):e0265842. Doi: 10.1371/journal.pone.0265842.
3. Flatt T, Partridge L. Horizons in the evolution of aging. *BMC Biol.* 2018;16(1):93. Doi: 10.1186/s12915-018-0562-z.
4. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes.* 2020;11(6):679. Doi: 10.3390/genes11060679.
5. Ломова И.П., Кожевникова В.В., Левашкина И.М. и др. Ранние маркеры и предикторы цереброваскулярных заболеваний в группе сотрудников МЧС России молодого и среднего возраста // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 27–36. [Lomova IP, Kozhevnikova VV, Levashkina IM, Hutorov DN, Kindyashova VV, Makarova NV, Serebryakova SV, Tihomirova OV. Early markers and predictors of cerebrovascular diseases in a group of young and middle-aged EMERCOM employees. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):27-36. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-27-36.
6. Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой // Успехи геронтолог. – 2021. – Т. 34, № 3. – С. 461–465. [Balandin AA, Balandina IA, Pankratov MK. Efficacy of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Advances Gerontol.* 2021;34(3):461-465. (in Russ.)]. Doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017
7. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А. и др. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах // Сиб. науч. мед. журн. – 2021. – Т. 41, № 2. – С. 56–65. [Bessonov IS, Kuznecov VA, Gorbatenko EA, Sapozhnikov SS, Zyryanov IP. Results of percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation in various age groups. *Siberian Sci Med J.* 2021;41(2):56-65. (in Russ.)]. Doi: 10.18699/SSMJ20210208
8. Друзь В.Ф., Олейникова И.Н., Будза В.Г. и др. Гендерные особенности одиноко проживающих психически

больных позднего возраста и их связь с клиническими факторами // Оренбургский мед. вестн. – 2019. – № 1. – С. 29–33. [Druz VF, Olejnikova IN, Budza VG, Antohin EYu, Demyanova OA, Chalaya EB. Gender characteristics of mentally ill people living alone in late age and their relationship with clinical factors. *Orenburg Med Bull.* 2019;(1):29-33. (in Russ.)].

9. Meyer AC, Drefahl S, Ahlbom A, Lambe M, Modig K. Trends in life expectancy: did the gap between the healthy and the ill widen or close? *BMC Med.* 2020;18(1):41. Doi: 10.1186/s12916-020-01514-z.

10. Phillips KU. Achieving Healthy NC 2030 Goals: Life Expectancy. *NC Med J.* 2022;83(5):357-360. Doi: 10.18043/nct.83.5.357.

11. Farina MP. Trends in Life Expectancy: Learning From International Comparisons. *Am J Public Health.* 2023;113(9):954-955. Doi: 10.2105/AJPH.2023.307365.

12. Boskey AL, Coleman R. Aging and Bone. *JDR.* 2010;89(12):1333-1348. Doi: 10.1177/0022034510377791.

13. Баландина И.А., Некрасова А.М., Баландин А.А. Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте // Успехи геронтол. – 2021. – Т. 34, № 6. – С. 857–862. [Balandina IA, Nekrasova AM, Balandin AA. Morphological differences of the fallopian tube ampoule in young and old age. *Advances Gerontol.* 2021;34(6):857-862. (In Russ.)]. Doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006.

14. Wu R, Delahunt E, Ditroilo M, Lowery M, De Vito G. Effects of age and sex on neuromuscular-mechanical determinants of muscle strength. *Age (Dordr).* 2016;38(3):57. Doi: 10.1007/s11357-016-9921-2.

15. Gazibara T, Kurtagic I, Kisc-Tepavcevic D, Nurkovic S, Kovacevic N, Gazibara T, Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics.* 2017;17(4):215-223. Doi: 10.1111/psyg.12217.

16. Характеристика пострурально-моторного контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений / Дёмин А.В., Мороз Т.П., Грибанов А.В., Торшин В.И. // Экология человека. – 2016. – № 5. – С. 30–35. [Dyomin AV, Moroz TP, Gribanov AV, Torshin VI. Postural-motor control characteristics in older female fallers. *Human ecology.* 2016;(5):30-35. (in Russ.)].

17. Кохан Е.Н., Черняк А.В., Резниченко Е.К. Инсомния у пожилых и пути ее коррекции // Молодежный иннова. вестн. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 208–209. [Kohan EN, CHernyak AV, Reznichenko EK. Insomnia in the elderly and ways of its correction. *Youth Innov Bull.* 2015;4(1):208-209. (in Russ.)].

18. Полужетов М.Г., Ляшенко Е.А. Возможности коррекции инсомнии у пожилых пациентов // Эффективная фармакотер. – 2014. – № 22. – С. 44–49. [Poluektov MG, Lyashenko EA. Possibilities of correction of insomnia in elderly patients. *Effective Pharmacother.* 2014;(22):44-49. (in Russ.)].

19. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Чихачев И.В. Эмоциональные риски у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями // Психич. здоровье. – 2022. – Т. 17, № 9. – С. 20–28. [Reznikova TN, Seliverstova NA, CHihachev IV. Emotional risks in elderly people with moderate cognitive impairment. *Mental Health.* 2022;17(9):20-28. (in Russ.)]. Doi: 10.25557/2074-014X.2022.09.20-28.

20. Ганин Д.В., Карасёва Т.В. Взаимосвязь эмоциональных и когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста // Науч. мнение. – 2021. – № 11. – С. 21–24. [Ganin DV, Karasyova TV. Interrelation of emotional and cognitive disorders in the elderly. *Sci Opinion.* 2021;(11):21-24. (in Russ.)]. Doi: 10.25807/2224378_2021_11_21.

21. Mustafa Khalid N, Haron H, Shahar S, Fenech M. Current Evidence on the Association of Micronutrient Malnutrition with Mild Cognitive Impairment, Frailty, and Cognitive Frailty among Older Adults: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15722. Doi: 10.3390/ijerph192315722.

22. Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med.* 2020;217(4):e20190062. Doi: 10.1084/jem.20190062.

23. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):69. Doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.

24. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. Doi: 10.1101/cshperspect.a020412.

25. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57(2):178-201. Doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.

26. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика глиоархитектоники таламуса человека молодого и старческого возраста // Журн. анат. и гистопатол. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 14–18. [Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA. Comparative immunohistochemical characteristics of the glioarchitectonics of the thalamus of a young and senile person. *J Anat Histopathol.* 2021;10(4):14-18. (in Russ.)]. Doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-4-14-18.

27. Liu B, Teschemacher AG, Kasparov S. Neuroprotective Potential of Astroglia. *J Neurosci Res.* 2017;95(11):2126-2139. Doi: 10.1002/jnr.24140.

28. Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(11):1959-1972. Doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.

29. Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии // Нейрохирургия. – 2006. – № 2. – С. 6–11. [Lebedev VV. Blood-brain barrier in practical neurosurgery. *Neurosurgery.* 2006;(2):6-11. (In Russ.)].

30. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;4(2):78-82. Doi: 10.1136/svn-2018-000198.

31. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 70–84. [Blinov DV. Modern ideas about the role of violation of the resistance of the blood-brain barrier in the pathogenesis of CNS diseases. Part 2: Functions and mechanisms of damage to the blood-brain barrier. *Epilepsy Paroxysmal States.* 2014;6(1):70-84. (In Russ.)].

32. Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and Cell Biology of the Blood-Brain Barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2019;35:591-613. Doi: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062608.

33. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiological Rev.* 2019;99(1):21-78. Doi: 10.1152/physrev.00050.2017.

34. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res.* 2007;24(9):1759-1771. Doi: 10.1007/s11095-007-9379-0.

35. Goulatis LI, Shusta EV. Protein engineering approaches for regulating blood-brain barrier transcytosis. *Curr Opin Struct Biol.* 2017;45:109-115. Doi: 10.1016/j.sbi.2016.12.005.

36. Knox EG, Aburto MR, Clarke G, Cryan JF, O'Driscoll CM. The blood-brain barrier in aging and neurodegenera-

- tion. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2659-2673. Doi: 10.1038/s41380-022-01511-z.
37. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):69. Doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
38. Lochhead JJ, Yang J, Ronaldson PT, Davis TP. Structure, function, and regulation of the blood-brain barrier tight junction in central nervous system disorders. *Front Physiol*. 2020;11:914. Doi: 10.3389/fphys.2020.00914.
39. Fan H, Cai Q, Qin Z. Measurement and Modeling of Transport Across the Blood-Brain Barrier. *J Biomech Eng*. 2023;145(8):080802. Doi: 10.1115/1.4062737.
40. Vatine GD, Al-Ahmad A, Barriga BK, Svendsen S, Salim A, Garcia L, Garcia VJ, Ho R, Yucer N, Qian T, Lim RG, Wu J, Thompson LM, Spivia WR, Chen Z, Van Eyk J, Palecek SP, Refetoff S, Shusta EV, Svendsen CN. Modeling Psychomotor Retardation using iPSCs from MCT8-Deficient Patients Indicates a Prominent Role for the Blood-Brain Barrier. *Cell Stem Cell*. 2017;20(6):831-843.e5. Doi: 10.1016/j.stem.2017.04.002.
41. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*. 1991;325(10):703-709. Doi: 10.1056/NEJM199109053251006.
42. Gingrich MB, Traynelis SF. Serine proteases and brain damage – is there a link? *Trends Neurosci*. 2000;23(9):399-407. Doi: 10.1016/S0166-2236(00)01617-9.
43. Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера / Горячева А.В., Барсков И.В., Дауни Г.Ф., Манухина Е.Б. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 59–64. [Goryacheva AV, Barskov IV, Dauni GF, Manuhina EB. Adaptation to periodic hypoxia prevents a decrease in the density of the vascular network of the rat brain in experimental Alzheimer's disease. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(2):59-64. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64.
44. Попова П.И., Головкин А.С., Кудрявцев И.В. и др. Маркеры дисфункции эндотелия у пожилых пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. Рецепторы и внутриклеточная сигнализация : сб. статей. Том 1. – Пушкино: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук». – 2021. – С. 116–122. [Popova PI, Golovkin AS, Kudryavcev IV, Avdonin PP, Tokarev AYU, Serebryakova MK, Dobrylko IA, Velikonivcev FS, Avdonin PV, Goncharov NV. Markers of endothelial dysfunction in elderly patients with impaired cerebral circulation. *Receptors and intracellular signaling : A collection of articles*. Vol. 1. Pushchino, Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", 2021:116-122. (In Russ.)].
45. Choi JH, Santhosh M, Choi JW. In Vitro Blood-Brain Barrier-Integrated Neurological Disorder Models Using a Microfluidic Device. *Micromachines (Basel)*. 2019;11(1):21. Doi: 10.3390/mi1101021.
46. Li W, Cao F, Takase H, Arai K, Lo EH, Lok J. Blood-Brain Barrier Mechanisms in Stroke and Trauma. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;273:267-293. Doi: 10.1007/164_2020_426.
47. Bauer M, Wulkersdorfer B, Karch R, Philippe C, Jäger W, Stanek J, Wadsak W, Hacker M, Zeitlinger M, Langer O. Effect of P-glycoprotein inhibition at the blood-brain barrier on brain distribution of (R)-[11 C]verapamil in elderly vs. young subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):1991-1999. Doi: 10.1111/bcp.13301.
48. Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В. и др. Гендерные различия объема структур головного мозга в аспекте физиологического старения // Успехи геронтолог. – 2021. – Т. 34. – № 3. – С. 352–359. [Anan'eva NI, Lukina LV, Andreev EV, Salomatina TA, Safonova NYU, Parfyonova AV, Grebenshchikova RV. Gender differences in the volume of brain structures in the aspect of physiological aging. *Advances Gerontol*. 2021;34(3):352-359. (In Russ.)]. Doi: 10.34922/AE.2021.34.3.003.
49. Баландин А.А., Баландина И.А., Железнов Л.М. Анатомические характеристики таламусов человека по данным магнитно-резонансной томографии в первом и втором периодах зрелого возраста // Операт. хир. и клин. анат. – 2021. – Т. 5. – № 3. – С. 5–9. [Balandin AA, Balandina IA, ZHeleznov LM. Anatomical characteristics of human thalamuses according to magnetic resonance imaging in the first and second periods of adulthood. *Operat Surg Clin Anat*. 2021;5(3):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oper-hirurg202150315.
50. Баландин А.А., Баландина И.А., Юрушбаева Г.С. Возрастная динамика параметров объема ствола мозга у женщин // Наука и инновации в мед. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 83–86. [Balandin AA, Balandina IA, YUrushbaeva GS. Age dynamics of parameters of the brain stem volume in women. *Sci Innov Med*. 2023;8(2):83-86. (In Russ.)]. Doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-83-86.
51. Arda KN, Akay S. The Relationship between Corpus Callosum Morphometric Measurements and Age/Gender Characteristics: A Comprehensive MR Imaging Study. *J Clin Imaging Sci*. 2019;9:33. Doi: 10.25259/JCIS-13-2019.
52. Allouh MZ, Al Barbarawi MM, Ali HA, Mustafa AG, Alomari SO. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum According to Age and Sex in Middle Eastern Arabs: Racial Comparisons and Clinical Correlations to Autism Spectrum Disorder. *Front. Syst Neurosci*. 2020;14:30. Doi: 10.3389/fnsys.2020.00030.
53. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний // Безопасность и риск фармакотер. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 15–24. [Sychev DA, Ostroumova OD, Per-everzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYU. Elderly and senile age of patients as a risk factor for the development of drug-induced diseases. *Safety Risk Pharmacother*. 2021;9(1):15-24. (In Russ.)].
54. Corrada M, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas C. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*. 2008;71(5):337-343. Doi: 10.1212/01.wnl.0000310773.65918.cd.
55. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am*. 2012;96(1):87-91. Doi: 10.1016/j.mcna.2011.11.003.
56. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 19–33. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelium and aging: mechanisms of formation of senescent phenotype of endothelial cells. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3):19-33. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.
57. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):311-336. Doi: 10.1007/s00401-018-1815-1.

58. Segarra M, Aburto MR, Acker-Palmer A. Blood-Brain Barrier Dynamics to Maintain Brain Homeostasis. *Trends Neurosci.* 2021;44(5):393-405. Doi: 10.1016/j.tins.2020.12.002.
59. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(10):1028-1041. Doi: 10.1093/gerona/glq113.
60. Ohene Y, Harrison IF, Evans PG, Thomas DL, Lythgoe MF, Wells JA. Increased blood-brain barrier permeability to water in the aging brain detected using noninvasive multi-TE ASL MRI. *Magn Reson Med.* 2021;85(1):326-333. Doi: 10.1002/mrm.28496.
61. Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, Yang T, Bennett MVL, Chen J, Keep RF, Shi Y. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Prog Neurobiol.* 2018;163-164:144-171. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001.
62. Erickson MA, Banks WA. Age-associated changes in the immune system and blood-brain barrier functions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1632. Doi: 10.3390/ijms20071632.
63. Yang AC, Stevens MY, Chen MB, Lee DP, Stähli D, Gate D, Contrepolis K, Chen W, Iram T, Zhang L, Vest RT, Chaney A, Lehallier B, Olsson N, du Bois H, Hsieh R, Cropper HC, Berdnik D, Li L, Wang EY, Traber GM, Bertozzi CR, Luo J, Snyder MP, Elias JE, Quake SR, James ML, Wyss-Coray T. Physiological blood-brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis. *Nature.* 2020;583(7816):425-430. Doi: 10.1038/s41586-020-2453-z.
64. Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, Pimental D, Loo BV. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med.* 2013;45(1):17-36. Doi: 10.3109/07853890.2011.645498.
65. Galley JC, Straub AC. Redox Control of Vascular Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(12):e178-e184. Doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309945.
66. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Dudkowska M, Krzystyniak A, Mosieniak G, Wesierska M, Wlodarczyk J. Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:646924. Doi: 10.3389/fnagi.2021.646924.
67. Ham PB 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017;157:92-116. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.06.006.
68. Salmina AB, Kharitonova EV, Gorina YV, Teplyashina EA, Malinovskaya NA, Khilazheva ED, Mosyagina AI, Morgun AV, Shuvaev AN, Salmin VV, Lopatina OL, Komleva YK. Blood-Brain Barrier and Neurovascular Unit In Vitro Models for Studying Mitochondria-Driven Molecular Mechanisms of Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4661. Doi: 10.3390/ijms22094661.
69. Егорова А.В., Баранич Т.И., Брыдун А.В. и др. Морфологические и гистофизиологические особенности эндотелия капилляров головного мозга // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2022. – Т. 108, № 5. – С. 562–578. [Egorova AV, Baranich TI, Brydun AV, Glinkina VV, Suhorukov VS. Morphological and histophysiological features of the endothelium of the capillaries of the brain. *I.M. Sechenov Russ J Physiol.* 2022;108(5):562-578. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S086981392205003X.
70. Rossmann MJ, Gioscia-Ryan RA, Clayton ZS, Murphy MP, Seals DR. Targeting mitochondrial fitness as a strategy for healthy vascular aging. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(12):1491-1519. Doi: 10.1042/CS20190559.
71. Ungvari Z, Sonntag WE, Csiszar A. Mitochondria and aging in the vascular system. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(10):1021-1027. Doi: 10.1007/s00109-010-0667-5.
72. Лугин И.А., Игнатенко В.В., Прокофьева К.С. Современные представления о липофусцине как о биомаркере старения // *Синергия Наук.* – 2017. – № 18. – С. 1147–1156. [Lugin IA, Ignatenko VV, Prokof'eva KS. Modern ideas about lipofuscin as biomarkers of aging. *Synergy Sci.* 2017;(18):1147-1156. (In Russ.)].
73. König J, Ott C, Hugo M, Jung T, Bulteau AL, Grune T, Höhn A. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation. *Redox Biol.* 2017;11:673-681. Doi: 10.1016/j.redox.2017.01.017.
74. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2018;12:464. Doi: 10.3389/fnins.2018.00464.
75. Ефимов А.А., Маслякова Г.Н. О роли липофусцина в инволютивных и патологических процессах // *Саратовский науч.-мед. журн.* – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 111–115. [Efimov AA, Maslyakova GN. On the role of lipofuscin in involutive and pathological processes. *Saratov J Med Sci.* 2009;5(1):111-115. (In Russ.)].
76. Höhn A, Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol.* 2013;19;1(1):140-144. Doi: 10.1016/j.redox.2013.01.006.

Информация об авторах

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

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

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

Authors information

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

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

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



Редколлегия журнала с глубоким прискорбием сообщает, что 20 июня 2024 года ушел из жизни профессор Виктор Иванович Амосов, заместитель главного редактора журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция».

Виктор Иванович в 1979 году поступил в 1 Ленинградский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова и в 1985 году закончил его с отличием. С тех пор судьба Виктора Ивановича была неразрывно связана с Университетом. С 1985 по 1989 год он являлся клиническим ординатором, затем аспирантом кафедры рентгенологии и радиологии после чего в 1989 году защитил кандидатскую диссертацию, а в 1996 году – докторскую диссертацию. В 1998 году ему было присвоено ученое звание профессора.

Виктор Иванович являлся автором более 280 научных работ, из них 12 монографий и глав монографий, посвященных лучевой диагностике, лучевой терапии, пульмонологии, а также проблемам Высшей Школы. Он являлся автором 8 изобретений, 2 новых медицинских технологий, посвященных совершенствованию методов лучевой диагностики в пульмонологии. Под его руководством выполнены 19 диссертационных работ, из них – 3 докторские.

Виктор Иванович неоднократно избирался президентом крупных конгрессов с международным участием: Невский Радиологический Форум – 2009; IV Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология» – 2016; «Радиология – 2021» и XIII Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика – 2021». Являлся членом 3 диссертационных советов по лучевой диагностике: при ПСПбГМУ им. И. П. Павлова; при ВМедА им. С. М. Кирова; при ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

В. И. Амосов был отмечен благодарностью Министерства здравоохранения за добросовестный труд. Награжден медалью им. профессора М. И. Неменова, был лауреатом Почетного знака им. профессора Ю. Н. Соколова.

Являлся членом редсоветов научно-практических рецензируемых журналов: «Лучевая диагностика и терапия», «Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики», «Визуализация в медицине (Visualization in medicine)». Был членом Европейского общества радиологов, членом правления Санкт-Петербургского Радиологического Общества.

Редколлегия журнала «Регионарное кровообращение и микроциркуляция» выражает искренние соболезнования коллегам, друзьям, родным и близким Виктора Ивановича.

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:

УДК (Универсальная десятичная классификация). Приводится в левом верхнем углу первой страницы рукописи. Автор выбирает УДК в соответствии с тематикой статьи.

Русскоязычная аннотация

• *Авторы статьи.* При написании авторов статьи фамилию следует указывать после инициалов имени и отчества (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• *Название статьи.*

• *Название учреждения.* Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• *Резюме статьи* должно быть (если работа оригинальная) структурированным: введение, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150–200 слов.

Аббревиатуры и сокращения в аннотации необходимо раскрыть.

В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (анг.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (рус.)

• *Ключевые слова.* Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10, способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языках.

Англоязычная аннотация

• *Author names.* ФИО необходимо писать в соответствие с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Evgeniy A. Ivanov, Yuriy V. Petrov, Anatoliy Yu. Sidorov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• *Article title.* Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• *Affiliation.* Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. В англоязычной аффилиации не рекомендуется писать приставки, определяющие статус организации, например: «Федеральное государственное бюджетное научное учреждение» («Federal State Budgetary Institution of Science»), «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования», или аббревиатуру этой части названия («FGBNU», «FGBOU VPO»).

Наиболее полный список названий российских учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

- *Abstract*. Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- *Keywords*. Необходимо указать ключевые слова – от 4 до 10 (должны соответствовать русскоязычной версии). Для выбора ключевых слов на английском языке следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

Основной текст статьи (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion). Рекомендуется соблюдать следующую структуру: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение.

- *Таблицы* (должны быть выполнены в программе MS Word) следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. Названия таблиц необходимо перевести на английский язык.

- *Рисунки* (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждый рисунок следует дополнительно загрузить на сайт (в специальной форме для подачи статьи) отдельным файлом того программного обеспечения, в котором рисунок был выполнен (*.rtf, *.xls, и т.п.). Ссылки на рисунки в тексте обязательны.

- *Фотографии* и другие нерисованные иллюстрации должны быть помещены в текст и сопровождаться нумерованной подрисунковой подписью, которую необходимо перевести на английский язык. Кроме того, каждую фотографию следует дополнительно загрузить на сайт (в специальную форму для подачи статьи) отдельным файлом в формате *.tif (*.doc и *.docx – только в том случае, если на 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 подрисунковую подпись, которая должна соответствовать названию изображения, помещаемого в текст (пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович).

Дополнительная информация (на русском и английском языках)

- Благодарности на русском языке (в этом разделе должны быть указаны люди, которые помогли в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании как научной работы, так и процесса публикации статьи – фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

- Благодарности на английском языке (Acknowledgements).

- Информация о конфликте интересов (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

Список литературы

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (digital object identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте <http://search.crossref.org>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

ВНИМАНИЕ!

Не цитируются:

- тезисы, если они не обнаруживаются поисковыми системами;
- учебники, учебные пособия;
- статистические сборники (указываются в постраничных сносках);
- диссертации;
- авторефераты диссертаций.

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Все имена авторов русскоязычных источников дополнительно необходимо указать на транслите в системе «BSI». Название русскоязычных журналов на английском языке должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале.

При транслитерации следует использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names/ Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой <http://www.translit.ru>. Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в

рукописи статьи, присылаемой в редакцию журнала.

Примеры оформления ссылок:

Статья в журнале на английском языке:

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. [Kortkevich 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:

The UDC (Universal decimal classification). The UDC number is given in the upper left-hand corner on the first page of the article. The author chooses UDC in accordance with the topic of the article.

- *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